



MEMORIA DE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA DEL PAIS VASCO

2011



INDICE

	Pág.
Introducción	1
Gasto de funcionamiento de la Unidad	8
XI Jornadas de Farmacovigilancia. Bilbao. 2011	9
Comité Técnico de la Red Vasca de Farmacovigilancia	9
Boletines de Farmacovigilancia	10
Reuniones de Coordinación de Centros. Comité Técnico	10
Curso Eudravigilance Data Análisis System (EVDAS).....	13
Curso de Farmacovigilancia	13
Estancia formativa en la Unidad de Farmacovigilancia	14
Otras actividades	15
Informe de Resultados	16
1. Resultados del Programa de Notificación	16
Distribución por territorios	17
Tarjetas Amarillas. Distribución por procedencia	17



INDICE

	Pág.
Descripción de las notificaciones	21
Notificaciones con medicamentos recientemente comercializados..	28
2. Producción Científica.....	29
3. Consultas telefónicas	31
Anexos	32

ANEXO I - Programa XI Jornadas de Farmacovigilancia. Bilbao 2011

ANEXO II - Boletín de Tarjeta Amarilla nº 30

- Boletín de Tarjeta Amarilla nº 31

ANEXO III - Artículos en revistas

Carvajal A, Ortega S, Del Olmo L, Vidal X, **Aguirre C, Ruiz B**, Conforti A, Leone R, López-Vázquez P, Figueiras A, Ibañez L. Selective serotonin reuptake inhibitors and gastrointestinal bleeding: a case-control study. PLoS One 2011; 6(5) e19819

Ubeira FM, Anadon AM, Salgado A, Carvajal A, Ortega S, **Aguirre C**, Goikoetxea MJL, Ibañez L, Figueiras A. Synergism between prior anisakis simplex infections and intake of NSAID son the risk of upper gastrointestinal bleeding: a case-control study. PLoS Negl Trop Dis 2011;5(6) e1214

ANEXO IV -Presencia relevante en Congresos

García M. Presidencia del Comité Organizador de las XI Jornadas de Farmacovigilancia. Bilbao, 2011. Libro de Resúmenes, pag. 6.

Aguirre C. Secretario del Comité Organizador. XI Jornadas de Farmacovigilancia. Bilbao, 2011. Libro de Resúmenes, pag. 6.

Aguirre C. Presidencia del Comité Científico. XI Jornadas de Farmacovigilancia. Bilbao, 2011. Libro de Resúmenes, pag. 6.

ANEXO V - Comunicaciones a Congresos

Lertxundi U, Hernandez R, Cibrian F, **García M, Aguirre C.** Antipsychotics and seizures. XI Jornadas de Farmacovigilancia. Bilbao, 2011. **Premio** a la mejor comunicación póster. Libro de Resúmenes, pag. 71.

Aguirre C, García M, Aguirre U, Carvajal A. La polimedición en ancianos a través de la notificación de reacciones adversas a medicamentos: Una muestra del Sistema Español de Farmacovigilancia. XI Jornadas de Farmacovigilancia. Bilbao, 2011. Comunicación – oral. Libro de Resúmenes, pag. 37.



García M, Aguirre C. Montelukast: Notificación de reacciones psiquiátricas en niños. XI Jornadas de Farmacovigilancia. Bilbao. 2011. Comunicación – poster. Libro de Resúmenes, pag. 113.

Manrique P, **Aguirre C**, Albizua MI. Potencial alergénico del ketoprofeno. Intervención Sanitaria. XXV Reunión del Grupo Español de Fotobiología. Valencia. 2011.

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

UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA DEL PAÍS VASCO

INTRODUCCION

Se describe en esta memoria la actividad y resultados principales de la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco durante el año 2011.

A modo de resumen se destaca lo siguiente:

1º Número de notificaciones. Durante el año 2011 ha continuado el constante incremento en el número de notificaciones de sospecha de reacciones adversas a medicamentos recibidas mediante tarjetas amarillas, **847**, frente a 793 en 2010 y 713 en 2009 (excluidas las 410 de la vacuna pandémica), véase la figura 1. Además, se han procesado 172 notificaciones de la industria farmacéutica (la industria remite seguimientos de un mismo caso, varios laboratorios titulares pueden notificar un mismo caso y la información puede provenir de más de una vía), por ello, la cifra de notificaciones registradas es de **92**. Es de señalar el descenso relativo en el nº de notificaciones procedentes de la industria farmacéutica, 172 frente a 282 en el año 2010.

Debido a que un mismo caso puede notificarse doblemente, tarjeta amarilla e industria, a las cifras anteriores debe restarse 11 casos de notificación duplicada, por lo que el nº total de notificaciones cargadas ha sido de **928**.

Es subrayable que la Unidad de Farmacovigilancia, a pesar del trabajo suplementario que ha supuesto la organización de las XI Jornadas de Farmacovigilancia, de las que a continuación se hablará en detalle, ha cerrado el año (el 25/01/2012), cargando en la base de datos FEDRA todas las notificaciones recibidas entre el 1 y el 31 de diciembre de 2011, siendo uno de los Centros del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) que menor retraso en la carga de notificaciones mantiene.

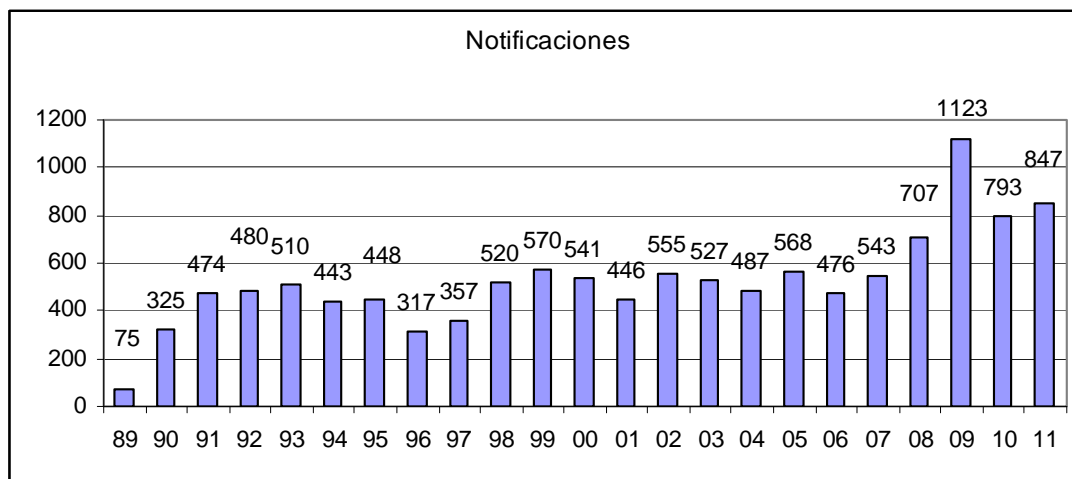


Figura 1. Evolución del número de tarjetas amarillas por año.

2º XI Jornadas de Farmacovigilancia. La organización y desarrollo de las mismas ha sido el hecho más señalado del año 2011. Aunque más adelante (página 9) se realiza una descripción pormenorizada, merece destacarse el éxito de la convocatoria, ya que asistieron 332 congresistas procedentes de todos los ámbitos sanitarios, la mayoría españoles, aunque también asistieron profesionales procedentes de Latinoamérica. Se presentaron 14 ponencias en 2 mesas redondas y un Debate, así como 94 comunicaciones (80 en forma de póster y 14 en forma de comunicación oral).

3º 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 2011 ha habido 130 nuevos notificadores, 102 médicos, 19 farmacéuticos y 9 DUE (pag. 19). Estas cifras son ligeramente inferiores a las de 2010, descenso más marcado en los DUE, estrato en el que seguramente debería hacerse más énfasis, dado su elevado nº y a la vez su escasa participación en la comunicación.

4º Indicadores de notificación de las Organizaciones asistenciales de Osakidetza (Comunicación de reacciones adversas graves y/o desconocidas). El año 2008, con la finalidad de mejorar la infranotificación procedente de hospitales de la red pública, se introdujo en los Contratos Programa del Departamento de Sanidad con las Organizaciones de Servicios de Asistencia Especializada de Osakidetza, los indicadores de notificación de efectos adversos graves y de efectos adversos desconocidos, de forma similar a como se venía aplicando desde hacía años en la asistencia primaria, y cuyo cumplimiento reporta una puntuación en dicho Contrato. Las cifras establecidas para el cumplimiento de los indicadores, tanto en Asistencia Especializada como en Asistencia Primaria, son 30 notificaciones de efectos adversos graves por mil médicos y año y/o 30 notificaciones de efectos no descritos. 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 2011 la media del indicador efectos graves comunicados en el conjunto de las Comarcas ha sido de 14 notificaciones graves-año. En cuanto al indicador de efectos no descritos la media ha sido de 9,6 notificaciones desconocidas/poco conocidas-año. En la tabla 1 puede verse la situación de ambos indicadores en primaria en 2011.

Tabla 1. Indicadores de notificación de reacciones adversas graves o desconocidas desde las Comarcas de Asistencia Primaria (1/10/2010-30/09/2011).

	INDICADORES		Estándar fijado
	Graves (nº)	Desconocidas (nº)	Graves y/o Desconocidas (nº)
ATENCION PRIMARIA			
COMARCA ARABA	9	14	≥ 7
COMARCA BILBAO	14	13	≥ 9
COMARCA INTERIOR	18	7	≥ 9
COMARCA URIBE	15	6	≥ 6
COMARCA EZKERRALDEA-ENKARTERRI	15	7	≥ 8
COMARCA GIPIZKOA-ESTE	16	11	≥ 11
COMARCA GIPIZKOA-OESTE	11	9	≥ 8

Como se desprende de la tabla 1, en la Asistencia Primaria todas las Comarcas han alcanzado o superado el indicador establecido.

Es destacable, frente a otros años, el aumento de las notificaciones de efectos desconocidos (desde la asistencia 1^a), lo que puede ser consecuencia de la penetración entre los profesionales del mensaje de lo que es importante notificar.

En la Asistencia Especializada, del total de hospitales (18), en el año 2011 han notificado 13 (fueron también 13 en 2010, 14 en 2009, 13 en 2008 y 8 en 2007). Han alcanzado o superado el valor del indicador de notificaciones graves que les corresponde por plantilla, los hospitales de Santiago, Txagorritxu, Galdakao-Usansolo, San Eloy, Zumarraga y Gorliz. En cuanto al indicador efectos no descritos la media del indicador ha sido de 2 notificaciones /año (2,1 en 2010), y únicamente el Hospital de Gorliz lo ha alcanzado. En la tabla 2 puede verse la situación de ambos indicadores en los hospitales.

Tabla 2. Indicadores de notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos (periodo 1/10/2010-30/09/2011). Hospitales.

HOSPITALES	INDICADORES		Estándar fijado
	Graves (nº)	Desconocidas (nº)	Graves y/o Desconocidas (nº)
HOSPITAL SANTIAGO	6	1	≥ 6
HOSPITAL TXAGORRITXU	10	2	≥ 10
HOSPITAL BASURTO	17	3	≥ 18
HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO	53	5	≥ 11
HOSPITAL SAN ELOY	4	0	≥ 4
HOSPITAL CRUCES	12	1	≥ 22
HOSPITAL ALTO DEBA	2	-	≥ 3
HOSPITAL DONOSTIA	9	3	≥ 22
HOSPITAL BIDASOA	1	1	≥ 3
HOSPITAL ZUMARRAGA	6	2	≥ 4
HOSPITAL MENDARO	1	-	≥ 3
HOSPITAL LEZA	-	-	≥ 1
HOSPITAL SANTA MARINA	-	-	≥ 1
HOSPITAL GORLIZ	3	2	≥ 1

Respecto a la notificación desde la Asistencia Psiquiátrica, aunque las cifras que le corresponden, de acuerdo a la plantilla, son bajas, a lo largo del 2011 dos de las tres organizaciones han notificado y Araba ha alcanzado o superado el estándar fijado (Tabla 3).

Tabla 3. Indicadores de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (periodo 1/10/2010-30/09/2011). Salud Mental.

	INDICADORES		Estándar fijado
	Graves (nº)	Desconocidas (nº)	Graves y/o Desconocidas (nº)
RED DE SALUD MENTAL			
GIPUZKOA	-	-	≥ 2
BIZKAIA	4	3	≥ 5
ARABA	3	-	≥ 1

4º Comunicación procedente de Osatek. Desde 2006 la Dirección de Osatek centraliza las comunicaciones de reacciones adversas a medios de contraste acaecidas en sus diversos centros y las envía periódicamente a la Unidad de Farmacovigilancia. Fruto de esta colaboración, durante el año 2011 se han recibido 24 notificaciones. Es destacable el descenso en el nº de notificaciones frente a 2010, que fueron 36, sin que se conozca su causa.

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

Mediante este sistema, durante el año 2011 se han recogido e incorporado al Sistema Español de Farmacovigilancia 215 casos (página 17). Teniendo en cuenta que en 2010

fueron 111, en 2009 fueron 24 y 16 en 2008, resulta destacable que en la actualidad este sistema es uno de los pilares de la notificación en la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco.

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

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 2011 ha habido 119 consultas (95 en 2010, 98 en 2009, 131 en 2008).

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

Durante el año 2011 se han publicado 2 manuscritos (véase producción científica, pag. 29) en la revista PLoS One y en PLoS Negl Trop Dis.

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.

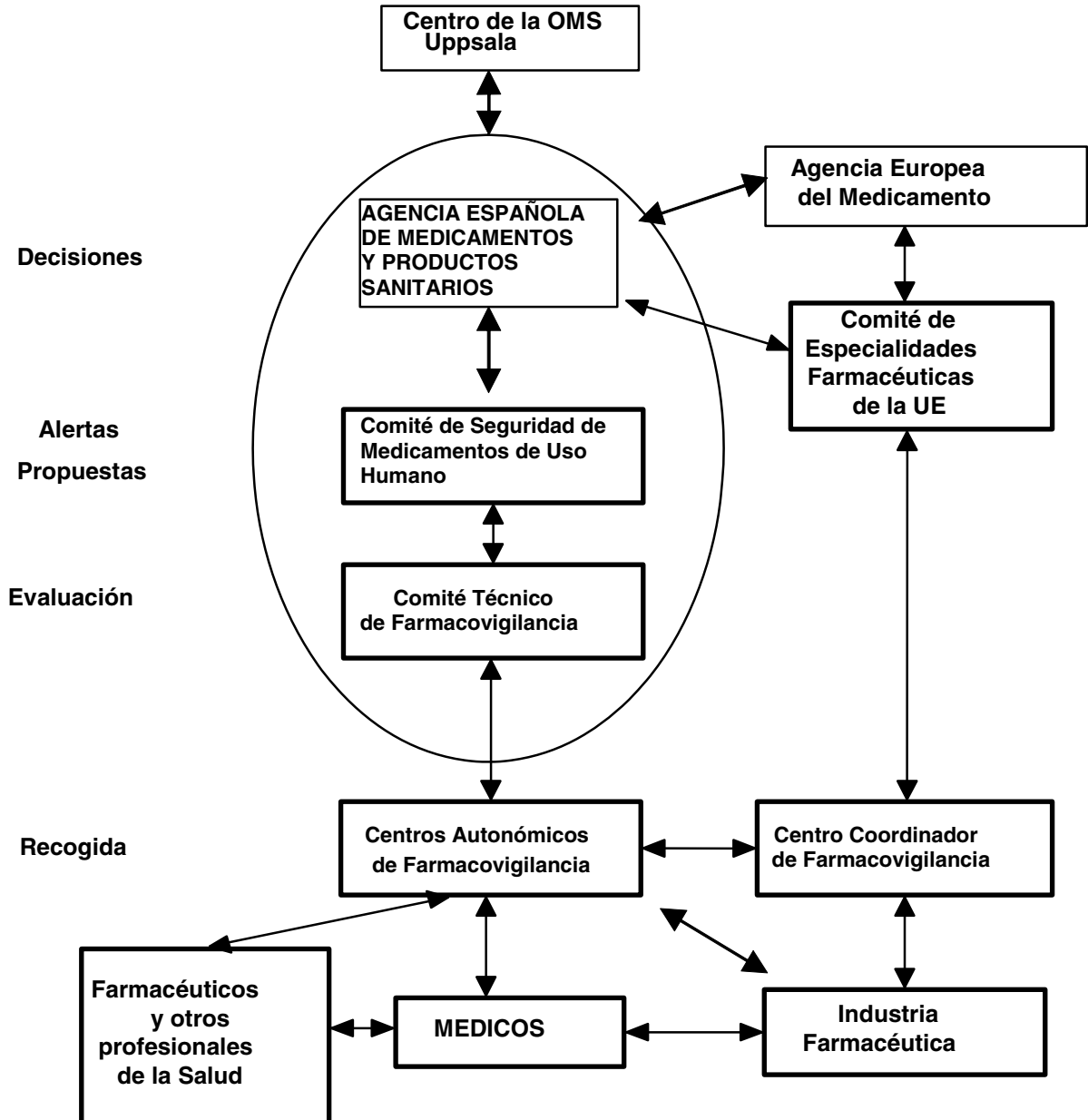


Figura 2. Flujo de la información de seguridad de medicamentos y niveles de actividad.

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 (compartida, 40%, con el Comité Etico de Investigación Clínica) con categoría de auxiliar administrativa. Las retribuciones correspondientes a los mismos han sido:

166.598,19 €

Costes directos

Consumo otros aprovisionamientos: (Material oficina, material informático inventariable, edición de boletines y tarjetas etc.) 1.558,48 €

Servicios exteriores: (Viajes, comunicaciones, reuniones, libros, publicaciones, etc.) 2.578,99€

Costes indirectos y/o estructurales

Utilización otros servicios del hospital: (Edificio, limpieza, lencería, mantenimiento, estructura, etc.). 42.533,20 €

TOTAL GASTOS 2010 213.268,86 €

XI JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA. BILBAO. 2011

Las XI Jornadas de Farmacovigilancia celebradas en Bilbao el 29 y 30 de setiembre congregaron a profesionales sanitarios de la Administración, la Industria Farmacéutica y la asistencia sanitaria, preocupados por la seguridad de los pacientes en relación con los medicamentos. Desde el año 2000, en que se celebraron por primera vez en Sevilla, el Sistema Español de Farmacovigilancia celebra un Congreso Anual, cuya organización corresponde al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma correspondiente. Estas Jornadas son financiadas íntegramente con fondos públicos, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco y los propios asistentes mediante la cuota de inscripción. Además, debido a la dependencia orgánica que tiene la Unidad de Farmacovigilancia con el Hospital de Galdakao-Usánsolo (HGU), Osakidetza y el HGU fueron piezas fundamentales para la adecuada gestión de las Jornadas, facilitando su difusión, la asistencia de los profesionales de Osakidetza y los aspectos de la gestión económica de las Jornadas.

Las Jornadas que eligieron por lema “Paciente polimedocado” intentaron acercar a los asistentes a diversas facetas de la polimedicación y la investigación en Farmacovigilancia, y se organizaron en 3 mesas redondas y una conferencia de clausura, junto con las sesiones de comunicaciones orales a las mesas y la exposición de comunicaciones en póster.

En el anexo I se recoge el programa desarrollado durante las Jornadas.

COMITÉ TÉCNICO DE LA RED VASCA DE FARMACOVIGILANCIA

El Sistema de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco regulado mediante Decreto 239/2002, entre otras disposiciones, estableció la creación de un Comité Técnico de Farmacovigilancia para el asesoramiento y apoyo a la Dirección de Farmacia del Gobierno Vasco, responsable del Programa de Farmacovigilancia. El

Comité renovó sus miembros, por nombramiento de 4/01/2010 del Excmo Sr. Consejero de Sanidad y Consumo, siendo los actuales:

- Dña. Paloma Acevedo Heranz. Directora de Farmacia
- D. Carmelo Aguirre Gómez. Unidad de Farmacovigilancia
- Dña. Montserrat García García. Unidad de Farmacovigilancia
- D. Iñigo Aizpurua Imaz. Dirección de Farmacia
- Dña. Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica Atención Primaria
- D. Jesús Fernández de Mendiola Espino. Médico Atención Primaria
- D. Ramón Saracho Rotaache. Nefrólogo Hospital.
- El Comité Técnico no se ha reunido durante el año 2011.

PRESENTACION DEL PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA

En el 2011 se realizó una Sesión General en el Hospital de San Eloy (18 de febrero) por invitación de la Dirección Médica y con el objetivo de impulsar la notificación espontánea. A la presentación de 1 hora de duración acudió un nutrido grupo de profesionales del hospital, de diferentes servicios y formación.

BOLETINES DE TARJETA AMARILLA

Durante el año 2011 la Unidad de Farmacovigilancia ha elaborado y distribuido a los profesionales sanitarios dos boletines generales, marzo (boletín nº 30) y junio (boletín nº 31). (**Anexo II**).

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 2011 se han celebrado 4 reuniones (23 de marzo, 28 de junio, 28 de setiembre, 14 de noviembre). Algunos de los temas tratados en estas reuniones han sido:

23 de marzo

- Temas presentados por los Centros del SEFV:
 - Hipomagnesemia e IBP.
 - Infarto de miocardio y anticuerpos monoclonales para la degeneración macular.
 - Falta de eficacia de algunos anticonceptivos administrados por vías diferentes de la oral.
 - Hiperpotasemias asociadas a espironolactona. Nota informativa desde la AEMPS.
- XI Jornadas de Farmacovigilancia, Bilbao 29 y 30 septiembre 2011: Mesa redonda sobre “Pacientes polimedcados y Farmacovigilancia”.

28 de junio

- Temas presentados por los Centros del SEFV:
 - Adalimumab y glomerulonefritis. Se incluirá en la base EPITT de la UE como señal.
 - Escitalopram e incontinencia urinaria.
 - Notificación web por parte de profesionales sanitarios y pacientes.
- Se renueva la candidatura de Dña Gloria Manso, como presidenta del CTSEFV-H por un plazo de dos años.
- Plan de Actuación en el SEFV-H: reunión prevista de la Dirección de la AEMPS: a partir de septiembre de 2011, la Dirección de la AEMPS convocará a los

responsables de los órganos competentes en materia de farmacovigilancia en cada una de las CCAA a una reunión para informarles sobre la nueva normativa europea de farmacovigilancia y del Plan de Actuaciones del SEFV-H que se ha elaborado en 2010.

- Señales: Información sobre EPITT: Información relativa a los temas de seguridad que se han revisado o están siendo objeto de revisión en la UE.

28 de septiembre. Reunión celebrada en Bilbao

- Temas presentados por los Centros del SEFV:
 - Roflumilast e ideación suicida. Se acuerda someter a consideración de la Secretaría del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano el número de casos de ideación suicida y al evaluación de la relación beneficio-riesgo del roflumilast.
 - Chamodent (homeopático) y RAM graves. El CAFV de Andalucía remitirá a la Secretaría del CTSEFV-H un informe de los 4 casos para su envío al Departamento de Medicamentos de uso Humano, Unidad de Homeopáticos y al Departamento de Control e Inspección de la AEMPS con el fin de iniciar los trámites de una posible inspección.
 - Trazodona y hepatotoxicidad. Se acepta solicitar al titular de autorización una ficha técnica y la adaptación de su prospecto actual, en los que se incorpore información sobre hepatotoxicidad.
- Situación de la financiación del SEFV-H.

14 de noviembre

- Temas presentados por los Centros del SEFV:
 - Hipercalcemia e hipervitaminosis por Hidroferol® (calcifediol).
 - Codeína en pediatría.
- Grupo de trabajo de formularios web de la notificación de profesionales sanitarios y pacientes.
- XII Jornadas de Farmacovigilancia, Canarias 2013.

CURSO EUDRAVIGILANCE DATA ANALYSIS SYSTEM (EVDAS)

Los días 14,15 y 16 de noviembre se llevó a cabo un curso, en la sede de la AEMPS, sobre el manejo de la base de datos europea de farmacovigilancia, EudraVigilance-PM, a través de la aplicación EVDAS (*EudraVigilance Data Analysis System*). La Agencia Europea de Medicamentos exige la realización de este curso para permitir el acceso a dicha base de datos. Asistieron técnicos de todos los Centros Autonómicos del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H).

Esta certificación obtenida permite a los técnicos de la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco, asistentes al curso, la consulta de casos de sospecha de reacciones adversas a medicamentos en la base Eudravigilance, que contiene los casos de carácter grave comunicados en la UE, así como en países del Espacio Común Europeo (Islandia, Noruega, Suiza), así como casos producidos fuera del espacio europeo, comunicados a laboratorios farmacéuticos cuya sede se encuentra en el EE.

CURSO DE FARMACOVIGILANCIA

Los días 11 al 14 de abril de 2011 se desarrolló en el Hospital de Galdakao el XXIII Curso de Farmacovigilancia al que asistieron 32 alumnos. La procedencia de los mismos fue la siguiente: 13 médicos de asistencia primaria de las comarcas sanitarias de los tres territorios, 2 médicos pediatras de asistencia primaria, 3 residentes de farmacia de hospital de otros tantos hospitales de Osakidetza, 6 enfermeras de hospital, 3 enfermeras extrahospitalarias, 2 médicos hospitalarios, 2 farmacéuticas residentes (1 del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Bizkaia) y 1 técnica de la Industria Farmacéutica.

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

ESTANCIA FORMATIVA EN LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA

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

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

Como objetivos específicos el alumno ha de aprender, a través del proceso natural que siguen las notificaciones, las fases sucesivas de trabajo con las notificaciones recibidas. Además, ha de conocer y familiarizarse con la consulta en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) y otras bases de datos de farmacovigilancia, así como la consulta específica de datos de seguridad de medicamentos en la Ficha Técnica y bibliografía de referencia, *Martindale*, *The extrapharmacopoeia*, *Micromedex*®, y fuentes secundarias de bibliografía, fundamentalmente PubMed. Igualmente, el alumno ha de adquirir la formación necesaria para contestar adecuadamente, mediante un informe estructurado, las consultas en demanda de información que diariamente llegan a la Unidad de Farmacovigilancia.

Durante el último trimestre de 2011, la Unidad de Farmacovigilancia recibió a un licenciado en medicina salvadoreño que durante este período se formó en farmacovigilancia, así como en otras actividades (Información de Medicamentos, Farmacoeconomía) del Departamento de Sanidad. La asistencia deriva de un convenio



de colaboración de la Agencia Vasca de Cooperación para el Desarrollo con el Ministerio de Salud de El Salvador.

OTRAS ACTIVIDADES

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



INFORME DE RESULTADOS

1.- Resultados del Programa de Notificación

Durante el año 2011 se han recibido en la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV un total de 850 tarjetas amarillas, de las que se ha anulado 3 por falta de información. Por tanto se han validado **847 tarjetas amarillas**.

La **industria farmacéutica** ha remitido 172 notificaciones vía electrónica (PreFedra), dentro de las que se incluyen seguimientos y casos notificados por varios laboratorios. Finalmente se han contabilizado **92 notificaciones**.

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

En total, durante el año 2011 se han cargado en la base de datos FEDRA **928 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 2011.

Procedencia y Tipo	Recibidas	Anuladas	Total
Profesionales sanitarios Tarjetas amarillas	850	3	847*
Tarjetas amarillas <i>on line</i> 208			
Industria Farmacéutica	92	-	92*
Total cargadas en FEDRA	-	-	928

* Notificadas a la vez por industria farmacéutica y profesionales (11 notificaciones)

DISTRIBUCIÓN POR TERRITORIOS DEL TOTAL DE NOTIFICACIONES

ARABA	Tarjeta Amarilla	100
	Industria	7
BIZKAIA	Tarjeta Amarilla	523
	Industria	30
GIPUZKOA	Tarjeta Amarilla	224
	Industria	26
*Vía doble (Tarjeta amarilla e industria)		11 *
Desconocido		29
Total		928

* Se restan del total para no contabilizarse doblemente

TARJETAS AMARILLAS. DISTRIBUCION POR PROCEDENCIA

	Nº	Nº	%
CENTROS DE SALUD		477*	56,3%
Osabide Primaria	215		
HOSPITALES		271	32%
Hospital Galdakao-Usansolo	131		
Servicio de Farmacia	108		
Hospital Txagorritxu	31		
Hospital Santiago	3		
Hospital Zumarraga	19		
Hospital Cruces	20		
Hospital Basurto	21		
Hospital Donostia	22		
Hospital Alto Deba	5		
Hospital San Eloy	4		
Hospital Bidasoa	1		
Hospital Psiquiátrico Araba	5		
Hospital Zaldibar	5		
Hospital Gorniz	3		
Otros hospitales	1		
OFICINAS DE FARMACIA		54*	6,4%
OSATEK		24	2,8%
CENTROS DE SALUD MENTAL		3	0,4%
Otras procedencias		19	2,5%
TOTAL		848*	100,0%

* 1 TA notificada a la vez por un médico de centro de salud y un farmacéutico de oficina de farmacia



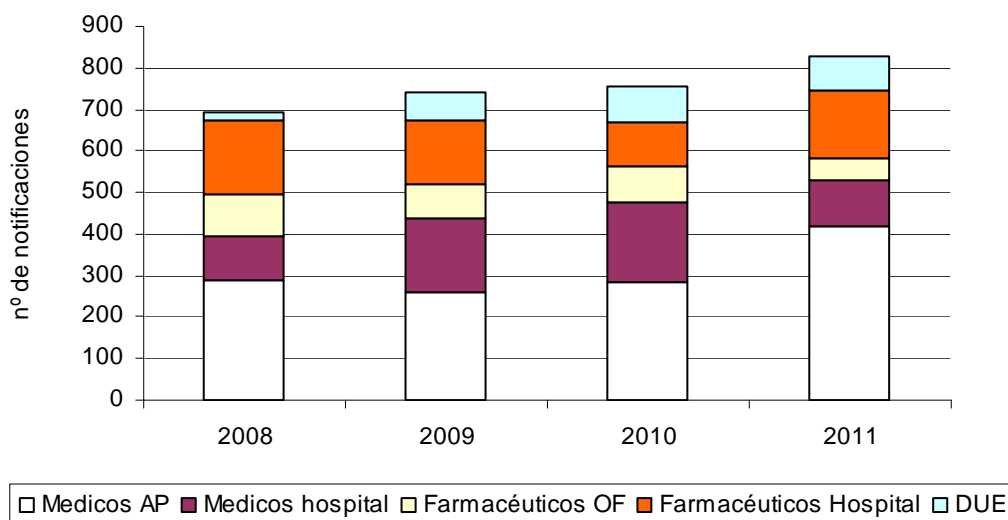
Origen de las tarjetas amarillas recibidas en el periodo 2008, 2009, 2010 y 2011

Profesión	Número de notificaciones n (%)			
	2008	2009	2010	2011
Médicos de AP	288 (40,7)	259 (23,0)	283 (35,7)	420 (49,5)
Médicos Especialistas	107 (15,1)*	178 (15,8)*	195 (24,6)*	108 (12,7)*
Farmacéuticos de oficina de farmacia	100 (14,1)	82 (7,3)	86 (10,8)	54 (6,4)
Farmacéuticos hospitalarios	179 (25,3)**	154 (13,7)**	106 (13,4)**	166 (19,6)**
DUE	21 (3,0)	68 (6,0)	85 (10,7)	81 (9,6)
Consulta privada	8 (1,1)	-	38 (4,8)	13 (1,5)
Otros	4 (0,6)	12 (1,1)	-	6 (0,7)
Vacunas pandémicas	-	372 (33,1)	-	-
Otros (hospitales, C Salud etc) 38				
Total	707 (100%)	1125(100%)	793 (100%)	848 (100%)***

*procedentes de Osatek (21 en el 2008, 31 en el 2009, 36 en 2010 y 24 en 2011)

**procedentes del Servicio de Farmacia Hospital Galdakao-Usansolo (127 en 2008, 125 en 2009, 65 en 2010 y 108 en 2011)

***1 TA notificada a la vez por un médico de centro de salud y un farmacéutico de oficina de farmacia





Notificadores

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

	2007		2008		2009		2010		2011	
	total	nuevos	total	nuevos	total	nuevos	total	nuevos	Total	nuevos
Médicos	288	69	149	52	240	121	266	112	308	102
Farmacéuticos	51	29	80	39	77	28	76	22	64	19
DUE	13	8	9	5	27	23	30	20	20	9
Total	352	106	238	96	344	172	372	154	392	130

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	2007	2008	2009	2010	2011
1-2	206	288	284	317	322
3-5	24	31	40	35	51
>6	13	18	20	20	19

Correspondencia

Todos los remitentes de tarjetas han recibido contestación de acuse de recibo. De las tarjetas amarillas recibidas, 143 (16,8%) precisaron información suplementaria (sobre todo acerca del desenlace de la reacción adversa, datos analíticos, etc.), que se pidió por escrito o telefónicamente. Además, se han remitido 120 informes a los notificadores (14,2% de las notificaciones de tarjeta amarilla) acompañando al acuse de recibo, acerca de las reacciones adversas enviadas, en los que se ampliaban datos respecto a las

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

Conocimiento previo

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

De las 847 tarjetas amarillas evaluadas, en 730 (86,2%) la reacción era conocida, en 84 ocasiones (9,9%) no estaba descrita en la ficha técnica y en 33 (3,9%) era poco conocida, es decir, existían comunicaciones aisladas de la misma en la literatura, en forma generalmente de casos. En la figura 3 se observa la evolución de este indicador a lo largo de los años (al tratarse de un evolutivo y dado que hasta 2002 las notificaciones de la industria eran enviadas exclusivamente a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, el análisis se circunscribe a las tarjetas amarillas).

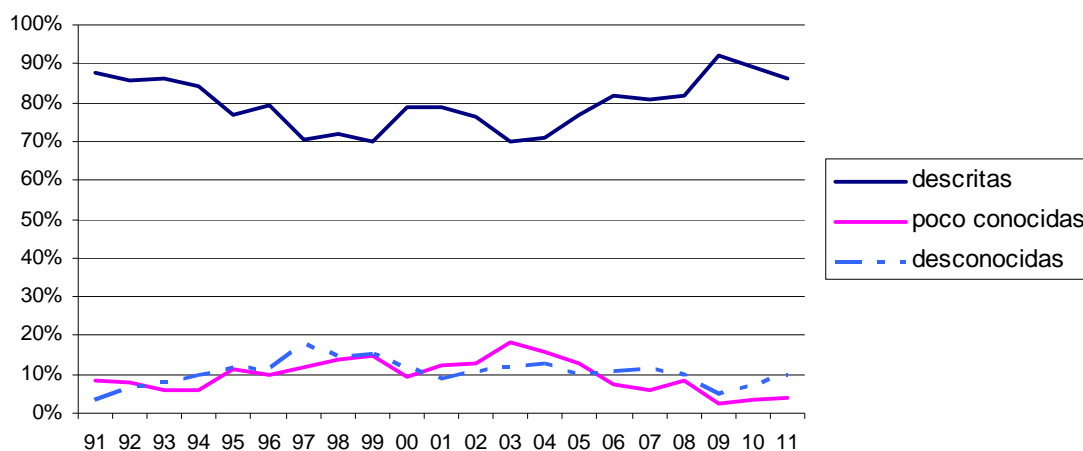


Figura 3. Conocimiento previo de la asociación medicamento-reacción adversa en las tarjetas amarillas

DESCRIPCION DE LAS NOTIFICACIONES

En las páginas siguientes se describen las características más importantes del conjunto de notificaciones incorporadas a la base de datos (**928 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	%
28 días - 23 meses	28	3,0%
2 años - 11 años	72	7,8%
12 años - 17 años	15	1,6%
18 años - 65 años	437	47,1%
Más de 65 años	339	36,5%
Desconocida	37	4,0%

Distribución por sexo

De las 928 notificaciones, 501 (54%) fueron mujeres, 412 (44,4%) hombres y 15 (1,6%) desconocidos. En la figura 4 se expresa esta distribución. Es destacable que, tal y como sucede habitualmente, el porcentaje de notificaciones referido a mujeres es superior al de hombres.

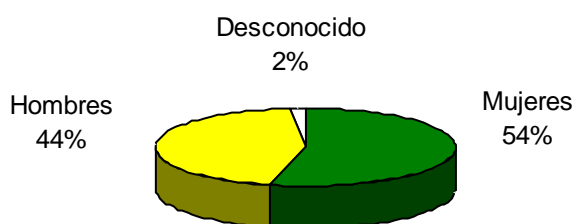


Figura 4. Distribución de las notificaciones del año 2011 por sexo.

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	679	73,2%
Farmacológico	232	25,0%
Transfusión de sangre	8	0,9%
Quirúrgico	4	0,4%
Terapia física (diálisis, rehabilitación)	4	0,4%
Terapia invasiva no quirúrgica (intubación, angioplastia)	1	0,1%

Desenlace

La descripción pormenorizada del desenlace en los 928 pacientes fue la siguiente:

Recuperado sin secuelas	661	71,2%
Desconocido	143	15,4%
No recuperado	60	6,5%
Recuperándose	36	3,9%
Muerte	15*	1,6%
Recuperado con secuelas	13	1,4%

*3 pacientes con cáncer tratados con quimioterapia, 8 casos (lercanidipino/enalapril-síncope, MMR Vaxpro®-encefalitis y estatus epiléptico, lacosamida-suicidio, prasugrel+AAS-hemorragia cerebelosa, azatioprina+ciclosporina-micosis, ustekinumab-adenocarcinoma, Mencevax®-meningitis, dabigatran-sepsis), 2 casos quetiapina-muerte, 1 caso vareniclina-muerte, 1 caso ciclosporina-muerte.

Gravedad

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

Leve	594	64 %
Grave	334	36 %

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

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

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

<u>NIVELES DE GRAVEDAD</u>	<u>Nº NOTIFICACIONES</u>
Mortal	15
Pone en peligro la vida	6
Precisa ingreso hospitalario	133
Prolonga hospitalización	17
Discapacidad/Incapacidad	4
Medicamento significativo	169
Total	344*

* 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:

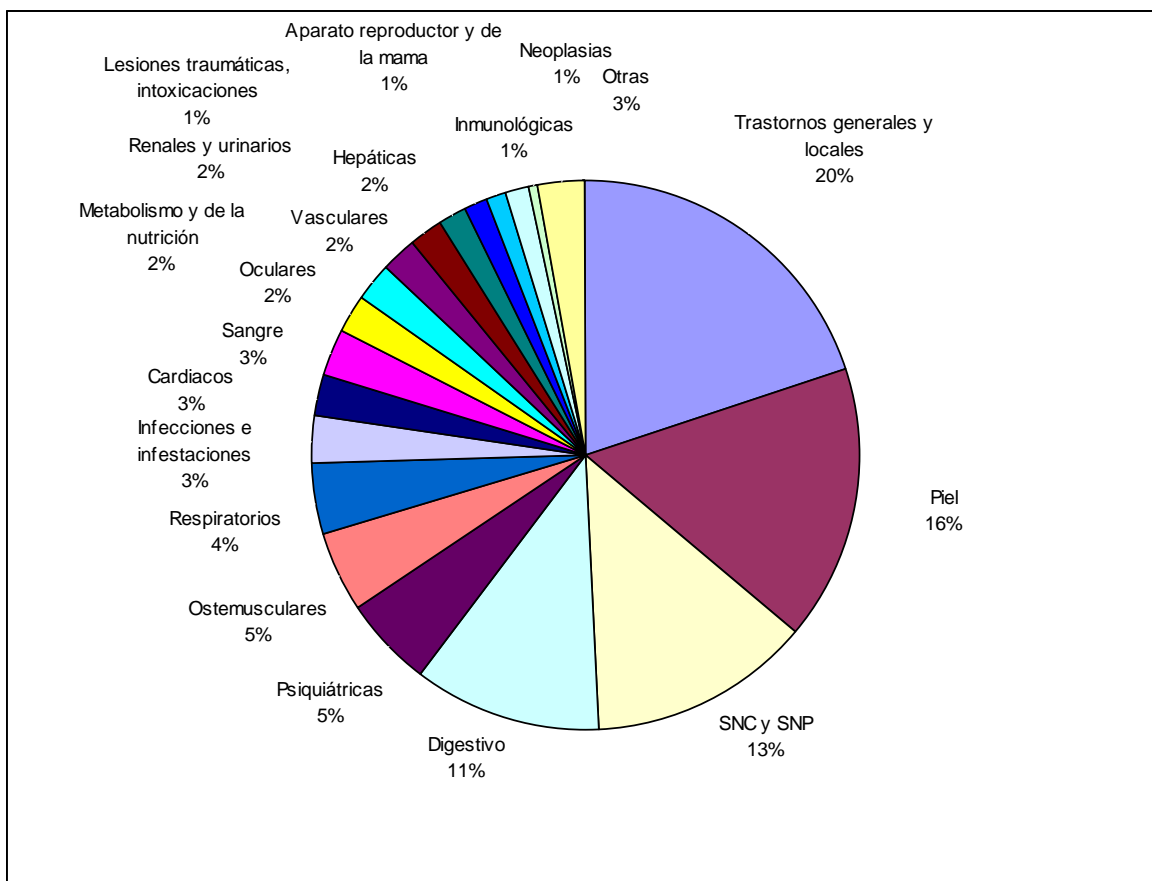


Figura 5. Distribución de las reacciones adversas del año 2011 por sistemas orgánicos, destacándose los que acumulan el mayor número: generales, piel, SNC y SNP y digestivo.

Las 928 notificaciones describían 1.782 reacciones adversas. Nótese que una notificación puede contener la descripción de varias reacciones adversas y diversos medicamentos.

Reacciones más notificadas:

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

Aparato	Distribución de las RA por Términos de Alto nivel (HLT)	Frecuencia
Generales y locales	Reacciones en la zona de vacunación	163
	Trastornos asténicos	45
	Edema	32
	Trastornos febriles	29
	Dolor y molestias	18
	Escalofrío	18
Piel	Prurito	68
	Urticaria	59
	Eritemas	50
	Erupción. Sarpullido y exantema	33
	Hiperhidrosis	12
	Angioedemas	11
Digestivo	Náuseas y vómitos	82
	Diarrea (excl infecciosa)	23
	Dolor gastrointestinal y abdominal	18
	Sequedad oral y alteración de la saliva	9
	Hemorragia gastrointestinal de localización inespecífica	6
	Síntomas y signos dispépticos	6
SNC y SNP	Signos y síntomas neurológicos (mareo, presincope)	54
	Alteraciones del nivel de conciencia	40
	Cefalea	39
	Parestesia y disestesias	15
	Alteración del equilibrio y ataxia	14
Respiratorio	Crisis y trastornos convulsivos	13
	Síntomas y signos del tracto respiratorio alto	20
	Anormalidades de la respiración	18
	Tos y síntomas asociados	12
Músculo-esquelético	Broncoespasmo y obstrucción	8
	Dolores musculares	21
	Dolor y molestias musculoesqueléticos y del tejido conectivo	11
	Síntomas y signos relacionados con las articulaciones	11
	Trastornos tendinosos	11

Psiquiátricas	Alteraciones del inicio o mantenimiento del sueño	29
	Síntomas de ansiedad	25
	Comportamiento suicida o autolesivo	6
	Confusión y desorientación	6
Cardiovascular	Trastornos de la frecuencia y del ritmo	19
	Arritmias supraventriculares	9
	Palpitaciones	7
	Insuficiencia cardiaca	3
	Bloqueo auriculoventricular	3
Nutrición y metabolismo	Trastornos del apetito	8
	Hiponatremia. hipernatremia	6
	Hiperporasemia	5
	Enfermedades que cursan con hiperglucemia	6
Renales y urinarios	Insuficiencia y deterioro renales	21
	Síntomas vesicales y uretrales	8
	Anormalidades de la orina	2
Vasculares	Trastornos vasculares hipotensivos	16
	Trastornos vasculares periféricos	7
	Trastornos hipertensivos vasculares	4
Infecciones e infestaciones	Infecciones bacterianas	7
	Infecciones del tracto respiratorio alto	6
Sangre	Alteraciones del sistema linfático	17
	Neutropenias	9
	Depresión medular y anemias hipoplásicas	5
	Anemia	4
Oculares	Infección, inflamación y manifestaciones asociadas en el ojo	8
	Trastornos visuales	6
	Infección, irritación o inflamación del párpado, pestañas o glándulas lagrimales	5
Hepáticas	Daño hepático	13
	Colestasis e ictericia	9
	Lesión hepatocelular y hepatitis	9

Medicamentos notificados

Se han notificado un total de 2.560 productos farmacéuticos, de los que se han considerado 1.015 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
48	iomeprol (Imeron®)
47	vacuna Difteria Tetanos (Diftavax®)
20	levofloxacino
18	vacuna BCG
14	rosuvastatina
13	dronedarona
12	vacuna DTP (Infanrix®)
12	infiximab
12	enalapril
12	escitalopram
12	cilostazol
11	simvastatina
11	roflumilast
10	gadoterico, ácido (Dotarem®)
10	atorvastatina
10	rituximab (Mabthera)
9	moxifloxacino
8	lenalidomida
8	pregabalina

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

GRUPO TERAPEUTICO	nº	%
Antiinfecciosos y vacunas (J)	226	22,3
Antibióticos (J)	109	
Vacunas (J07)	117	
Nervioso (N)	159	15,7
Psicofármacos (N05, N06, N07)	96	
Antiepilépticos (N03)	18	
Analgésicos y antimigrañosos (N02)	36	
Antiparkinsonianos (N04)	6	
Anestésicos (N01)	3	
Aparato Cardiovascular (C)	156	15,4
Hipolipemiantes (C10)	40	
Antineoplásicos (L)	139	13,7
Inmunosupresores (L04)	41	
Agentes diagnósticos (V08)	75	7,4
Aparato respiratorio (R)	56	5,5
Antiinflamatorios y antirreumáticos (M)	55	5,4
Aparato digestivo (A)	47	4,6
Sangre y órganos hematopoyéticos (B)	40	3,9
Hormonas (H)	24	2,4
Aparato genitourinario (G)	23	2,3
Organos de los sentidos (S)	11	1,1
Dermatológicos (D)	1	0,1
Otros	3	0,3
Total	1015	100,0%

Notificaciones con medicamentos recientemente comercializados

En 90 notificaciones (9,7%) los fármacos sospechosos eran de reciente comercialización (entre 2008-2011): aliskireno (3), dabigatran (4), fesoterodina (1), paliperidona (3), raltegravir (2), agomelatina (3), azacitidina (1), ciclesonida (1), cilostazol (12), prasugrel (1), ranolazina (3), rivaroxaban (1), romiplostim (3), rosuvastatina (14), tocilizumab (4), ustekinumab (1), dronedarona (13), indacaterol (3), roflumilast (11), silodosina (3), taladafilo (1), tapentadol (2).

Indicación terapéutica

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9) se han clasificado las indicaciones de los medicamentos sospechosos. Entre las 1.015 indicaciones, las más frecuentes fueron:

Profilaxis	115
Hipertensión arterial	52
Tomografía axial computerizada	32
Hipercolesterolemia	27
Resonancia magnética nuclear	21
Mieloma múltiple	21
Depresión	21
Fibrilación auricular	18
Osteoporosis	16
EPOC	16
Enfermedad de Crohn	12
Dolor espalda	12
Diabetes mellitus	11
Artritis reumatoide	10
Infección por VIH	10

3.- Producción científica

Artículos en revistas. Anexo II

Carvajal A, Ortega S, Del Olmo L, Vidal X, **Aguirre C**, Ruiz B, Conforti A, Leone R, López-Vázquez P, Figueiras A, Ibáñez L. Selective serotonin reuptake inhibitors and gastrointestinal bleeding: a case-control study. PLoS One 2011; 6(5) e19819

Ubeira FM, Anadon AM, Salgado A, Carvajal A, Ortega S, **Aguirre C**, Goikoetxea MJL, Ibáñez L, Figueiras A. Synergism between prior anisakis simplex infections and intake

of NSAID son the risk of upper gastrointestinal bleeding: a case-control study. PLoS Negl Trop Dis 2011;5(6) e1214.

Presencia relevante en Congresos. Anexo III

García M. Presidencia del Comité Organizador de las XI Jornadas de Farmacovigilancia. Bilbao. 2011. Libro de Resúmenes, pag. 6.

Aguirre C. Secretario del Comité Organizador. XI Jornadas de Farmacovigilancia. Bilbao. 2011. Libro de Resúmenes, pag. 6.

Aguirre C. Presidencia del Comité Científico. XI Jornadas de Farmacovigilancia. Bilbao. 2011. Libro de Resúmenes, pag. 6.

Comunicaciones a Congresos. Anexo IV

Lertxundi U, Hernandez R, Cibrian F, **García M**, **Aguirre C**. Antipsychotics and seizures: Higher risk with atypicals?. XI Jornadas de Farmacovigilancia. Bilbao. 2011. Premio a la mejor comunicación póster. Libro de Resúmenes, pag. 71.

Aguirre C, **García M**, Aguirre U, Carvajal A. La polimedición en ancianos a través de la notificación de reacciones adversas a medicamentos: Una muestra del Sistema Español de Farmacovigilancia. XI Jornadas de Farmacovigilancia. Bilbao. 2011. Comunicación – oral. Libro de Resúmenes, pag. 37.

García M, **Aguirre C**. Montelukast: Notificación de reacciones psiquiátricas en niños. XI Jornadas de Farmacovigilancia. Bilbao. 2011. Comunicación – poster. Libro de Resúmenes, pag. 113.

Manrique P, **Aguirre C**, Albizua MI. Potencial alergénico del ketoprofeno. Intervención Sanitaria. XXV Reunión del Grupo Español de Fotobiología. Valencia. 2011.

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

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Consultas	116	120	110	110	118	131	98	95	119

En cuanto al tipo de profesional que realizó la consulta:

Farmacéuticos	58	48,7%
Médicos	49	41,2%
Otros profesionales sanitarios	12	10,1%

Los motivos principales de consulta fueron los siguientes:

Reacciones adversas	80	67,2%
Farmacoterapia	13	10,9%
Otros	26	21,9%

La procedencia de las consultas telefónicas fue la siguiente:

Bizkaia	60	50,4%
Araba	28	23,5%
Gipuzkoa	21	17,7%
Otros	10	8,4%

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

ANEXOS

ANEXO I

Programa XI Jornadas de Farmacovigilancia
Bilbao 2011

JUEVES 29 DE SEPTIEMBRE

08:30-09:30 Entrega de acreditaciones y documentación.

09:30-10:00 INAGURACION OFICIAL.

 10:00-11:15 **MESA REDONDA 1: La Polimedición. Racionalidad y extensión de esta práctica.**

Moderador: Dolors Capellà. Unitat de Farmacologia Clinica. Facultat de Medicina. Universitat de Girona.

La Polimedición en la base de datos de prestación farmacéutica del Instituto Catalán de la Salud.

Ponente: Dña. Arantxa Catalán. Directora de la Unidad de Coordinación y Estrategia del medicamento. Instituto Catalán de la Salud. Barcelona.

Los clínicos y la polimedición.

Ponente: José Manuel Agud. Jefe de Servicio de Medicina Interna. Hospital de Txagorritxu. Osakidetza. Vitoria-Gasteiz.

Interacciones farmacológicas potenciales versus interacciones reales. Estudio en la Base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Ponentes. José Nicolás Boada – Carlos Boada. Centro de Farmacovigilancia de Canarias. Hospital Universitario de Canarias.

11:15-11:45 h. Pausa-Café.

 11:45-13:45 h. **COMUNICACIONES ORALES 1.** Moderadora: Gloria Manso. Centro de Farmacovigilancia de Asturias.

Nº	TITULO	HORA
75	PRESCRIPCION POTENCIALMENTE INADECUADA EN ANCIANOS QUE TOMAN 10 O MAS MEDICAMENTOS DISTINTOS	11:45
54	LA POLIMEDICACIÓN EN ANCIANOS A TRAVES DE LA NOTIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS: UNA MUESTRA DEL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA	11:55
57	PREVALENCIA, FACTORES DE RIESGO Y PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS QUE MOTIVAN INGRESO HOSPITALARIO	12:05
90	HEPATOTOXICIDAD INDUCIDA POR MEDICAMENTOS EN UN HOSPITAL TERCIARIO	12:17
63	EFICACIA DE UN SISTEMA DE MONITORIZACION DE ALERGIAS DESCRITAS EN EL INFORME DE PREANESTESIA DE PACIENTES QUE VAN A SER INTERVENIDOS QUIRURGICAMENTE	12:30
95	MEJORAS EN EL PROCESO DE TRATAMIENTO ANTICOGULANTE ORAL EN UN CENTRO DE SALUD	12: 40
64	INFLUENCIA DE UNA NOTA INFORMATIVA SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS EMITIDA POR LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS.	12:50
62	RIESGO DE OSTEONECROSIS MANDIBULAR POR BISFOSFONATOS	13:05
16	ADVERSIAC@: ESTUDIO PILOTO DE RECOGIDA DE PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS DIRIGIDO A PACIENTES Y CONSUMIDORES	13:15

14:00-16:00 h. Comida de trabajo.

 16:00-17:30 h. **MESA REDONDA 2: Estrategias para minimizar el riesgo asociado a la polimedición.**

Moderador: Ciriaco Aguirre. Catedrático de Medicina de la Universidad del País Vasco

Programa de Atención al Anciano Polimedicado de la Comunidad de Madrid.

Ponente: Encarnación Cruz Martos. Subdirectora General de Compras de Farmacia y Productos Sanitarios. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

Historial farmacoterapéutico único en la Historia Clínica electrónica de Osakidetza.

Ponente: Mikel Ogueta. Subdirector de Calidad. Organización Central de Osakidetza. Vitoria-Gasteiz.

Continuidad asistencial entre hospital y primaria.

Ponente: Manuel Ollero. Director de la Unidad Clínica de Atención Médica Integral. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Revisión estructurada de medicación en el paciente polimedicado.

Ponente: Antonio San José. Servicio Medicina Interna-Geriatria Hospital Universitario Valle Hebron. Barcelona.

17:30-18:00 h. Pausa

18:00-19:00 h. **DEBATE: Uso seguro del Medicamento**

Moderador: Adalberto Serrano. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Portugalete. Osakidetza.

RAM, incidentes y errores asociados a los medicamentos. Situación actual

Ponente: Mariano Madurga. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS.

Tribulaciones de una Médico de Familia para integrar estos conceptos en la práctica asistencial.

Ponente: Patricia Zaballa. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Zalla. Osakidetza.

VIERNES 30 DE SEPTIEMBRE

9:30- 11:30 h. **MESA REDONDA 3: Investigación en Farmacovigilancia**

Moderador: Dolores Montero. Jefe de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS.

Estudios postautorización en España: resultados y perspectivas

Ponente: Cesar de la Fuente. Jefe de Sección de Farmacoepidemiología. Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS.

La industria farmacéutica y los estudios postautorización

Ponente: José Antonio Sacristán. Director Médico de Lilly España.

Bases de datos para estudios de seguridad: Validación

Ponente: Francisco José de Abajo. Unidad de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares.

11:30-12:00 h. Pausa-Café.

12:00-13:00 h. **COMUNICACIONES ORALES 2.**

Moderadora: Esmeralda Cuaresma. Centro de Farmacovigilancia de Cantabria.

Nº	TITULO	HORA
104	ESTUDIOS POSAUTORIZACIÓN DE TIPO OBSERVACIONAL DE SEGUIMIENTO PROSPECTIVO (EPA-SP) EN LA REGIÓN DE MURCIA: 2009-2010	12:00
55	ACUERDOS DE FARMACOVIGILANCIA CON TERCEROS: MODELO DE CONTRATO.	12:10
59	IMPACTO DE LA NUEVA LEGISLACIÓN EN LA NOTIFICACIÓN EXPEDITIVA	12:25
43	PRESENTACIÓN DE SEÑALES NO URGENTES EN EL COMITÉ TÉCNICO DEL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO (CT DEL SEFV-H) DESDE EL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE MADRID	12:40
81	CONTRIBUCIÓN DE LAS DISTINTAS FUENTES DE INFORMACIÓN A LA TOMA DE DECISIONES REGULADORAS EN FARMACOVIGILANCIA	12:50

13:00-14:00 h. **CONFERENCIA DE CLAUSURA.**

Papel de los Centros Regionales de Farmacovigilancia en el nuevo escenario de la Farmacovigilancia Europea.

Jean-Louis Montastruc. Catedrático de Farmacología y Director: Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacopépidémiologie et d'Informations sur le Médicament. Toulouse. Francia.

14:00-14:30 h. Clausura oficial de las XI Jornadas de Farmacovigilancia y entrega de premios de farmacovigilancia.

14:30 h.. Comida de trabajo.



FARMAKOZAINKETAKO
XI. JARDUNALDIAK

XI JORNADAS DE
FARMACOVIGILANCIA

Bilbon, 2011ko irailaren 29tik 30era

LABURPENEN LIBURUA *LIBRO DE RESÚMENES*



Osakidetza

GALDAKAO-USANSOLO OSPITALEA
HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA



ANEXO II

- Boletín de Tarjeta Amarilla nº 30

BOLETIN

Número treinta. Marzo 2011. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS EN OSAKIDETZA

2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES E HIPOMAGNESEMIA
- DRONEDARONA: RIESGOS DE UN NUEVO ANTIARRITMICO
- ENTACAPONA: ¿RIESGO DE CANCER DE PROSTATA?

3. XI JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA EN BILBAO

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS EN OSAKIDETZA

En muchos profesionales sanitarios subsiste la idea de que para notificar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM), que observan en su práctica diaria, es siempre necesario rellenar el formulario amarillo tradicional. Sin embargo, sin menospreciar este método, que tan excelentes resultados ha dado hasta ahora, es bueno que progresivamente se produzca el necesario cambio de mentalidad en el sentido de que lo importante no es el continente o procedimiento, sino el contenido. Los cambios introducidos en la gestión electrónica de las historias clínicas y de la prescripción electrónica, a los que han debido adaptarse, primero los profesionales de primaria, hace años, y más recientemente los profesionales hospitalarios (aplicación **e-Osabide**), y que ha supuesto un trabajo adicional para éstos, tienen afortunadamente ventajas, en concreto para vigilar la seguridad de los medicamentos, algunas de las cuales es útil conocer y utilizar.

En la actualidad, para los profesionales que trabajan en la red de **Osakidetza** existen diversos modos de comunicar a la Unidad de farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas a medicamentos que observan. Para un mejor entendimiento conviene,

por el momento, separar a los profesionales de primaria de los hospitalarios.

Los profesionales de primaria, cuando sospechan un efecto adverso a un medicamento, pueden:

- Generar un episodio de RAM, utilizando el código 995.20. Cuando se genera el episodio, aparece una pantalla (véase Boletín 27, octubre 2009) en la que el médico debe escribir **S** en la casilla del medicamento que considera sospechoso de la RAM en la lista (de 6 medicamentos) que le aparecerá. Además, deberá teclear en la columna (F final), la fecha de retirada, ya que el programa, por el momento, no puede cargarla automáticamente. Por otra parte, deberá escribir, en el apartado **Reacciones**, las mismas, con sus fechas de comienzo y final (si lo conoce) (Este apartado tiene una limitación de nº de caracteres). Haciendo click en la pestaña **Observaciones** se despliega una ventana en la que puede escribirse, en texto libre, cualquier dato complementario (incluso la descripción de las RAM, si se prefiere), teniendo en cuenta que esta ventana admite más caracteres.

Los episodios así generados son remitidos desde la Organiza-

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

Agomelatina (Valdoxan®)
Aliskireno (Rasilez®, Raxilamlo®)
Asenapina (Sycrest®)
Bilastina (Arabis®, Bilaxten®, Obalix®)
Dabigatran (Pradaxa®)
Lacosamida (Vimpat®)
Laropiprant (Tredaptive®)
Paliperidona (Invega®, Xeplion®)

Pitavastatina (Alipza®, Livazo®)
Rivaroxaban (Xarelto®)
Prasugrel (Efient®)
Retigabina (Trobalt®)
Rosuvastatina (Crestor®)
Sitagliptina (Januvia®, Efficib®)
Tapentadol (Palexia®)
Vildagliptina (Galvus®)

ción Central de Osakidetza a la Unidad de Farmacovigilancia, el lunes de la semana siguiente al registro del episodio.

Los profesionales de **hospital**, cuando sospechan un efecto adverso a un medicamento, pueden:

Registrar el episodio de RAM en el Módulo de Gestión de Ordenes Médicas de la aplicación **e-Osabide**, concretamente en el apartado **ALERTAS-RAM**. Haciendo click en la palabra **Reac** se despliega una ventana, denominada **Texto de reacción**, en la que teclear, con el mínimo de palabras, la RAM y el medicamento sospechoso (p. ej. moxifloxacino-hepatotoxicidad). Tras ello, se debe hacer click en el icono superior, que lo guarda, incorporándolo al

descriptivo situado en la parte superior.

Para todos los profesionales, de primaria y hospitalaria, médicos, farmacéuticos y DUE, está disponible la notificación on line (Boletín 27, octubre 2008), en tiempo real, desde la web de la intranet de Osakidetza (<http://www.osakidetza.net/>) a través de **Herramientas** --- Farmacovigilancia – Ficheros relacionados – Información y formulario de notificación, que da acceso a la Tarjeta Amarilla (azul), que tras rellenarse puede remitirse por e-mail a la Unidad de Farmacovigilancia, pinchando en **ENVIAR**.

Finalmente, para todos, es posible notificar vía teléfono 94 400 7070 (85 7070).

NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES E HIPOMAGNESEMIA

La Unidad de Farmacovigilancia ha recibido en marzo un caso de hipomagnesemia asociado a omeprazol. Se trata de un paciente de 54 años de edad, fumador (20 cigarrillos/día), diagnosticado de hipertensión arterial, enfermedad ulcerosa gastroduodenal y antecedentes de abuso de alcohol. En tratamiento con Emconcor® (bisoprolol), omeprazol 40mg/24h (hace años), Noctamid® (lormetazepam) y Deprax® (trazodona). Presentaba desde 3 días antes del ingreso diarrea líquida (6-8 día) y vómitos biliosos; además el día del ingreso malestar general e inestabilidad. Exploración física: TA 115/70 mmHg, 36,7 °C, hiperreflexia generalizada y hepatomegalia (dos traveses). Analítica sanguínea: magnesio (0,12 mg/dl), calcio y potasio normal. Los datos de la bioquímica de orina de 24 horas fueron normales. El ECG fue normal. Se diagnosticó de hipomagnesemia en probable relación con el uso del omeprazol, que se sustituyó por ranitidina, administrándose suplementos de magnesio hasta noviembre de 2010, inicialmente iv y posteriormente por vía oral. Continúa con ranitidina y la hipomagnesemia no ha reaparecido.

Este paciente tuvo previamente dos ingresos en el mismo hospital por episodio de confusión mental y delirio, atribuidos a privación alcohólica y a insuficiencia renal aguda con hipopotasemia (K 3,21 mmol/L), hipomagnesemia (0,76 mg/dL) e hipocalcemia (Ca total 7,96 mg/dL). En el segundo de los ingresos presentó además TA 206/128 mmHg y taquicardia de 180/min.

Comentario: El primer caso de hipomagnesemia asociado a omeprazol se describió en 2006¹ y desde entonces se han descrito casos asociados a otros IBP^{2,3}. La Agencia Reguladora de Medicamentos de los EEUU (FDA) ha publicado una nota el 2 de marzo advirtiendo de este efecto adverso, asociado al uso prolongado de

IBP (al menos 3 meses, si bien la mayoría de casos ocurren después de un año de tratamiento). La clínica de estos casos es similar a la de la hipocalcemia, incluyendo entre otros efectos graves, tetania, convulsiones, temblores, espasmo carpo-pedal, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y QT anormal. La hipomagnesemia también produce deterioro de la secreción de la hormona paratiroidea que puede conducir a hipocalcemia.

El mecanismo responsable de la hipomagnesemia asociada a uso prolongado de IBP es desconocido, se ha sugerido una disminución en la absorción intestinal de magnesio por un defecto del transporte activo. Debido a que la hipomagnesemia sólo se detecta ocasionalmente, se ha sugerido una predisposición hereditaria (mutaciones heterocigóticas del TMRP6 y otros genes responsables del transporte activo del magnesio)², así como una reducida eficiencia de la conservación renal del magnesio⁴.

Considerando lo anterior, la FDA recomienda que antes de iniciar un tratamiento prolongado con IBP y periódicamente en pacientes tratados con IBP que tomen digoxina, medicamentos que pueden causar hipomagnesemia (diuréticos sobre todo tiazídicos) y diabéticos, en los que la hipomagnesemia puede incrementar el riesgo de complicaciones macro y microvasculares⁴, se determinen los niveles séricos del magnesio⁴.

Debido a la múltiple etiología de la hipomagnesemia, los casos relacionados con el consumo crónico de IBP pueden ser infradiagnosticados, como fue el caso de este paciente que presentó hipomagnesemia en un ingreso 9 meses antes, atribuido a otras causas.

Teniendo en cuenta la novedad de esta asociación, es importante que se notifiquen los casos que se conozcan, con el fin de cuantificar la incidencia del problema.

1. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2006 Oct 26;355(17):1834-6.

2. Broeren MA, Geerdink EA, Vader HL, van den Wall Bake AW. Hypomagnesemia induced by several proton-pump inhibitors. *Ann Intern Med*. 2009 Nov 17;151(10):755-6.

3. Hoorn EJ, van der Hoek J, de Man RA, Kuipers EJ, Bolwerk C, Zietse R. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Am J Kidney Dis*. 2010 Jul;56(1):112-6.

4. Regolisti G, Cabassi A, Parenti E, Maggiore U, Fiaccadori E. Severe hypomagnesemia during long-term treatment with a proton pump inhibitor. *Am J Kidney Dis*. 2010 Jul;56(1):168-74

DRONEDARONA: RIESGOS DE UN NUEVO ANTIARRÍTMICO

A principios de 2011 la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV recibió dos notificaciones de sospecha de reacción adversa para dronedarona (Multaq®): un primer caso de elevación de transaminasas y un segundo caso con sintomatología variada (caída de cabello, hinchazón de piernas, aumento de peso y picor).

En el primer caso se trató de una mujer de 72 años que en noviembre de 2010 sufre un cuadro de arritmia cardíaca por fibrilación auricular (ACFA) paroxística e inicia tratamiento con dronedarona.

En un posterior ingreso en el Servicio de Rehabilitación, en diciembre de 2010, presenta una significativa alteración de la bioquímica hepática, previamente inexistente, mostrando valores de alanina aminotransferasa (ALT/GPT) de hasta 5 veces el límite normal superior. Se suspende el tratamiento con dronedarona, iniciando tratamiento con atenolol, y los valores de enzimas hepáticas se van normalizando progresivamente. En el segundo caso se trató de una mujer de 70 años que en mayo de 2010 sufre un

cuadro de ACFA paroxística e inicia tratamiento con amiodarona. Posteriormente, en noviembre de 2010 se sustituye amiodarona por dronedarona y un mes más tarde, en diciembre 2010, percibe caída de cabello, prurito, hinchazón de piernas y aumento de peso. En enero de 2011, la paciente continuaba con el tratamiento.

El 24/01/2011 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó una nota informativa referente al riesgo de alteraciones hepáticas asociadas a dronedarona (Multaq®)¹. Desde su autorización, en noviembre de 2009, se han notificado a nivel mundial casos de alteraciones de función hepática y daño hepatocelular en pacientes tratados con este fármaco. Dos pacientes afectados de gravedad requirieron incluso trasplante hepático.

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) hay registradas actualmente 22 reacciones adversas para dronedarona, de las cuales un único caso hace referencia a afectación hepática (hepatotoxicidad, hipertransaminasemia, ictericia, coluria, febrícula y malestar general). Adicionalmente, la Agencia Británica de Medicamentos (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA), ha publicado en su boletín Drug Safety Update una nota relacionada con riesgo hepático y fallo cardíaco asociados a este medicamento². En la base de datos británica de sospecha de reacciones adversas Drug Analysis Prints (DAPs) están descritas 123 reacciones adversas para dronedarona, de las cuales un caso hace referencia a daño hepático y 12 a trastornos cardíacos.

Comentario: La fibrilación auricular es la más común de las alteraciones del ritmo cardíaco y responsable de elevada morbi-mortalidad. Dronedarona es un antiarrítmico perteneciente a la clase III de la clasificación de Vaughan-Williams, que actúa prolongando el potencial de acción cardíaco y el periodo refractario. Aunque su mecanismo de acción no está bien establecido, parece ser capaz de bloquear principalmente los diferentes canales de potasio, además de bloquear los canales de sodio y calcio voltaje-dependientes y antagonizar no competitivamente los receptores alfa y beta adrenérgico³. Está autorizada para la prevención de recurrencias de fibrilación auricular o reducción de la frecuencia ventricular en pacientes adultos y clínicamente estables con historia de, o que padecen fibrilación auricular no permanente⁴.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas en los ensayos clínicos con dronedarona fueron trastornos gastrointesti-

nales [diarrea (9%), náuseas (5%) y vómitos] y generales (astenia y fatiga), aunque también se describen trastornos de la piel [erupción cutánea (5%), prurito, eritemas, dermatitis], trastornos cardíacos [bradicardia (3%) y prolongación del intervalo QTc (28%)] y alteraciones bioquímicas [incremento de los niveles de creatinina sérica (51%)⁵]. No obstante, durante los ensayos clínicos en ningún momento se hizo referencia a posibles trastornos hepáticos asociados con este fármaco.

Tras la notificación de los casos de afectación hepática asociados a dronedarona previamente descritos, la AEMPS ha comunicado a los profesionales sanitarios las medidas de vigilancia a adoptar en relación a Multaq®:

- Deben realizarse pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con dronedarona, mensualmente durante los primeros 6 meses, a los 9 y 12 meses, y posteriormente de forma periódica.

- Si se observa un incremento mayor o igual a 3 veces el límite normal superior en los niveles de alanina aminotransferasa (ALT/GPT), deberá realizarse una nueva determinación en el plazo de 48 a 72 horas. Si tras la misma se confirma este incremento, deberá interrumpirse el tratamiento con dronedarona y monitorizar los niveles de ALT/GPT hasta su normalización.

- Se aconseja informar a los pacientes que contacten inmediatamente con su médico si aparece cualquier síntoma sugerente de daño hepático (dolor abdominal sostenido, anorexia, náuseas, vómitos, fiebre, malestar general, fatiga, ictericia, orina oscura o prurito¹).

Adicionalmente, la ficha técnica de Multaq® se va a modificar, añadiéndose las medidas antes señaladas en su apartado "Advertencias y precauciones especiales de empleo" e incluyendo en su apartado "Reacciones adversas" las de afectación hepática, es decir, test de función hepática anormal (frecuente, $\geq 1/100$ y $< 1/10$ de pacientes tratados) y lesiones hepatocelulares, incluyendo insuficiencia hepática aguda con amenaza de vida (frecuencia rara, $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$)⁶.

Una vez más se comprueba que el diseño de los ensayos clínicos resulta inadecuado para la detección de todas las reacciones adversas asociadas a un determinado fármaco. De ahí, la necesidad de seguir ahondando en la detección de las mismas tras la comercialización de los medicamentos. Señalar, por ello, la conveniencia de notificar a la Unidad de Farmacovigilancia los casos de sospecha del tipo de los señalados que pudieran conocer los lectores.

1. Nota informativa de AEMPS en http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2011/01-2011_NI_MUH.htm

2. Drug Safety Update Feb 2011, vol 4 issue 7:A1

3. Panorama Actual Med 2010; 34 (339): 971-978

4. Ficha técnica de Multaq® en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001043/WC500044534.pdf

5. Wolbrette D, Gonzalez M, Samii S, Banchs J, Penny-Peterson E, Naccarelli G.

Dronedaron for the treatment of atrial fibrillation and atrial flutter: approval and efficacy. Vascular Health and Risk Management 2010; 6 517-523

6. Nota informativa de Sanofi Aventis en https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2011/Carta_Multaq_Dronedarona_26-01-11.pdf

ENTACAPONA: ¿RIESGO DE CÁNCER DE PROSTATA?

En febrero de 2011 se recibieron en la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV dos notificaciones procedentes de una misma médico con dos casos de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata, y tras revisión de los pacientes a su cargo que habían tomado entacapona (Stalevo®). El primer caso se trata de un hombre de 60 años, en tratamiento con Stalevo® 150/37,5/200mg 4comp/día, Azilect® 1mg/día y Amantadina 100mg 2comp/día desde 2005, cuando le fue diagnosticada la enfermedad de Parkinson. En agosto 2010 es diagnosticado de adenocarcinoma de próstata, del que es intervenido quirúrgicamente con posterioridad. El segundo caso se trata de un hombre de 83 años con enfermedad de Parkinson desde hace unos 20 años, sometido en 1997 a estimulación palidial bilateral. En tratamiento con Stalevo® desde 2003. Es diagnosticado de adenocarcinoma prostático en 2007.

Probablemente, el origen de estas notificaciones esté en la referencia realizada en el Infac 2010, vol 18 nº 10, pág. 51, al ensayo clínico STRIDE-PD (Stalevo Reduction in Dyskinesia Evaluation – Parkinson's Disease)¹. Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, llevado a cabo en 77 centros de 14 países entre septiembre 2004 y noviembre 2008. El objetivo fue evaluar el tiempo transcurrido hasta el inicio de la discinesia en pacientes con enfermedad de Parkinson tomando Stalevo® (entacapona/carbidopa/levodopa) comparado con los que tomaban carbidopa/levodopa. Participaron en el ensayo 745 pacientes, y 541 finalizaron el tratamiento (265 con entacapona/carbidopa/levodopa y 276 con carbidopa/levodopa). El seguimiento promedio fue 2,7 años. En el grupo de entacapona/carbidopa/levodopa 9 de 245 hombres (3,7%, IC95%=1,69%-6,86%) fueron diagnosticada-

dos de cáncer de próstata frente a 2 de 222 hombres (0,9%) en el grupo de carbidopa/levodopa. La tasa de incidencia fue de 14 casos por 1.000 pacientes-año con entacapona, comparado con 3,2 por 1.000 para carbidopa/levodopa, OR 4,19 (IC95%=0,90-16,63). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa². La duración del tratamiento con Stalevo® antes del diagnóstico del cáncer de próstata osciló entre 148 y 949 días (media: 664 días).

Estudios previos a este ensayo clínico no hallaron dicho aumento del riesgo de cáncer de próstata, aunque la mayoría eran inferiores a un año, éste es el primer ensayo de duración prolongada con entacapona.

La agencia reguladora de medicamentos norteamericana (FDA) mantiene su revisión de la información disponible, pero no ha concluido que Stalevo® incremente el riesgo de desarrollar cáncer de próstata³. Otras Agencias reguladoras, como la europea (EMA), ni siquiera han tratado el tema.

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia hay 83 notificaciones para entacapona y no hay ningún caso de

cáncer de próstata. En la base de datos de sospecha de reacciones adversas Drug Analysis Prints (DAPs) de la Agencia británica de medicamentos (MHRA)⁴ hay 281 notificaciones para entacapona y 1 caso de cáncer de próstata.

Comentario: Stalevo® contiene una combinación de entacapona, carbidopa y levodopa. Está indicado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son: discinesia (19%), síntomas digestivos (12 – 15%), dolor muscular (12%); y coloración marrón rojiza inocua de la orina (cromaturia) (10%)⁵.

Con el nivel de conocimiento actual no es posible dilucidar si se trata de un hallazgo debido al azar, o si en el futuro se confirmará el dato.

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

1. Stocchi F, Rascol O, Kiebertz K, Poewe W, Jankovic J, Tolosa E, Barone P, Lang AE, Olanow CW. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol*. 2010 Jul;68(1):18-27
2. Anónimo. Entacapone: prostate cancer? *Prescrire Int* 2010;19 (109):217.

3. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm206363.htm>
4. <http://www.mhra.gov.uk/Onlineservices/Medicines/Druganalysisprints/index>
5. Ficha técnica Stalevo® disponible en <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

XI JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA EN BILBAO

La Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco organizará los días **29 y 30 de setiembre de 2011** las Jornadas de Farmacovigilancia en Bilbao. Se trata de la reunión anual del Sistema Español de Farmacovigilancia, que dado el carácter público de la farmacovigilancia, son sufragadas en forma mayoritaria por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y el Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco. Están dirigidas

a todos los profesionales sanitarios interesados por la seguridad de los medicamentos. Próximamente se dispondrá de una página web específica en la que se incorporará progresivamente la información de las Jornadas.

La Organización desea la máxima asistencia de nuestros profesionales a las Jornadas y con este fin creará una fórmula de **inscripción facilitada** para ellos.

Suscríbase al BOLETIN en formato electrónico

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

Indique en farmacovigilancia@osakidetza.net la dirección de correo electrónico en la que desea recibirlo.

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

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

http://www.osanet.euskadi.net/r85-20361/es/contenidos/informacion/boletines_farmaco/es_1237/farma03.html

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



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

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN ETA KONTSUMO
SAILA
Osasun Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SANIDAD
Y CONSUMO
Viceconsejería de Sanidad
Dirección de Farmacia

Redacción: Carmelo Aguirre, Montserrat García. El artículo Dronedrona: riesgos de un nuevo antiarrítmico ha sido elaborado por Eguzkiñe Ibarra, residente de farmacia hospitalaria del Hospital de Galdakao-Usansolo.

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

Depósito Legal BI-2154-07

Sistema Español de Farmacovigilancia

- Boletín de Tarjeta Amarilla nº 31

BOLETIN

Número treinta y uno. Junio 2011. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. XI JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA EN BILBAO

2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- MONTELUKAST: NOTIFICACION DE CASOS DE REACCIONES PSIQUIATRICAS EN NIÑOS
- BORTEZOMIB: RECIENTES CASOS DE ÍLEO PARALÍTICO

XI JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA EN BILBAO

Los próximos días 29 y 30 de setiembre de 2011 tendrán lugar en Bilbao las XI Jornadas de Farmacovigilancia que organiza la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco. Esta reunión anual del Sistema Español de Farmacovigilancia, que es financiada exclusivamente con fondos públicos (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco), se dirige a todos los profesionales sanitarios en general y en particular a aquellos más preocupados por la seguridad de los pacientes cuando toman medicamentos.

El lema elegido para esta ocasión "Paciente polimedocado" se ha trasladado al contenido de las 3 mesas redondas y un mini-

debate en que se estructuran las Jornadas, junto con 2 sesiones de Comunicaciones orales, para las que se cuenta con un grupo de ponentes que aportarán diversas experiencias de abordaje de la realidad de la polimedicación.

La celebración de las Jornadas en Bilbao (Bizkaia Aretoa en Abandoibarra) constituye una oportunidad para el acercamiento de los profesionales locales. Desde aquí os animamos a inscribiros y **a enviar Comunicaciones** a las Jornadas, para lo que se dispone de la página web www.farmacovigilancia2011.com con toda la información necesaria.



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

Agomelatina (Valdoxan®)
Aliskireno (Rasilez®, Raxilamlo®)
Asenapina (Sycrest®)
Bilastina (Arabis®, Bilaxten®, Obalix®)
Dabigatran (Pradaxa®)
Lacosamida (Vimpat®)
Laropiprant (Tredaptive®)
Paliperidona (Invega®, Xeplion®)

Pitavastatina (Alipza®, Livazo®)
Rivaroxaban (Xarelto®)
Prasugrel (Efient®)
Retigabina (Trobalt®)
Rosuvastatina (Crestor®)
Sitagliptina (Januvia®, Efficib®)
Tapentadol (Palexia®)
Vildagliptina (Galvus®)

MONTELUKAST: NOTIFICACION DE CASOS DE REACCIONES PSIQUIATRICAS EN NIÑOS

La Unidad de Farmacovigilancia ha recibido recientemente dos casos de alteraciones del comportamiento asociado a montelukast. El primer caso se trata de una niña de 5 años de edad diagnosticada de asma que recibe tratamiento con Flixotide® (200mcg/día) y Ventolin® a demanda. El 04/05/2011 se añade Singulair® (4mg/día). Al día siguiente presenta cambio de carácter que se hace irritable y más agresivo. El 16 de mayo de 2011 se suspende el Singulair® y mejora.

El 2º caso es un niño de 22 meses que por asma del lactante recibe desde 21/12/2010 Singulair® granulado (4mg/día) y salbutamol. En febrero cambia a Singulair® comprimidos masticables y comienza con comportamiento anormal (cabezazos contra objetos y paredes) e insomnio, que desaparecen al retirarlo..

Comentario: El montelukast es un anti-asmático, antagonista del receptor de leucotrienos. Está indicado en el tratamiento del asma como terapia adicional en los pacientes con asma persistente de leve a moderada, no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y en quienes los agonistas betadrenérgicos de acción corta "a demanda" no permiten un control clínico adecuado del asma¹.

La asociación entre montelukast y acontecimientos neuropsiquiátricos se planteó por primera vez en 2001, cuando Biswas et al² notificaron 36 casos de insomnio y 5 casos de depresión entre 15612 pacientes tratados con montelukast.

En marzo 2008, Brunlöf et al³ utilizando la base de datos de farmacovigilancia (notificación espontánea) de Suecia, notificaron un elevado número de reacciones adversas para el montelukast en niños. Muchas de estas reacciones adversas eran neuropsiquiátricas. Posteriormente, en junio 2009, se publicó un estudio⁴ de seguimiento utilizando la misma base de datos. Se examinaron las desproporciones en los grupos diagnósticos de acontecimientos adversos entre montelukast y otros fármacos. Se identificó un total de 48 notificaciones de alteraciones psiquiátricas en niños tratados con montelukast. Las alteraciones notificadas con más frecuencia fueron: pesadillas, ansiedad, agresividad, trastornos del sueño, insomnio, irritabilidad, alucinación, hiperactividad y trastorno de personalidad. En 35 notificaciones constaba información sobre el tiempo de tratamiento transcurrido hasta la aparición del acontecimiento adverso; en 28 de estos (80%) este periodo de latencia fue inferior a una semana.

En marzo 2008 el organismo regulador de medicamentos de los EEUU (FDA) emitió una nota sobre una posible asociación entre montelukast y reacciones adversas psiquiátricas, más concretamente cambios en el comportamiento, pensamiento/ideas suicidas y suicidio⁵. Posteriormente, las agencias de medicamentos europeas y la FDA han revisado la información disponible sobre esta posible asociación con los antagonistas del receptor de leucotrienos (montelukast, zafirlukast, zileuton). Los datos analizados fueron los disponibles en los informes periódicos de seguridad del producto innovador, información adicional solicitada al titular

de la autorización de comercialización (datos en niños y adultos procedentes de ensayos clínicos), así como los procedentes de la notificación de sospechas de reacciones adversas en Europa y en EEUU.

Las reacciones adversas psiquiátricas que se han descrito incluyen: agitación, agresión (incluyendo comportamiento agresivo), ansiedad, alteraciones del sueño (incluyendo pesadillas), alucinaciones, depresión insomnio, irritabilidad, temblores, ideación y comportamiento suicida. La revisión concluyó que este tipo de reacciones adversas están suficientemente descritas en la ficha técnica y prospectos de estos medicamentos y no era necesaria información adicional⁶.

Recientemente, se ha publicado un estudio⁷ cuyo objetivo ha sido revisar la evidencia de la asociación entre los antagonistas del receptor de leucotrienos y la conducta suicida. Se llevó a cabo una búsqueda en Medline y Embase desde 1995 a 2010. También se analizaron las notificaciones de sospechas de reacciones adversas recogidas en el programa de la FDA. De 1998 a 2009 se notificaron a la FDA 838 acontecimientos adversos relacionados con el suicidio asociados a leucotrienos, de los cuales todos menos 5 involucraban al montelukast. Casi todos los casos (96,1%) se notificaron en 2008 y 2009, después de la advertencia de la FDA. Los autores recomiendan llevar a cabo un estudio observacional para cuantificar esta asociación.

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia FEDRA hay, hasta junio 2011, 461 notificaciones de sospecha de reacciones adversas para el montelukast, de las cuales 145 (31,4%) son psiquiátricas [91 notificaciones (62,7%) afectan a lactantes y niños (<12 años)]. El perfil de estas reacciones psiquiátricas es semejante al descrito anteriormente. Las más frecuentes son: nerviosismo (40), insomnio (36), pesadillas (24), agresividad (16), alucinaciones (15) y agitación (11).

No se conoce el mecanismo farmacológico mediante el cual el montelukast y otros inhibidores de leucotrienos pueden producir estos efectos neuropsiquiátricos, se ha sugerido que la inhibición de los receptores de leucotrienos en el cerebro podría ser responsable de estos efectos⁷.

Con objeto de obtener información más detallada sobre el uso de montelukast en niños y las reacciones adversas observadas en este grupo de población, se ha requerido un plan de gestión de riesgos al titular de la autorización de Singulair®⁸.

Consejos para los profesionales sanitarios⁸:

- Los profesionales sanitarios deben ser conscientes de la posibilidad de aparición de reacciones neuropsiquiátricas con este medicamento.
- Deben considerar la posibilidad de suspender el medicamento si los pacientes presentan estos síntomas.

Desde hace varios años la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV mantiene una vigilancia de esta posible señal, por ello si conoce algún caso le pedimos que lo notifique.

1. Ficha técnica de Singulair® www.agemed.es

2. Biswas P, Wilton L, Pearce G, Freemantle S, Shakir S, Mann RD. Pharmacovigilance and safety of the leukotriene receptor antagonist (LTRA), montelukast. *Clin Exp All Rev* 2001; 1(3):300-4.

3. Brunlöf G, Tukukino C, Wallerstedt SM. Individual case safety reports in children in commonly used drug groups - signal detection. *BMC Clin Pharmacol*. 2008 Mar 17;8:1.

4. Wallerstedt SM, Brunlöf G, Sundström A, Eriksson AL. Montelukast and psychiatric disor-

ders in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009 Sep;18(9):858-64.

5. Early Communication About an Ongoing Safety Review of Montelukast (Singulair). March 2008. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm070618.htm>

6. Updated Information on Leukotriene Inhibitors: Montelukast (marketed as Singulair), Zafirlukast (marketed as Accolate), and Zileuton (marketed as Zflo and Zflo CR), Aug 2009.

BORTEZOMIB: RECIENTES CASOS DE ÍLEO PARALÍTICO

La Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV ha recibido a lo largo de este año 2011 dos notificaciones de sospecha de íleo paralítico asociado a bortezomib (Velcade®). Desde 2009 esta Unidad ha registrado 13 notificaciones para este fármaco, 5 de ellas son cuadros de íleo paralítico. El íleo paralítico asociado a bortezomib es una reacción adversa descrita en la ficha técnica¹ del Velcade®, si bien como poco frecuente (<0,01%); sin embargo, el número de casos notificados en nuestro medio podría indicar que su frecuencia es mayor de la señalada.

Respecto a los dos casos más recientes, comentar que en el primero se trató de una mujer de 81 años diagnosticada en febrero de 2011 de mieloma múltiple IgA kappa sintomático y en tratamiento con el protocolo VMP (Velcade® semanal 1,3 mg/m²-Melfalán 9 mg/m²-Prednisona 60 mg/m²) a dosis de bortezomib de 2,2 mg. Inicia el tratamiento a principios de marzo de 2011 y recibe la 4ª dosis de bortezomib a finales de dicho mes. Varios días después acude al Servicio de Urgencias con un cuadro de náuseas, vómitos, intolerancia oral y estreñimiento. Es ingresada en el Servicio de Hematología para el control de los síntomas y dada de alta, tras buena evolución, con diagnóstico de íleo intestinal paralítico asociado a bortezomib. Debido a ello, posteriormente, inicia en abril de 2011 un nuevo ciclo de VMP a dosis inferior de bortezomib (1 mg/m² = 1,8 mg).

En el segundo caso se trató un varón de 69 años diagnosticado en noviembre de 2010 de mieloma múltiple IgG kappa y en tratamiento con el protocolo VD (Velcade semanal 1,3 mg/m²-Dexametasona 20 mg) a dosis de bortezomib de 2,47 mg. Inicia el tratamiento en febrero de 2011 y, tras recibir dos ciclos, ingresa a cargo del Servicio de Hematología con un cuadro de malestar general, dolor bucal, anorexia, adelgazamiento y estreñimiento de 3 días de evolución. En la analítica se observa infección por citomegalovirus (CMV) que se trata con ganciclovir vía IV, además de hiperglucemia secundaria a corticoterapia, que se resuelve al suspender el tratamiento con corticoides, e íleo adinámico secundario a bortezomib, que no se resuelve a pesar del tratamiento procinético y de la suspensión del Velcade®. Por ello, se realiza colonoscopia que muestra una lesión en el colon ascendente que se diagnostica como adenocarcinoma, del que es intervenido en junio de 2011. En mayo de 2011 inicia tratamiento alternativo con lenalidomida 25 mg-dexametasona 40 mg, pero presenta importante neuropatía en las extremidades inferiores, por lo que reinicia tratamiento con bortezomib a dosis inferior (1 mg/m² = 1,84 mg).

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) hay registradas actualmente 239 notificaciones de reacciones adversas para bortezomib, de las cuales 44 se relacionan con alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, entre otras) y de ellas 13 con íleo paralítico. El resto de reacciones adversas se asocian, en su mayoría, a neuropatías, infecciones, toxicidad hematológica y afectación cardíaca y renal, aunque en muchos de los casos existe más de un fármaco sospechoso. Adicionalmente, en la base de datos británica de sospecha de reacciones adversas Drug Analysis Prints (DAPs)² están descritas 116 reacciones adversas gastrointestinales para bortezomib, de las cuales 2 fueron casos de íleo paralítico. Además, se recogen

255 alteraciones del sistema nervioso y 121 casos de infecciones, entre otras reacciones adversas.

Comentario: El mieloma múltiple es una gammopatía monoclonal, con proliferación atípica de las células plasmáticas derivadas de los linfocitos B, encargadas de la producción de inmunoglobulinas. Se caracteriza por la presencia excesiva de una proteína monoclonal (proteína M) detectable en la sangre y/o en la orina de la mayoría de los pacientes y se manifiesta por afectación ósea, hematológica y renal, además de por un aumento de la susceptibilidad a las infecciones. La edad media de diagnóstico es de 60-65 años, su incidencia aumenta con la edad y afecta a un número ligeramente superior de hombres que de mujeres³.

Bortezomib es un inhibidor del proteosoma 26S (complejo proteico que interviene en la regulación del recambio de determinadas proteínas celulares), que provoca la alteración de las proteínas reguladoras que controlan la progresión del ciclo celular y la activación nuclear de factores de transcripción necesarios para muchos aspectos de la tumorigénesis, desencadenando, consecuentemente, la detención del ciclo celular y la apoptosis de las células neoplásicas. Está indicado, en combinación con melfalan y prednisona, en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de médula ósea, y en monoterapia para pacientes con mieloma múltiple en progresión que han recibido previamente al menos un tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante¹.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas en los ensayos clínicos con bortezomib fueron trastornos gastrointestinales (náuseas 55%, vómitos 33%, diarrea 52%, estreñimiento 41%), trastornos de la alimentación (disminución del apetito), alteraciones hematológicas (trombocitopenia 36%, anemia 29%, neutropenia 17%), trastornos del sistema nervioso (neuropatía periférica sensitiva 39%, parestesia 22%, cefalea 22%), infecciones (herpes zóster 12%), alteraciones respiratorias (disnea 21%), trastornos dermatológicos (erupción 18%), trastornos musculoesqueléticos (mialgia 12%) y trastornos generales (fatiga, pirexia 34%)⁴.

Adicionalmente, en la ficha técnica de Velcade®, entre los trastornos gastrointestinales poco frecuentes (<0,01%) se describen colitis isquémica, síndrome de intestino irritable, impactación fecal e íleo paralítico, entre otras reacciones adversas. No obstante, se recomienda la monitorización estrecha de los pacientes que presenten estreñimiento durante su tratamiento con este fármaco y se plantea la posible contribución de trastornos del sistema nervioso autónomo secundarios al mismo a un cuadro de estreñimiento intenso con íleo paralítico¹.

Una vez más se comprueba que una reacción adversa poco frecuente en los ensayos clínicos puede observarse en la práctica clínica con cierta frecuencia, y requiere la reducción de dosis del fármaco e, incluso, su retirada.

Si conoce algún caso similar a los descritos le pedimos lo comuniquemos.

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

2. <http://www.mhra.gov.uk/index.htm>

3. Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU: <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/mieloma-neoplasias>

4. Up To Date: <http://www.uptodate.com/bortezomib>

Suscríbese al BOLETIN en formato electrónico

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

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

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

http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm06/es/contenidos/informacion/boletines_farmaco/es_1237/farma03.html

Para consultas, pedir tarjetas, o bien si no tiene tiempo de rellenarlas puede notificar por teléfono o por correo electrónico a la **UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA**
Teléfono: 944007070 • Fax: 944007103 • Email: farmacovigilancia@osakidetza.net



Osakidetza

GALDAKAO-USANSOLO OSPITALEA
HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO

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

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN ETA KONTSUMO
SAILA
Osasun Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SANIDAD
Y CONSUMO
Viceconsejería de Sanidad
Dirección de Farmacia

Redacción: Carmelo Aguirre, Montserrat García. El artículo Dronedarona: riesgos de un nuevo antiarrítmico ha sido elaborado por Eguzkiñe Ibarra, residente de farmacia hospitalaria del Hospital de Galdakao-Usansolo.

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

Depósito Legal BI-2154-07

Sistema Español de Farmacovigilancia

ANEXO III. Artículos en revistas

Carvajal A, Ortega S, Del Olmo L, Vidal X, **Aguirre C, Ruiz B**, Conforti A, Leone R, López-Vázquez P, Figueiras A, Ibáñez L. Selective serotonin reuptake inhibitors and gastrointestinal bleeding: a case-control study. PLoS One 2011; 6(5) e19819

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Gastrointestinal Bleeding: A Case-Control Study

Alfonso Carvajal^{1*}, Sara Ortega¹, Lourdes Del Olmo¹, Xavier Vidal^{2,3}, Carmelo Aguirre⁴, Borja Ruiz⁴, Anita Conforti⁵, Roberto Leone⁵, Paula López-Vázquez^{6,7}, Adolfo Figueiras^{6,7}, Luisa Ibáñez^{2,3}

1 Instituto de Farmacoepidemiología, Universidad de Valladolid, Valladolid, Spain, **2** Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Universitat Autònoma de Barcelona, Fundació Institut Català de Farmacologia, WHO Collaborating Centre for Research and Training in Pharmacoepidemiology, Barcelona, Spain, **3** Clinical Pharmacology Service, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain, **4** Pharmacovigilance Unit, Galdakao-Usansolo Hospital, Bizkaia, Spain, **5** Servizio di Farmacologia Medica, Università de Verona, Italy, **6** Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain, **7** Consorcio de Investigación Biomédica en Epidemiología y Salud Pública (CIBER en Epidemiología y Salud Pública - CIBERESP), Spain

Abstract

Background: Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) have been associated with upper gastrointestinal (GI) bleeding. Given their worldwide use, even small risks account for a large number of cases. This study has been conducted with carefully collected information to further investigate the relationship between SSRIs and upper GI bleeding.

Methods: We conducted a case-control study in hospitals in Spain and in Italy. Cases were patients aged ≥ 18 years with a primary diagnosis of acute upper GI bleeding diagnosed by endoscopy; three controls were matched by sex, age, date of admission (within 3 months) and hospital among patients who were admitted for elective surgery for non-painful disorders. Exposures to SSRIs, other antidepressants and other drugs were defined as any use of these drugs in the 7 days before the day on which upper gastrointestinal bleeding started (index day).

Results: 581 cases of upper GI bleeding and 1358 controls were considered eligible for the study; no differences in age or sex distribution were observed between cases and controls after matching. Overall, 4.0% of the cases and 3.3% of controls used an SSRI antidepressant in the week before the index day. No significant risk of upper GI bleeding was encountered for SSRI antidepressants (adjusted odds ratio, 1.06, 95% CI, 0.57–1.96) or for whichever other grouping of antidepressants.

Conclusions: The results of this case-control study showed no significant increase in upper GI bleeding with SSRIs and provide good evidence that the magnitude of any increase in risk is not greater than 2.

Citation: Carvajal A, Ortega S, Del Olmo L, Vidal X, Aguirre C, et al. (2011) Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Gastrointestinal Bleeding: A Case-Control Study. PLoS ONE 6(5): e19819. doi:10.1371/journal.pone.0019819

Editor: James M. Wright, University of British Columbia, Canada

Received: October 19, 2010; **Accepted:** April 17, 2011; **Published:** May 18, 2011

Copyright: © 2011 Carvajal et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This study was supported by grants PI021512, PI021364, PI020661, PI021572 (Health Research Fund [Fondo de Investigación Sanitaria]), SAF2002-04057 (Ministry of Health & Consumer Affairs, Spain), PGIDIT03PXIC20806PN (Galician Regional Authority, Spain) and 02/1572 (Basque Regional Authority, Spain). Alfonso Carvajal and Sara Ortega had an additional financial support from the Castilla y León Regional Authority's General Directorate of Public Health, Research, Development & Innovation.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: carvajal@ife.uva.es

Introduction

Acute upper gastrointestinal (GI) bleeding is a prevalent and clinically significant condition with important implications for health care costs worldwide. In the United States, more than 400,000 hospital admissions per year for upper GI bleeding are estimated to occur, and mortality ranges between 3% and 14% [1]; this has not changed in the past 10 years and increases with increasing age. Known risk factors for peptic ulcer bleeding are non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) use and *Helicobacter pylori* infection.

More recently, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) have been identified as another risk factor [2], and since then, 15 additional studies –including this one– addressing this topic have been carried out [3–16]. Albeit four studies found a strong significant association between SSRIs and upper GI bleeding (a risk value higher than 2) [2,5,7,11], others found no association at

all [3,8,10]; thereby, the association remains a matter of controversy.

The widespread use of antidepressants, particularly SSRIs, makes even small risks account for a large number of cases, converting this problem into an important public health issue. This fact, along with the lack of consistency of the findings in the studies carried out so far, has aroused a great interest on this subject. Our study has been conducted with carefully collected information to further understand the relationship between SSRIs and upper GI bleeding in the framework of a general study on risk factors of upper GI bleeding.

Methods

Study design

We conducted a, multicentre, case-control study in 4 hospitals in Spain and 1 in Italy. Patients were recruited from January 2004

to July 2006 in Spain and from October 2005 to November 2007 in Italy; the population covered by these hospitals was 1,570,687 inhabitants.

Cases and controls

Records of all endoscopic procedures and lists of admission diagnosis in the participating hospitals were examined daily. Cases were patients aged ≥ 18 years who were admitted with a primary diagnosis of acute upper GI bleeding from a duodenal or gastric ulcer, acute lesions of the gastric mucosa, erosive duodenitis or mixed lesions, all of them diagnosed by endoscopy; patients with endoscopic diagnosis other than bleeding from the above specified lesions were excluded from the study. For each case, up to 3 controls ≥ 18 year-old, matched by sex, age (± 5 years), date of admission (within 3 months) and hospital were selected; they were recruited from patients who were admitted for elective surgery for non-painful disorders, including inguinal hernia, prostate adenoma and cataracts. According to the null hypothesis approach, they were expected to have a prevalence of drug use similar to that of the underlying population from which the cases arise. All subjects, regardless of their condition of case or control, who at the start date had a history of cancer, coagulopathy, Mallory-Weiss syndrome and esophageal varices, were excluded; those who were non-residents in the study area and those with no reliable interview were also excluded. An upper GI bleeding odds ratio of 2 could be detected with a power of 80% with 500 cases and 1500 controls (crude power calculation), assuming a prevalence of SSRI use of 4% (alpha error 5%).

Information retrieval and exposure definition

After obtaining an informed consent, especially trained monitors interviewed patients with a structured questionnaire within 15 days of admission; this questionnaire had several questions about previous use and frequency of use of medicines, with a series of colour pictures including the agents of interest. The interview included detailed information on symptoms leading to the current admission, and on the clinical and medication history.

Exposures to SSRIs, other antidepressants and other drugs were defined as any use of these drugs which lasted until the index date or when discontinued within 7 days before the index date (the day on which first symptoms of upper GI bleeding started). For each case, the index date was defined blindly to the use of drugs; consumption of medications between index dates and interview dates was not taken into account for the purpose of defining exposures (i.e., consumption of medications could be altered by the presence of the first signs of disease). For controls, index date was the day of the interview.

To estimate the association with upper GI bleeding, different groups were established. As a first approach, antidepressants were considered all together; then, antidepressants were classified into three groups according to their affinity for the serotonin transporter, i.e., high affinity (fluoxetine, paroxetine, sertraline and clomipramine), intermediate affinity (amitriptyline, fluvoxamine, citalopram, imipramine, dosulepin, venlafaxine, duloxetine, escitalopram and melitracen) and low affinity (mirtazapine, nortriptyline, desipramine, trimipramine, maprotiline, trazodone, mianserin, amoxapine, bupropion, doxepin, moclobemide, ciclo-benzaprine and etoperidone) [17]; lastly, antidepressants were classified according to selectivity, which in turn was based on the ratio of the equilibrium dissociation constants for the serotonin over the noradrenaline transporter; thus, for SSRIs (ATC class N06AB), sertraline, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, citalopram, etoperidone and escitalopram were grouped; for non-SSRIs, amitriptyline, dosulepin, trimipramine, doxepine, mapro-

tiline, amoxapine, imipramine, nortriptyline and clomipramine were grouped; and for other antidepressants, the rest of active ingredients were grouped.

Main outcome measures and statistical analysis

Adjusted odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (95% CI) were estimated by means of a generalised linear mixed model for dependent binomial-type variables (case or control) [18]. This approach has three advantages over the application of conditional logistic regression: (i) it takes into account the multicentre character of the study when the models are developed; (ii) it allows to take advantage of the information of the strata (each case and its matched controls) containing only cases or controls; and (iii) all members have identical values for the covariates [18].

In the construction of the model, patients were taken as level one, strata as level two, and hospitals as level three. In the estimation of the models we used the lmer function, implemented in the context of the lme4 R package (version 2.7.2) [19]. This function performs the fit by using the Laplace approximation, and the correlation structure within the random effects has only an additional constraint: the variance-covariance matrix must be symmetric and positive semidefinite [20].

To construct these models, the absence or lowest level of exposure was taken as the reference category. We performed a bivariate analysis, using the variables of exposure and potential confounders; and a multivariate analysis, including those independent variables which yielded a statistical significance of less than 0.2 in the bivariate analysis. The independent variables with the highest level of statistical significance were successively eliminated from the original model, provided that the coefficients of the principal variables of exposure changed by no more than 10% and Schwarz's Bayesian Information Criterion.

In addition to each antidepressant group, the following variables were included in the model: alcohol and caffeine consumption, past history of GI disorders, family history of GI bleeding, osteoarthritis, number of medicines taken and the use of NSAIDs, salicylates (analgesic doses), proton pump inhibitors, H2 antihistamines, antacids, antiplatelet agents and anticoagulants (only vitamin K antagonists).

The protocol of the study was approved by the corresponding Ethics Committees of the participating hospitals. All patients were asked for an informed consent and, to be included in the study, they had to give a written informed consent.

Results

Out of 4325 patients who were interviewed, 1939 were finally considered eligible for the study: 581 cases of upper GI bleeding and 1358 controls; 2386 patients were excluded for not meeting the case or control definition (2169 cases and 217 controls) and 146 (32 cases and 114 controls) explicitly refused to participate. Frequent clinical signs of the cases were: melena (86.3%), dizziness (59.2%), asthenia (56.3%) or hematemesis (40.7%). Corresponding controls were 704 (51.8%) patients admitted for cataract surgery and 329 (24.2%) patients with non painful inguinal hernias; the remaining were patients admitted for varicectomy, prostate adenoma surgery, septoplasty, lipoma removal and others. The median time from hospital admission until interview was 2 days for cases and 0 days for controls.

Distribution of prognostic factors between cases and controls after matching is presented in Table 1. No differences in age or sex distribution were observed between cases and controls after matching. Overall, 4.0% of the cases and 3.3% of controls used an SSRI antidepressant in the week before the index day. No

Table 1. Baseline characteristics.

	Number (%)		
	Cases (n = 581)	Controls (n = 1358)	Crude OR (95% CI)
Age (mean; SD)	62.6; 17.0	63.2; 15.7	Matching factor
Females	152 (26.2)	405 (29.8)	Matching factor
BMI (mean; SD) ^a	26.6; 4.3	26.6; 4.0	
Study years ^b	8.4; 4.5	7.9; 4.2	
Smoking status			
Non-smoker	249 (42.9)	635 (46.8)	1 (reference)
Ex-smoker	193 (33.2)	445 (32.7)	1.11 (0.88–1.38)
Current smoker	139 (23.9)	278 (20.5)	1.28 (0.99–1.64)
Caffeine consumption	490 (84.3)	1148 (84.5)	0.98 (0.75–1.29)
Alcohol intake ^c			
No intake	197 (33.9)	475 (35.0)	1 (reference)
Mild	255 (43.9)	658 (48.5)	0.93 (0.75–1.16)
Moderate	99 (17.0)	196 (14.4)	1.22 (0.91–1.63)
Heavy	30 (5.2)	29 (2.1)	2.49 (1.46–4.27)
Family history of GI bleeding	150 (26.6)	229 (17.5)	1.71 (1.35–2.16)
Previous history of GI tract disorders			
None	225 (38.9)	660 (48.9)	1 (reference)
Dyspepsia	149 (25.8)	498 (36.9)	0.88 (0.69–1.11)
Ulcer	81 (14.0)	106 (7.8)	2.24 (1.62–3.11)
Bleeding	123 (21.3)	87 (6.4)	4.15 (3.03–5.67)
Co-morbidity			
Diabetes	95 (16.4)	187 (13.8)	1.22 (0.93–1.60)
Heart disease	153 (26.8)	280 (20.8)	1.39 (1.11–1.75)
Hypertension	227 (39.1)	509 (37.8)	1.06 (0.87–1.29)
High cholesterol	174 (30.3)	381 (28.4)	1.10 (0.89–1.36)
Osteoarthritis	169 (30.7)	445 (35.0)	0.83 (0.67–1.02)
Intake of more than 3 medications	310 (53.4)	565 (41.6)	1.61 (1.32–1.95)

Distribution of cases and controls according to prognostic factors.

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval.

^aFor Body Mass Index (BMI) there were 579 cases and 1354 controls available.

^bFor study years there were 578 cases and 1354 controls available.

^cAlcohol consumption: In women: low, ≤ 20 mg/day; moderate, between >20 mg/day and ≤ 60 mg/day; high, >60 mg/day. In men: low, ≤ 30 mg/day; moderate, between >30 mg/day and ≤ 80 mg/day; high, >80 mg/day.

doi:10.1371/journal.pone.0019819.t001

significant risk of upper GI bleeding was encountered for SSRI antidepressants (adjusted OR, 1.06, 95% CI, 0.57–1.96) or for whichever other grouping of antidepressants (Table 2).

The proportion of patients exposed to NSAIDs was 21.9% for cases and 7.6% for controls; adjusted OR for NSAIDs was 4.36 (95% CI, 3.11–6.13). Prevalence of self-medication with NSAIDs or analgesic doses of salicylates was 7.5% (cases, 15.5%; controls, 4.1%); this was slightly more frequent in those having SSRI antidepressants than in those not having these medications (8.8% vs. 7.5%). Self-medication with NSAIDs or analgesic doses of salicylates had no influence on final estimates; when the analysis was restricted to non self-medicated patients, the risk of upper GI bleeding associated with SSRIs neither was modified (adjusted OR, 0.97, 95% CI, 0.50–1.87). Eight patients were simultaneously taking SSRIs and NSAIDs (4 cases and 4 controls).

Acid-suppressing drugs (proton pump inhibitors or H2 antihistamines) were taken by 11.9% of the cases and 17.1% of the controls; the adjusted ORs for proton pump inhibitors were 0.42 (95% CI, 0.29–0.63) and 0.33 (95% CI, 0.17–0.65) for H2 antihistamines. Cases and controls receiving SSRIs had also more acid-suppressing drugs than non-SSRI users (22.1% vs. 15.3%). Similarly, when the analysis was restricted to those patients not taking acid-suppressing drugs, results did not change (SSRIs adjusted OR for upper GI bleeding, 1.11, 95% CI, 0.56–2.18).

Discussion

When our study protocol was first prepared, four studies had been published [2–5]; three of those studies found odds ratios of 3 or more and only one, clearly heterogeneous in design, found no risk [3]; thus, our study had power to detect an odds ratio of 2 and failed to detect an association between SSRI exposure and occurrence of upper GI bleeding of this magnitude; in it, we have found a clear association with NSAIDs in the range of that reported in the literature [21]. When considering the different groupings of antidepressants there were no differences. This is consistent with the results of another case-control study similarly conducted with the same protocol and in a close similar healthcare setting [10]. Out of 15 studies conducted so far (Table 3), 4 found a strong significant association (a relative risk value higher than 2) [2,5,7,11], 5 found a significant mild association (a risk value between 1 and 1.7) [9,12,13,15,16] and 5 did not find any association at all [3,8,10,14, present study]; in the remaining two studies, the outcome variables were not entirely comparable to those of the other studies, but a trend to an increased risk was observed with increased serotonin inhibition reuptake [4,6]. Since all these studies have been conducted during different periods, in different geographical areas and healthcare settings, with different designs and different ways of collecting information, the explanation of those different estimates may lie on this heterogeneity; nevertheless, retrospective or prospective character seems to be a remarkable factor of heterogeneity (Table 3); thus, only 1 out of 4 prospective studies published so far found a significant risk while, in the retrospective studies, it was 9 in 12 which found a significant risk. It is possible that, since most of these retrospective studies have been conducted with pre-existing information –not collected for the purposes of these particular studies– some relevant confounding factors might be difficult to adjust for. For instance, in these studies neither there is information upon intake of medication, nor upon exposure to OTC drugs –depressive patients are more prone to self-medicate [22], nor upon co-morbidities not stated that may lead to the intake of non-prescription NSAIDs, nor, in some studies, upon alcohol intake. In our study, we could control for self-medication with NSAIDs; thus, when restricted to non self-medicated patients, the risk slightly decreased denoting a certain influence of self-medication. However, it cannot be ruled out that self-medication, with a differential distribution between cases and controls, might have some influence on other studies. Furthermore, it has been pointed out that observational studies, in which cases are collected from hospitals and controls are non-hospitalised patients, might be affected by a selection bias [23]. In the study by de Abajo et al. [12], the prevalence of current use for acid-suppressing drugs (proton pump inhibitors or H2 antihistamines) was 19.5% in case patients and 11.2% in controls (11.9% and 17.1%, respectively, in our study); therefore, the authors state that these figures suggest an important confounding factor by indication; in a broader approach, they might be also interpreted as a risk marker denoting differential severity between cases and controls impossible to fully

Table 2. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with the intake of antidepressants.

Category ^a	Number (%)		Crude OR (95% CI) ^b	Adjusted OR (95% CI) ^c
	Cases (n = 581)	Controls (n = 1358)		
All antidepressants	33 (5.7)	74 (5.4)	1.04 (0.68–1.59)	0.91 (0.54–1.52)
High affinity	15 (2.6)	34 (2.5)	1.03 (0.56–1.91)	0.91 (0.43–1.93)
Intermediate affinity	17 (2.9)	36 (2.7)	1.11 (0.62–1.99)	1.11 (0.54–2.28)
Low affinity	3 (0.5)	12 (0.9)	0.58 (0.16–2.07)	0.48 (0.12–1.94)
SSRIs	23 (4.0)	45 (3.3)	1.20 (0.72–2.01)	1.06 (0.57–1.96) ^d
Non-SSRIs	7 (1.2)	23 (1.7)	0.71 (0.30–1.66)	0.87 (0.32–2.39)
Other antidepressants	6 (1.0)	15 (1.1)	0.93 (0.36–2.42)	0.45 (0.14–1.46)

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval.

^aAntidepressants:

High affinity: fluoxetine, paroxetine, sertraline and clomipramine.

Intermediate affinity: amitriptyline, fluvoxamine, citalopram, imipramine, dosulepin, venlafaxine, duloxetine, escitalopram and melitracen.

Low affinity: mirtazapine, nortriptyline, desipramine, trimipramine, maprotiline, trazodone, mianserin, amoxapine, bupropion, doxepin, moclobemide, ciclobenzaprine and etoperidone.

SSRIs: sertraline, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, citalopram, etoperidone and escitalopram.

Non-SSRIs: amitriptyline, dosulepin, trimipramine, doxepine, maprotiline, amoxapine, imipramine, nortriptyline and clomipramine.

Other antidepressants: bupropion, ciclobenzaprine, desipramine, duloxetine, melitracen, mianserin, mirtazapine, moclobemide, trazodone and venlafaxine.

^bAdjusted for matching factors: age, sex (± 5 years), date of admission (within 3 months) and hospital.

^cAdjusted for alcohol and caffeine consumption, past history of GI disorders, family history of GI bleeding, osteoarthritis, number of medicines taken and use of NSAIDs, salicylates (analgesic doses), proton pump inhibitors, H₂ antihistamines, antacids, antiplatelet agents and anticoagulants (only vitamin K antagonists).

^dWhen applying conventional logistic regression, the adjusted estimate for SSRIs was 1.24 (95%CI, 0.62–2.48).

doi:10.1371/journal.pone.0019819.t002

adjust for in that study (crude estimate for acid-suppressing drugs was 2.0 and 1.2 after adjustment). Selection bias is consistent with the fact that none of the studies in which cases and controls came from hospitals found a significant risk [8,10,14, present study]. Thus, a possible explanation for the risk detected in some studies would be that, since depression is currently associated with more morbidity and also with past use of antidepressants, these drugs in turn might be spuriously associated with bleeding.

Had the SSRIs caused upper GI bleeding through a mechanism related to serotonin reuptake inhibition, other bleeding complications might also appear; however, there is no consistency at this regard. While two epidemiological studies upon abnormal bleeding and perioperative blood transfusion, respectively, suggested an increased risk related to SSRIs [6,24], in other 6 studies upon hemorrhagic stroke [25–28], postpartum haemorrhage [29] and hemorrhagic events in different locations [30], no association was found.

Depletion of serotonin from platelets caused by SSRIs has been currently postulated as the most likely mechanism for bleeding [31]. Accordingly, inhibition by SSRIs of serotonin reuptake by platelets is thought to lead to reduced platelet serotonin levels and it would lead to diminished serotonin release from platelets on activation and to decreased platelet aggregation. In the study by Hergovich et al. [32], serotonin concentration in the platelets decreased by 83% after 14 days of paroxetine use (20 mg/day) and the platelet function analyser (PFA)-closure time was increased by 31%. Conversely, the results of other studies that have also investigated the effect of SSRI treatment on platelet activity are not consistent. McCloskey et al. [33], in a study comparing patients treated with SSRIs (n = 32) and patients on bupropion (n = 29), found significant platelet abnormalities by using platelet aggregation and release assays but not when using the PFA-100 method. In another study, only 6 out of 43 patients treated with different SSRIs had an abnormal platelet function (PFA-closure time >150 s) [34]. A third study, comprising 12 healthy young men, did not find any difference between sertraline and placebo

intake regarding platelet activity and serotonin uptake [35]. Furthermore, there is no clear correlation between clinical bleeding and platelet aggregation abnormalities; in a series of 35 patients with high-abnormal bleeding time, 21 (60%) had a normal platelet function [36]. Recently, it has been suggested that SSRIs added to platelet impaired function may have a direct harmful effect on the GI tract mucosa based on observations by Takeuchi et al. [37]. These authors did observe that paroxetine worsens the development of antral ulcers induced by indomethacin in rats; however, in the same experiments, it was similarly observed that paroxetine, dose-dependently suppressed indomethacin-induced gastric corpus and intestinal lesions, which precludes any firm conclusions and requires further research.

The stringent definition of exposure, the carefully and thorough information gathered and the objective ascertainment of the cases are the main strength of our study; also, by using prompt cards –a series of colour pictures including the drugs of interest, we could avoid or highly reduce recall bias. Additionally, the statistical analysis performed showed that the estimates values found by applying a generalised linear mixed model or the conventional logistic regression were grossly coincidental (footnote on Table 2). On the contrary, the small percentage of patients having SSRIs and NSAIDs simultaneously prevents the analysis of interaction; also, the sample size does not permit to analyse by certain subgroups or individual drugs. It is possible as well that, by using hospitalized controls, we selected a sicker group as comparator; however, the prevalence of SSRIs use among controls in our study is close similar to figures for the general population in Spain [38]. Moreover, considering prevalence of acid-suppressing drugs as a risk marker and assuming an imbalance in severity between our cases and controls, it could be fully dealt with in the analysis since we found expected estimates for acid-suppressing drugs when adjusting (adjusted OR for proton pump inhibitors, 0.42, 95% CI, 0.29–0.63; adjusted OR for H₂ antihistamines, 0.33, 95% CI, 0.17–0.65); likewise, the risk estimate for NSAID-induced upper GI bleeding was as expected. Another limitation would be the

Table 3. Epidemiological studies assessing the association between SSRIs exposure and the occurrence of upper GI bleeding.

Study/year	n	Adjusted OR (95% CI)
<i>Retrospective^a</i>		
de Abajo et al., 1999 [2]	11,651	3.0 (2.1–4.4)
Tata et al., 2005 [7]	64,417	2.4 (2.1–2.7)
Van Walraven et al., 2001 [4] ^{bcd}	317,824	3.0 (2.6–3.6)
Dalton et al., 2003 [5] ^c	26,005	3.6 (2.7–4.7)
Wessinger et al., 2006 [8] ^{bd}	1,579	1.3 (0.8–1.9)
Meijer et al., 2004 [6] ^{def}	1,003	2.1 (0.6–8.3)
Helin-Salmivaara et al., 2007 [9]	50,971	1.3 (1.1–1.5)
De Abajo et al., 2008 [12]	11,321	1.6 (1.2–2.1)
Opatrny et al., 2008 [13]	44,199	1.3 (1.1–1.6)
Barbui et al., 2009 [14] ^c	2,998	1.3 (0.9–1.9)
Targownik et al., 2009 [15]	70,142	1.4 (1.1–1.9)
Dall et al., 2009 [16]	36,852	1.7 (1.5–1.9)
<i>Prospective^a</i>		
Dunn et al., 2000 [3] ^c	237,609 ^g	1.2 (0.9–1.7)
Vidal et al., 2008 [10] ^e	9,841	1.2 (0.9–1.7)
Lewis et al., 2008 [11] ^c	2,245	2.1 (1.3–3.3)
Present study, 2009 ^e	1,939	1.1 (0.6–2.0)

^aFor the purpose, a retrospective study is when the idea for the study was developed after data collection; the opposite is termed prospective.

^bThese studies were based in America, the rest in Europe.

^cCohort studies.

^dThe outcome variables were not entirely comparable to those of the other studies.

^eIn these studies, cases and controls were recruited from hospitals.

^fEstimated risk is for high-affinity serotonin inhibitor antidepressants versus low-activity ones.

^gPatient-months.

doi:10.1371/journal.pone.0019819.t003

possibility that patients in the study population with emergency bleeds would go to different hospitals, and then undergo elective surgeries; however, the base population is the same for both as the

References

- Gralnek IM, Barkun AN, Bardou M (2008) Management of acute bleeding from a peptic ulcer. *N Engl J Med* 359: 928–37.
- de Abajo FJ, Rodríguez LA, Montero D (1999) Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 319: 1106–9.
- Dunn NR, Pearce GL, Shakir SA (2000) Association between SSRIs and upper gastrointestinal bleeding SSRIs are no more likely than other drugs to cause such bleeding. *BMJ* 320: 1405–6.
- van Walraven C, Mamdani MM, Wells PS, Williams JI (2001) Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ* 323: 655–8.
- Dalton SO, Johansen C, Mellekjaer L, Nørgård B, Sørensen HT, et al. (2003) Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 163: 59–64.
- Meijer WE, Heerdink ER, Nolen WA, Herings RM, Leufkens HG, et al. (2004) Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. *Arch Intern Med* 164: 2367–70.
- Tata LJ, Fortun PJ, Hubbard RB, Smeeth L, Hawkey CJ, et al. (2005) Does concurrent prescription of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs substantially increase the risk of upper gastrointestinal bleeding? *Aliment Pharmacol Ther* 22: 175–81.
- Wessinger S, Kaplan M, Choi L, Williams M, Lau C, et al. (2006) Increased use of selective serotonin reuptake inhibitors in patients admitted with gastrointestinal haemorrhage: a multicentre retrospective analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 23: 937–44.
- Helin-Salmivaara A, Huttunen T, Grönroos JM, Klaukka T, Huupponen R (2007) Risk of serious upper gastrointestinal events with concurrent use of NSAIDs and SSRIs: a case-control study in the general population. *Eur J Clin Pharmacol* 63: 403–8.
- Vidal X, Ibáñez L, Vendrell L, Conforti A, Laporte JR, on behalf of the Spanish-Italian Collaborative Group for the Epidemiology of Gastrointestinal Bleeding (2008) Risk of upper gastrointestinal bleeding and the degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. A case-control study. *Drug Safety* 31: 159–68.
- Lewis JD, Strom BL, Localio AR, Metz DC, Farrar JT, et al. (2008) Moderate and high affinity serotonin reuptake inhibitors increase the risk of upper gastrointestinal toxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 17: 328–35.
- de Abajo FJ, García-Rodríguez LA (2008) Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and effect of acid-suppressing agents. *Arch Gen Psychiatry* 65: 795–803.
- Opatrny L, Delaney JA, Suissa S (2008) Gastro-intestinal haemorrhage risks of selective serotonin receptor antagonist therapy: a new look. *Br J Clin Pharmacol* 66: 76–81.
- Barbui C, Andretta M, De Vitis G, Rossi E, D'Arienzo F, et al. (2009) Antidepressant drug prescription and risk of abnormal bleeding: a case-control study. *J Clin Psychopharmacol* 29: 33–8.
- Targownik LE, Bolton JM, Metzge CJ, Leung S, Sareen J (2009) Selective serotonin reuptake inhibitors are associated with a modest increase in the risk of upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 104: 1475–82.

elective surgery hospitals belong to the same population area covered by the main hospitals. In addition, patients cannot select the hospital where the surgical intervention will be performed; this is planned by the National Health Service.

In summary, the results of this case-control study showed no significant increase in upper GI bleeding with SSRIs and provide good evidence that the magnitude of any increase in risk is not greater than 2.

Acknowledgments

Medical personnel involved in endoscopic diagnosis: Lourdes del Olmo (Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Spain); Luca Rodella, Francesco Lombardo, Filippo Catalano (1st Department of Surgery, Surgical Endoscopy Unit, University of Verona, Italy); Giampaolo Angelini, Armando Castagnini (Department of Gastroenterology, Digestive Endoscopy Unit, University of Verona, Verona, Italy); Joan Dot (Hospital de la Vall d'Hebron, Barcelona, Spain); Enrique Domínguez, Miguel Sobrino, Julio Iglesias (Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain); Victor Orive (Servicio de Gastroenterología, Hospital de Basurto, Bizkaia, Spain); José Luis Cabriada, Servicio de Gastroenterología, Hospital de Galdakao-Usansolo, Bizkaia, Spain).

Monitors involved in data collection: Enrique Domínguez, Antía Román Fernández, María Jose López Otero, Alberto Ruano, Juan Miguel Barros Dios (Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Spain); Pablo Ruiz, Hospital de Basurto, Vizcaya, Spain Luis Orbañanos (Instituto de Farmacoepidemiología de la Universidad de Valladolid (Spain); José Gil-Longo (Departamento de Farmacología, Universidad de Santiago de Compostela); Marianna Passiu (Department of Medicine and Public Health, Section of Pharmacology, University of Verona, Verona, Italy); Elena Ballarín, Cristina Rebordosa, Lourdes Vendrell, Soraya Martín (Servei de Farmacologia Clínica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain).

Database development: Xavier Barroso (Servei de Farmacologia Clínica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain).

We particularly appreciate the collaboration of patients who participated in this study.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: AF CA LI A. Conforti A. Carvajal. Performed the experiments: LDO BR PL-V RL. Analyzed the data: SO XV A. Carvajal. Contributed reagents/materials/analysis tools: SO XV LDO. Wrote the paper: A. Carvajal. Contributed to writing and interpretation of results: AF CA A. Conforti LI A. Carvajal.

16. Dall M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Lassen AT, Hansen JM, Hallas J (2009) An association between selective serotonin reuptake inhibitor use and serious upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7: 1314–21.
17. Tatsumi M, Groshan K, Blakely RD, Richelson E (1997) Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters. *Eur J Pharmacol* 340: 249–58.
18. Brown H, Prescott R (2006) *Applied Mixed Models in Medicine*, 2nd Edition. New Jersey: John Wiley and Sons. pp 320–1.
19. Bates D, Sarkar D (2007) lme4: Linear Mixed-Effects Models Using S4 Classes. R package version 0.999375-26, URL <http://CRAN.R-project.org/>. Accessed 2011 Apr 25.
20. Pinheiro JC, Bates DM (2006) *Mixed-Effects Models in S and S-PLUS*, 3rd Edition. New-York: Springer-Verlag.
21. Ofman JJ, MacLean CH, Straus WL, Morton SC, Berger ML, et al. (2002) A metaanalysis of severe upper gastrointestinal complications of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol* 29: 804–12.
22. Dickinson T, Malhi S, Painter S, Pyott J, Sawhney A (2000) Association between SSRIs and upper gastrointestinal bleeding. Self treatment with non-steroidal drugs may be confounding factor. *BMJ* 320: 1406.
23. Rothman KJ, Greenland S (1998) *Modern Epidemiology* 2nd Edition. Philadelphia: Lippincott-Raven. pp 100–2.
24. Movig KL, Janssen MW, de Waal Malefijt J, Kabel PJ, Leufkens HG, et al. (2003) Relationship of serotonergic antidepressants and need for blood transfusion in orthopedic surgical patients. *Arch Intern Med* 163: 2354–8.
25. de Abajo FJ, Jick H, Derby L, Jick S, Schmitz S (2000) Intracranial haemorrhage and use of selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 50: 43–7.
26. Bak S, Tsiropoulos I, Kjaersgaard JO, Andersen M, Møllerup E, et al. (2002) Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of stroke: a population-based case-control study. *Stroke* 33: 1465–73.
27. Kharofa J, Sekar P, Haverbusch M, Moomaw C, Flaherty M, et al. (2007) Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of hemorrhagic stroke. *Stroke* 38: 3049–51.
28. Chen Y, Guo JJ, Li H, Wulsin L, Patel NC (2008) Risk of cerebrovascular events associated with antidepressant use in patients with depression: a population-based, nested case-control study. *Ann Pharmacother* 42: 177–84.
29. Salkeld E, Ferris LE, Juurlink DN (2008) The risk of postpartum hemorrhage with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 28: 230–4.
30. Layton D, Clark DW, Pearce GL, Shakir SA (2001) Is there an association between selective serotonin reuptake inhibitors and risk of abnormal bleeding? Results from a cohort study based on prescription event monitoring in England. *Eur J Clin Pharmacol* 57: 167–76.
31. Skop BP, Brown TM (1996) Potential vascular and bleeding complications of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychosomatics* 37: 12–6.
32. Hergovich N, Aigner M, Eichler HG, Entlicher J, Drucker C, et al. (2000) Paroxetine decreases platelet serotonin storage and platelet function in human beings. *Clin Pharmacol Ther* 68: 435–42.
33. McCloskey DJ, Postolache TT, Vittone BJ, Nghiem KL, Monsale JL, et al. (2008) Selective serotonin reuptake inhibitors: measurement of effect on platelet function. *Transl Res* 151: 168–72.
34. Hougardy DM, Egberts TC, van der Graaf F, Breninkmeijer VJ, Derijks IJ (2008) Serotonin transporter polymorphism and bleeding time during SSRI therapy. *Br J Clin Pharmacol* 65: 761–6.
35. Ahrens T, Frankhauser P, Lederbogen F, Deuschle M (2007) Effect of single-dose sertraline on the hypothalamus-pituitary-adrenal system, autonomic nervous system, and platelet function. *J Clin Psychopharmacol* 27: 602–6.
36. Remaley AT, Kennedy JM, Laposata M (1989) Evaluation of the clinical utility of platelet aggregation studies. *Am J Hematol* 31: 188–93.
37. Takeuchi K, Tanaka A, Takahira Y, Taniguchi M (2005) Selective serotonin reuptake inhibitors aggravate antral ulcers induced by indomethacin in rat stomachs. *Gastroenterology* 129: 1108.
38. Martín Arias LH, Treceño C, Ortega S, Velasco V, Carvajal A, et al. (2010) Trends in the consumption of antidepressants in Castilla y León (Spain). Association between suicide rates and antidepressant drug consumption. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 19: 895–900.

Ubeira FM, Anadon AM, Salgado A, Carvajal A, Ortega S, **Aguirre C**, Goikoetxea MJL, Ibañez L, Figueiras A. Synergism between prior anisakis simplex infections and intake of NSAID son the risk of upper gastrointestinal bleeding: a case-control study. PLoS Negl Trop Dis 2011;5(6) e1214

Synergism between Prior *Anisakis simplex* Infections and Intake of NSAIDs, on the Risk of Upper Digestive Bleeding: A Case-Control Study

Florencio M. Ubeira¹, Ana M. Anadón¹, Angel Salgado^{2,3}, Alfonso Carvajal⁴, Sara Ortega⁴, Carmelo Aguirre⁵, María José López-Goikoetxea⁶, Luisa Ibanez⁷, Adolfo Figueiras^{2,3*}

1 Department of Microbiology and Parasitology, Faculty of Pharmacy, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain, **2** Consortium for Biomedical Research in Epidemiology and Public Health (CIBER en Epidemiología y Salud Pública - CIBERESP), Santiago de Compostela, Spain, **3** Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain, **4** Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Valladolid, Valladolid, Spain, **5** Pharmacosurveillance Unit, Galdakao-Usansolo Hospital, Galdakao, Spain, **6** Microbiology Service, Galdakao-Usansolo Hospital, Galdakao, Spain, **7** Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Autonomous University, Catalanian Institute of Pharmacology, Clinical Pharmacology Service, Vall d'Hebron University Teaching Hospital, Barcelona, Spain

Abstract

Background: The aim of this study was to investigate the relationship between prior *Anisakis* infections and upper gastrointestinal bleeding (UGIB), and its interaction with non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) intake.

Methods/Principal Findings: We conducted a hospital-based case-control study covering 215 UGIB cases and 650 controls. Odds ratios (ORs) with their confidence intervals (95% CIs) were calculated, as well as the ratio of the combined effects to the sum of the separate effects of *Anisakis* allergic sensitization and NSAIDs intake. Prior *Anisakis* infections were revealed by the presence of anti-*Anisakis* IgE antibodies specific to the recombinant Ani s 1 and Ani s 7 allergens used as the targets in indirect ELISA. Prior *Anisakis* infections (OR 1.74 [95% CI: 1.10 to 2.75]) and the intake of NSAIDs (OR 6.63 [95% CI: 4.21 to 10.43]) increased the risk of bleeding. Simultaneous NSAIDs intake and *Anisakis* allergic sensitization increased the risk of UGIB 14-fold (OR = 14.46 [95% CI: 6.08 to 34.40]). This interaction was additive, with a synergistic index of 3.01 (95% CI: 1.18–7.71).

Conclusions: Prior *Anisakis* infection is an independent risk factor for UGIB, and the joint effect with NSAIDs is 3 times higher than the sum of their individual effects.

Citation: Ubeira FM, Anadón AM, Salgado A, Carvajal A, Ortega S, et al. (2011) Synergism between Prior *Anisakis simplex* Infections and Intake of NSAIDs, on the Risk of Upper Digestive Bleeding: A Case-Control Study. *PLoS Negl Trop Dis* 5(6): e1214. doi:10.1371/journal.pntd.0001214

Editor: Helton da Costa Santiago, National Institutes of Health, United States of America

Received: October 14, 2010; **Accepted:** May 11, 2011; **Published:** June 28, 2011

Copyright: © 2011 Ubeira et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This study was supported by grants PI021512, PI021364, PI020661, PI021572 (Health Research Fund / Fondo de Investigación Sanitaria), SAF2002-04057 (Ministry of Health and Consumer Affairs, Spain), PGIDIT03PXIC20806PN (Galician Regional Authority, Spain) and 02/1572 (Basque Regional Authority, Spain). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: adolfo.figueiras@usc.es

Introduction

Upper gastrointestinal bleeding (UGIB) is a relatively frequent and potentially lethal multicausal medical emergency [1]. Gastric and duodenal ulcers are a major cause of UGIB, and bleeding from these lesions is frequently related to intake of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) [2]. In countries where *Anisakis* infections are frequent, acute infections by this parasite may also provoke UGIB [3].

Anisakiasis is a worldwide re-emerging disease produced by the consumption of raw, lightly cooked, smoked or marinated fish containing the infective larvae of the *Anisakis* genus [4,5]. Most human cases of anisakiasis have been reported in Japan [6,7], but there has been an increase in the frequency of reports of *Anisakis* infections in other parts of the world, such as Europe [8,9], the USA, [10,11] and Canada [12].

Depending on the site of infection and the predominant clinical symptoms, acute infections by *Anisakis* can be classified as gastric anisakiasis, gastro-allergic anisakiasis, and intestinal anisakiasis. In

gastric and intestinal anisakiasis, severe gastric or abdominal symptoms predominate, while in gastro-allergic anisakiasis, allergic symptoms ranging from mild urticaria to anaphylactic shock are more important [13,14]. However, recent evidence from seroepidemiologic studies undertaken in Spain indicates that the great majority of human cases of anisakiasis are asymptomatic, and that the prevalence of disease in different Spanish regions may range from a minimum of 0.4% [5] to more than 10% of the population [15,16].

In comparison with the healthy population, a high seroprevalence of anti-*Anisakis* antibodies has been reported in patients with GI bleeding [17]. However, the relevance of prior *Anisakis* infections as a risk factor for UGIB and its possible interaction with NSAID intake have never been investigated. We now report the results of a case-control study, which sought to determine the risk of UGIB associated with prior *Anisakis simplex* infections and any potential interaction with NSAID intake.

Author Summary

Anisakiasis is a worldwide re-emerging disease produced by the consumption of raw, lightly cooked, smoked or marinated fish containing live *Anisakis* larvae. In acute anisakiasis, mucosal lesions generated by the larvae may provoke upper gastrointestinal bleeding (UGIB). However, the effect of past unnoticed *Anisakis* infections as a risk factor for UGIB, and a possible synergism with other risk factors such as NSAIDs intake, have never been investigated. In this case-control study we observed that: i) prior *Anisakis* infections and NSAIDs intake are two independent risk factors for UGIB, and ii) that both risk factors act synergistically to the extent that their joint effect is 3 times higher than the sum of their individual effects. We concluded that, in countries where *Anisakis* infections are frequent, it would be wise to determine parasite-specific IgE antibodies and to conduct a closer follow-up of patients who consume raw or lightly cooked fish and who are prescribed NSAIDs for long periods.

Methods

Patients

We based our study on data provided by a wider, multicenter, incident case-control study, which sought to analyze the influence of environmental and genetic risk factors on UGIB (primary study). Three Spanish hospitals (Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Galicia; Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Castilla-León; and Hospitales de Galdakao-Usansolo/Basurto, Basque Country) that had stored serum samples for *Anisakis* determinations were included in the study. We defined cases as any patient admitted in the period 2003–2006 with primary diagnosis of UGIB and subsequent endoscopic diagnosis of duodenal or gastric ulcer, acute lesions of the gastric mucosa, erosive duodenitis or mixed lesions. To ensure that cases and controls come from the same source population, all patients were recruited from the same hospitals [18]. For each case, we selected 3 controls, matched by sex, age (± 5 years), hospital and point in time. To avoid selection of controls being associated with exposure to NSAIDs, the controls were recruited from among patients in preoperative care for scheduled surgical interventions for non-painful processes such as cataracts, inguinal or umbilical hernias, and prostate adenomas. The enrolment criteria of the primary study (cases and controls) excluded patients who, at the starting date, had a history of cancer, coagulopathy, Mallory-Weiss syndrome or esophageal varices, and subjects who were not resident in the study area.

Anti-*Anisakis* IgE determinations. Prior *Anisakis* infections were detected by investigating patient's sera for the presence of anti-*Anisakis* IgE antibodies to the Ani s 1 [19] and Ani s 7 [20] allergens, which are secretory antigens only produced by the parasite while the infecting larvae remain alive [21]. The IgE determinations were by indirect ELISA as previously described [22]. Briefly, wells in columns 1, 4, 7, and 10 of the 96-well microtiter plates (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany) were filled with 100 μ l of phosphate-buffered saline (PBS) containing rAni s 1 at a concentration of 5 μ g/ml, and wells in columns 2, 5, 8, and 11 were filled with 100 μ l of 0.1 M Tris buffer, pH 10.5, containing 0.6 μ g/ml of t-Ani s 7. The wells in the remaining columns (controls) were filled with PBS alone. After incubation of the plates at 4°C overnight and washing with Tris-buffered saline containing 0.2% Tween 20 (TBS-T), the nonreactive sites were blocked with 200 μ l of TBS-T containing 1% of skimmed dry milk (TBS-T1) for 2 h at 37°C. Later, 100 μ l

of undiluted serum was added to each well and incubated for 2 h at 37°C. After a washing step, specific IgE antibodies were detected by incubation first with 100 μ l of a mouse IgE anti-human mAb (Ingenasa, Madrid, Spain; dilution 1:5000 in TBS-T1) labeled with fluorescein isothiocyanate (FITC) and afterwards with 100 μ l of peroxidase-conjugated rabbit anti-FITC Ig (Abcam, Cambridge, England; 1:5000 in TBS-T1). Optical densities (ODs) at 492 nm were calculated by subtracting the OD value produced by the same serum in the absence of antigen. Patients displaying specific IgE antibodies to either of these allergens were classified as positive. All IgE determinations were performed in duplicate in a single laboratory.

Anti-*Helicobacter pylori* IgG determinations. Anti-*H. pylori* IgG antibodies were determined in human serum, using a commercially available ELISA kit (Trinity Biotech Captia, Co. Wicklaw, Ireland) in accordance with the manufacturer's protocol. The choice of this method was based on previous studies, which reported that serological methods for *H. pylori* determinations are not influenced by UGIB [23]. For statistical analysis purposes, dubious results were deemed negative.

Variable definitions

Qualified, purpose-trained health staff interviewed cases and controls, after first obtaining written informed consent from the subjects. Pharmacologic anamnesis was comprehensive. Patients were first asked about any medications consumed during the two months prior to admission, and were then presented with a list of symptoms usually associated with NSAID consumption and asked whether they had taken any medication for any of these. Finally, patients who failed to remember the name of any medication were later telephoned at home to enable them to provide the name.

We defined an NSAID consumer as any subject shown by pharmacological anamnesis to have consumed some medication belonging to this therapeutic group in the week preceding the index date. Subjects taking Acetylsalicylic acid at doses of less than 0.125 g/day (considered to be antiaggregant) were not considered as NSAIDs consumers. Also, NSAIDs and corticoids administered by ophthalmic, dermal or rectal route were not deemed to be exposures.

We calculated a case index date, based on disease course and symptom-onset dates. For controls, the index date was the date of the interview. For cases, the consumption of medications between index and interview dates was not taken into account. Finally, we reviewed and assessed endoscopy reports of all cases according to whether or not they described detection of *Anisakis* larvae in the stomach or duodenum.

Statistical calculations

We calculated odds ratios (ORs) and their adjusted confidence intervals (CIs) using hierarchical logistic model through a generalized linear mixed model [24]. For the purpose of constructing such models, patients were taken as level one, strata (each case and their matched controls) as level two, and hospitals as level three. In the estimation of the models we used the *lmer* function, implemented in the context of the *lme4* R package (version 2.7.2) [25]. To construct these models, a bivariate analysis of each independent variable was performed, and variables with 0.2 in the bivariate analysis were then included in the multivariate analysis. Independent variables with the highest level of statistical significance were successively eliminated from the original model, provided that the coefficients of the principal variables of exposure changed by no more than 10% and Schwarz's Bayesian Information Criterion (BIC) improved [26]. The confidence intervals of the interaction terms were calculated using the method

proposed by Figueiras et al. [27]. The results of the generalized linear mixed model were validated by comparing them against results from comparable models obtained by running conditional logistic regression. We calculated the ratio of the combined effects to the sum of the separate effects of *Anisakis* and NSAID (S) (along with its 95% confidence interval) [28] as a measure of additive interaction, [18] since S has been shown to be the most reliable measure of additive interaction when adjusting for confounding [29].

Ethics statement

The study protocol was approved by the following ethics committees: i) Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia; ii) Comité Ético de Investigación Clínica de la Universidad de Valladolid; and iii) Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de Galdakao-Usansolo. All cases and controls were required to give written informed consent, and where such approval was not forthcoming, the subject concerned was excluded from the study.

Results

Sera from 215 cases and 650 controls were available for the study. The clinical signs most frequently presented by cases were: dizziness (58.1%); black vomitus and/or vomiting of blood (40.5%), and melena (19%). With regard to controls, most of patients were recruited from the pre-operative unit for minor surgical procedures: 295 (45.4%) for cataracts, and 168 (25.8%) for inguinal hernias. The demographic and clinical characteristics of cases and controls are listed in Table 1.

The results showed that 54 (25.1%) cases and 100 (15.4%) controls were positive for *Anisakis* (Ani s 1 or Ani s 7), while 73 (33.9%) cases and 76 (11.7%) controls were NSAID consumers (Table 2). Considering IgE determinations in cases plus controls, 85 subjects (55.2%) were seropositive for Ani 1 plus Ani s 7, 40 subjects (25.9%) positive for only Ani s 1, and 29 subjects (18.8%) positive for only Ani s 7. As regards cases, 30 (55.5%) patients were positive for both allergens, 16 (29.6%) patients were positive for only Ani s 1 and 8 (14.8%) patients were positive for only Ani s 7. In the control group 55 (55.0%) subjects were positive for both allergens, 24 (24.0%) subjects were positive for only Ani s 1 and 21 (21.0%) subjects were positive for only Ani s 7. With regard to sex distribution in *Anisakis* seropositive patients (either for Ani s 1 or Ani s 7 allergens), 35 cases (64.8%) and 76 controls (76.0%) were male.

To investigate the effects of the interaction between *Anisakis simplex* IgE sensitization and NSAID intake on risk of UGIB, we calculated the ORs values obtained for both variables with and without interactions. The results in Table 2, model 1, show the ORs values without interactions. *Anisakis* seropositive subjects registered a 1.74 fold higher risk of suffering from UGIB than seronegative subjects (95% CI: 1.13–2.69). However, when the effect of prior *Anisakis* infections was stratified by NSAID consumption (Table 2, model 2), we observed that this had no effect among non-consumers of NSAIDs (OR = 1.46, [95% CI: (0.87–2.43)]), but that there was a more than 14-fold higher risk of UGIB (OR = 14.45 [95% CI: 6.46–32.33]) among NSAID consumers than in *Anisakis*-negative non-consumers of NSAIDs. The interaction was additive, with a synergistic index of 3.01 (95% CI: 1.18–7.71). Applying conditional logistic regression to these analyses provided very similar ORs, but with wider 95% CI range.

The data in Table 3 show the location and type of gastrointestinal lesions observed by endoscopy in cases, with respect to *Anisakis* sensitization and NSAIDs intake. There were no

Table 1. Demographic, comorbid conditions and medication used in patients included in the case and control groups.

	Cases (n = 215)	Controls (n = 650)
Demographics		
Men, no.(%)	157 (73.0)	465 (71.5)
Age, mean (SD)	65.0 (±16.2)	63.4 (±15.6)
Comorbid conditions (%)		
Gastric ulcer*	40 (18.6)	45 (6.9)
Duodenal ulcer*	28 (13.0)	24 (3.7)
Unspecific ulcer*	0 (0.0)	3 (0.5)
Diabetes mellitus	27 (12.6)	89 (13.7)
Depression	38 (17.7)	112 (17.2)
Heart disease	62 (28.8)	133 (20.5)
Hypertension	81 (37.7)	234 (36.0)
Hypercholesterolemia	76 (35.3)	195 (30.0)
Arthrosis	59 (27.4)	190 (29.2)
Arthritis	16 (7.4)	40 (6.2)
Osteoporosis	11 (5.1)	31 (4.7)
Hepatic disease	12 (5.6)	59 (9.1)
<i>Helicobacter pylori</i>	201 (93.5)	549 (84.5)
Tobacco dependence	40 (18.6)	130 (20.0)
Alcohol		
No consumption	77 (35.8)	249 (38.3)
Low	83 (38.6)	269 (41.4)
Moderate	42 (19.5)	115 (17.7)
Heavy	13 (6.0)	17 (2.6)
Medication		
Drugs, Mean (SD)	3.90 (±2.6)	2.98 (±2.4)
NSAIDs, no. (%)	73 (34.0)	76 (11.7)
PPI, no. (%)	23 (10.7)	82 (12.6)
Antiplatelet drugs, no. (%)	50 (23.3)	94 (14.5)
Oral anticoagulants, no. (%)	19 (8.8)	35 (5.4)
Selective serotonin reuptake inhibitors, no. (%)	15 (7.0)	40 (6.2)

(*): Antecedent not directly related with current illness.

doi:10.1371/journal.pntd.0001214.t001

differences in the number and location of bleeding lesions between *Anisakis* sensitized patients, NSAIDs consumers, or patients lacking these risk factors. In addition, the endoscopic reports revealed a single case of acute anisakiasis. This corresponded to a 53-year-old female with three *Anisakis* larvae penetrating two gastric ulcers located in the fornix region of the stomach. The patient presented with hematemesis accompanied by dyspepsia and pyrosis, and was seropositive for Ani s 1 and Ani s 7 allergens.

Discussion

This is the first epidemiological study showing that: i) prior *Anisakis* infections causing IgE sensitization are an independent risk factor for UGIB (with an almost twofold increase in the risk) and ii) that this effect is modified by NSAID consumption, to the extent that the risk of UGIB can increase by more than 14 times through a synergic effect between *Anisakis* and NSAIDs, showing in turn that the joint effect of the two risk factors is 3 times higher than the sum of their individual effects.

Table 2. Odds ratios for upper gastrointestinal bleeding associated with NSAIDs and *Anisakis*, and their interaction.

Independent variables	Cases	Controls	Adjusted OR (95% CI)*	Synergistic Index (95% CI)
MODEL 1: Model without interactions				
NSAIDs	73	76	5.80 (3.82–8.82)	
<i>Anisakis</i>	54	100	1.74 (1.13–2.69)	
MODEL 2: Interaction between NSAIDs and <i>Anisakis</i>				3.01 (1.18–7.71)
NSAID non-consumers				
<i>Anisakis</i> -negative	109	485	1.00	
<i>Anisakis</i> -positive	33	89	1.46 (0.87–2.43)	
NSAID consumers				
<i>Anisakis</i> -negative	52	65	5.01 (3.14–8.01)	
<i>Anisakis</i> -positive	21	11	14.45 (6.46–32.33)	

(*): Adjusted for past history of GI disorders, proton pump inhibitors, antiplatelet drugs, oral anticoagulants, reliability of interview.
doi:10.1371/journal.pntd.0001214.t002

In the present study, a large number of subjects (15.4% in the control group) tested positive for *Anisakis* 1 or *Anisakis* 7 allergens. However, the results appear to be accurate because the combined *Anisakis* 1 and *Anisakis* 7 ELISAs used in this study are highly sensitive and specific in comparison with other serological methods [22]. The present results are also consistent with previous reports [15,16] showing an extremely high seroprevalence for IgE antibodies to this parasite in the northern, central, and southern regions of Spain, where positive IgE values are observed in more than 10% of the population. Furthermore, other results showing that seropositive patients always had a prior history of ingestion of raw or undercooked fish [5] exclude the possibility that these high values were due to recognition of cross-reacting allergens present in other organisms such as mites [30]. *Anisakis* infections in Spain are mainly related to the ingestion of *boquerones en vinagre* (pickled anchovies) [4,5], although infections caused by eating undercooked fish (e.g. hake) have also been reported [4,15,31].

The presence of IgE antibodies in serum against specific secretory *Anisakis* allergens as *Anisakis* 7, and probably *Anisakis* 1, reveals that the patient has suffered one or more previous infections by this parasite [32]. However, for correct interpretation of the results, the effect of currently active and past *Anisakis* infections should be considered separately. In patients with active gastric anisakiasis, some of them may suffer erosions or hemorrhagic lesions of the mucosa, which can be detected by gastroscopy [4]. Bleeding during this phase can be explained by several causes,

including: a) the marked inflammatory allergic status of the mucosa, accompanied by massive infiltration of eosinophils, neutrophils, macrophages and lymphocytes in response to parasite excretory antigens [33]; b) the direct erosive action of larvae moving into the gastric mucosa [34]; and c) the activity of proteases [35] and anticoagulant [36] substances released by the parasite.

In a recent study [22] we have observed that about 94% and 61% of symptomatic patients sensitized to *Anisakis* antigens have IgE antibodies to the *Anisakis* 7 and *Anisakis* 1 allergens, respectively. However, for patients that recognized both allergens the response to *Anisakis* 1 was more prolonged in time. The data in the present study, showing that a considerable proportion of sera (25.9%) were only positive to the *Anisakis* 1 allergen, suggest that many positive IgE results are due to past, unnoticed, *Anisakis* infections. In addition, it was reported that gastric *Anisakis* infections are much more frequent than duodenal anisakiasis [37]. The similar number of bleeding ulcerous lesions observed in our study at gastric and duodenal level, and the fact that only one positive case of active anisakiasis was detected by endoscopy, also suggest that the increased risk of UGIB in *Anisakis* seropositive patients is not due to active infections.

Unlike active anisakiasis, the implication of past *Anisakis* infections as a risk factor for UGIB is less evident. One could hypothesize, however, that effector molecules produced by defense cells previously activated in the GI tract in response to allergens

Table 3. Type and location of endoscopic lesions observed in cases with respect to *Anisakis* sensitization and NSAIDs intake.

Type and location of lesions	<i>Anisakis</i> n = 54	NSAIDs n = 73	NSAIDs plus <i>Anisakis</i> n = 21	NSAIDs or <i>Anisakis</i> n = 85	None n = 109
Erosions					
Gastric	15 (27.8)	21 (28.8)	3 (14.3)	30 (35.3)	32 (29.4)
Duodenal	8 (14.8)	9 (12.3)	2 (9.5)	13 (15.3)	12 (11.0)
Ulcers					
Gastric	19 (35.2)	31 (42.4)	9 (42.9)	32 (37.6)	41 (37.6)
Duodenal	27 (50.0)	35 (47.9)	11 (52.4)	39 (45.9)	47 (43.1)

The numbers between parenthesis show the corresponding percentages.
doi:10.1371/journal.pntd.0001214.t003

and other *Anisakis* antigens, might provoke mucosal injury acting either alone or synergistically with other noxious factors present, such as NSAIDs. Candidate cells for mediating such action are eosinophils and, perhaps other pro-inflammatory cells that remain infiltrating the granulomatous tissue around the infecting larvae, or its debris, for long periods [37]. In particular, eosinophils are GI primary resident cells [38] which reportedly have immunoregulatory roles [39] and act as antigen-presenting cells in response to intestinal nematodes [40], and the cytotoxic preformed cationic proteins that they produce upon activation are able to cause mucosal damage, as seen in some intestinal inflammatory diseases [41,42]. Eosinophils have also been reported to be present in the granulation tissue of perforated gastric ulcers in Japan, the country where *Anisakis* infections are most frequent, and the degree of infiltration by these cells was suggested to be a marker of perforation risk [43]. In this sense, it is thought that the matrix metalloproteinase-1 expressed in the cytoplasm of eosinophils may be able to digest collagen types I and III, which compose the stomach wall, and thus contribute to ulcer perforation [44]. Interestingly, NSAIDs also stimulate eosinophil production by downregulating PGE2 synthesis and upregulating production of cysteinyl leukotrienes [45] suggesting that the biochemical mechanisms whereby both risk factors potentiate UGIB may be interconnected.

As in *Anisakis* infections, it can be hypothesized that other infectious agents causing chronic infections of the upper gastrointestinal tract such as *Helicobacter pylori*, or food hypersensitivity [46], may also modify the risk of UGIB in NSAID consumers. In the present study, the observed synergism between NSAID consumption and prior *Anisakis* infections on the risk of UGIB were obtained from data adjusted by seroprevalence to *H. pylori*, thus discounting any possible bias caused by this confounding variable. Likewise, for food hypersensitivity to have a confounding effect there would have to be a positive correlation between food allergy and exposure to NSAIDs or infection by *Anisakis* larvae. However, this is not the case because there is no

reason to think that subjects with food allergy may be more likely to consume NSAIDs or to be infected by the parasite.

Finally, it should be noted that because of the low prevalence of consumption of the individual NSAIDs in the sample, the individual effect of the interaction of each particular NSAID with *Anisakis* could not be observed. Nonetheless, since all NSAIDs share the same mechanism of action, it is expected that all act synergistically with *Anisakis* to a greater or lesser extent.

From the results of the present study we concluded that, in countries where there is a suspected presence of *Anisakis* infection, it would be wise to confirm whether or not the patient has a history of ingesting raw or undercooked fish before prescribing NSAIDs for long periods. For patients giving a positive response to this query, we recommend performing a parasite-specific IgE determination and conducting a closer follow-up during treatment with NSAIDs when the test is positive.

Acknowledgments

The authors of this paper would like to express their gratitude to Enrique Domínguez, Antía Román Fernández, María Jose López Otero, Alberto Ruano, Juan Miguel Barros Dios, María Piñeiro Lamas at the Santiago de Compostela University Clinical Teaching Hospital, Luis Orbañanos at the Department of Pharmacology (University of Valladolid), Borja Ruiz at the Pharmacovigilance Unit (Galdakao-Usansolo Hospital, Galdakao), José Gil-Longo at the Department of Pharmacology (University of Santiago de Compostela), Teresa Gárate at the Carlos III Institute of Health (Majadahonda, Madrid) and Fernanda Romaris at the Department of Microbiology and Parasitology (University of Santiago de Compostela) for their invaluable help with and collaboration on different phases of the study, and their critical review of the manuscript.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: FMU AF. Performed the experiments: FMU AMA AS AF. Analyzed the data: FMU AS AF AC SO CA MJL-G LI. Contributed reagents/materials/analysis tools: AF FMU AC SO CA MJL-G LI. Wrote the paper: FMU AF. Other: AC SO CA MJL-G LI AF.

References

- Arasradnam RP, Donnelly MT (2005) Acute endoscopic intervention in non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Postgrad Med J* 81: 92–8.
- Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R (2004) Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf* 27: 411–20.
- Shibata O, Uchida Y, Furusawa T (1989) Acute gastric anisakiasis with special analysis of the location of the worms penetrating the gastric mucosa. In: Ishikura H, Namiki M, eds. *Gastric anisakiasis in Japan. Epidemiology, diagnosis and treatment*. Tokyo: Springer. pp 117–27.
- Audicana M, Kennedy MW (2008) *Anisakis simplex*: from obscure infectious worm to inducer of immune hypersensitivity. *Clin Microbiol Rev* 21: 360–79.
- Valiñas B, Lorenzo S, Eiras A, Figueiras A, Sanmartín ML, et al. (2001) Prevalence of and risk factors for IgE sensitization to *Anisakis simplex* in a Spanish population. *Allergy* 56: 667–71.
- Ishikura H, Kikuchi K, Nagasawa K, Ooiwa T, Takamiya H, et al. (1993) *Anisakidae* and anisakidosis. *Prog Clin Parasitol* 3: 43–102.
- Yasunaga H, Horiguchi H, Kuwabara K, Hashimoto H, Matsuda S (2010) Clinical features of bowel anisakiasis in Japan. *Am J Trop Med Hyg* 83: 104–5.
- Bouree P, Paugam A, Petithory JC (1995) Anisakidosis: report of 25 cases and review of the literature. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 18: 75–84.
- Pampiglione S, Rivasi F, Criscuolo M, De Benedittis A, Gentile A, et al. (2002) Human anisakiasis in Italy: a report of eleven new cases. *Pathol Res Pract* 198: 429–34.
- Deardorff TL, Kayes SG, Fukumura T (1991) Human anisakiasis transmitted by marine food products. *Hawaii Med J* 50: 9–16.
- Hockberg NS, Hamer DH (2010) Anisakidosis: Perils of deep. *Clin Infect Dis* 51: 806–12.
- Couture C, Measures L, Gagnon J, Desbiens C (2003) Human intestinal anisakiasis due to consumption of raw salmon. *Am J Surg Pathol* 27: 1167–72.
- Daschner A, Alonso-Gómez A, Cabañas R, Suarez-de-Parga JM, López-Serrano MC (2000) Gastroallergic anisakiasis: borderline between food allergy and parasitic disease-clinical and allergologic evaluation of 20 patients with confirmed acute parasitism by *Anisakis simplex*. *J Allergy Clin Immunol* 105: 176–81.
- Daschner A, Cuéllar C (2010) The hidden sense of symptoms: Urticaria can be beneficial. *Med Hypotheses* 75: 623–6.
- del Rey Moreno A, Valero A, Mayorga C, Gomez B, Torres MJ, et al. (1997) Sensitization to *Anisakis simplex* in a healthy population. *Acta Tropica* 97: 265–9.
- Puente P, Anadón AM, Rodero M, Romaris F, Ubeira FM, et al. (2008) *Anisakis simplex*: the high prevalence in Madrid (Spain) and its relation with fish consumption. *Exp Parasitol* 118: 271–4.
- Gutiérrez-Ramos R, Guillén-Bueno R, Madero-Jarabo R, Cuéllar del Hoyo C (2000) Digestive haemorrhage in patients with anti-*Anisakis* antibodies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 12: 337–43.
- Rothman KJ, Greenland S, Lash TL (2008) *Modern epidemiology*. Philadelphia: Wolters Kluwer. Philadelphia. pp 119.
- Ibarrola I, Arilla MC, Herrero MD, Esteban MI, Martínez A, et al. (2008) Expression of a recombinant protein immunologically equivalent to the major *Anisakis simplex* allergen Ani s 1. *J Invest Allergol Clin Immunol* 18: 78–83.
- Rodríguez E, Anadón AM, García-Bodas E, Romaris F, Iglesias R, et al. (2008) Novel sequences and epitopes of diagnostic value derived from the *Anisakis simplex* Ani s 7 major allergen. *Allergy* 63: 219–25.
- Anadón AM, Romaris F, Escalante M, Rodríguez E, Gárate T, et al. (2009) The *Anisakis simplex* Ani s 7 major allergen as an indicator of true *Anisakis* infections. *Clin Exp Immunol* 156: 471–8.
- Anadón AM, Rodríguez E, Gárate MT, Cuellar C, Romaris F, et al. (2010) Diagnosing human anisakiasis: recombinant Ani s 1 and Ani s 7 allergens versus the UniCAP 100 Fluorescence Enzyme Immunoassay. *Clin Vaccine Immunol* 17: 496–502.
- Gisbert JP, Abaira V (2006) Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 101: 848–63.
- Brown H, Prescott R (2006) *Applied Mixed Models in Medicine*, 2nd Edition. Chichester: John Wiley and Sons LTD. 455 p.
- Bates D, Sarkar D (2007) lme4: Linear Mixed-Effects Models Using Eigen and S4. R package version 0.999375-26, URL <http://CRAN.R-project.org/>.

26. Schwarz G (1978) Estimating the dimension of a model. *Ann Statist* 6: 461–4.
27. Figueiras A, Domenech-Massons JM, Cadarso C (1998) Regression models: calculating the confidence interval of effects in the presence of interactions. *Stat Med* 17: 2099–105.
28. Hosmer DW, Lemeshow S (1992) Confidence interval estimation of interaction. *Epidemiology* 3: 452–6.
29. Skondral A (2003) Interaction as departure from additivity in case-control studies: a cautionary note. *Am J Epidemiol* 158: 251–8.
30. Johansson E, Aponso M, Lundberg M, van Hage-Hamsten M (2001) Allergenic cross-reactivity between the nematode *Anisakis simplex* and the dust mites *Acarus siro*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*, and *Dermaphagoides pteronyssinus*. *Allergy* 56: 660–6.
31. Alonso-Gómez A, Moreno-Ancillo A, López-Serrano MC, Suarez-de-Parga JM, Daschner A, et al. (2004) *Anisakis simplex* only provokes allergic symptoms when the worm parasitises the gastrointestinal tract. *Parasitol Res* 93: 378–84.
32. Anadón AM, Romaris F, Escalante M, Rodríguez E, Gárate T, et al. (2009) The *Anisakis simplex* Ani s 7 major allergen as an indicator of true *Anisakis* infections. *Clin Exp Immunol* 156: 471–8.
33. Sakanari JA, McKerrow JH (1989) *Anisakiasis*. *Clin Microbiol Rev* 2: 278–84.
34. Namiki N, Yazaki Y (1989) Endoscopic findings of gastric *anisakiasis* with acute symptoms. In: Ishikura H, Namiki M, eds. *Gastric anisakiasis in Japan. Epidemiology, diagnosis, treatment*. Tokyo: Springer. pp 59–66.
35. Morris SR, Sakanari JA (1994) Characterization of the serine protease and serine protease inhibitor from the tissue-penetrating nematode *Anisakis simplex*. *J Biol Chem* 269: 27650–6.
36. Perteguer MJ, Raposo R, Cuéllar C (1996) In vitro study on the effect of larval excretory/secretory products and crude extracts from *Anisakis simplex* on blood coagulation. *Int J Parasitol* 26: 105–8.
37. Ishikura H, Kikuchi Y, Nagasawa K, Ooiwa T, Takamiya H, et al. (1993) *Anisakidae* and *Anisakidosis*. In: Sun T *Progress in Clinical Parasitology*, vol 3. New York: Springer-Verlag. pp 43–117.
38. Weller PF (1991) The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med* 324: 1110–8.
39. Akuthota P, Wang HB, Spencer LA, Weller PF (2008) Immunoregulatory roles of eosinophils: a new look at a familiar cell. *Clin Exp Allergy* 38: 1254–63.
40. Padigel UM, Hess JA, Lee JJ, Lok JB, Nolan TJ, et al. (2007) Eosinophils act as antigen-presenting cells to induce immunity to *Strongyloides stercoralis* in mice. *J Infect Dis* 196: 1844–51.
41. Colombel JF, Torpier G, Janin A, Klein O, Cortot A, et al. (1992) Activated eosinophils in adult celiac disease: evidence for a local release of major basic protein. *Gut* 33: 1190–4.
42. Dubucquoi S, Janin A, Klein O, Desreumaux P, Quandalle P, et al. (1995) Activated eosinophils and interleukin 5 expression in early recurrence of Crohn's disease. *Gut* 37: 242–6.
43. Branicki FJ (2003) Surgical aspects of peptic ulcer disease. In: Majid AA, Kingsnorth A, eds. *Advanced surgical practice*. London: Greenwich Medical Media. pp 47–62.
44. Otani Y, Sakurai Y, Kameyama K, Igarashi N, Yokoyama T, et al. (1997) Matrix metalloproteinase gene expression in chronic gastric ulcer: a potential role of eosinophils in perforation. *J Clin Gastroenterol* 25: S101–S4.
45. Elsas PX, Queto T, Mendonça-Sales SC, Elsas MIG, Kanaoka Y, et al. (2008) Cysteinyl leukotrienes mediate the enhancing effects of indomethacin and aspirin on eosinophil production in murine bone marrow cultures. *Br J Pharmacol* 153: 528–35.
46. Carroccio A, Iacono G, Di Prima L, Ravelli A, Pirrone G, et al. (2009) Food hypersensitivity as a cause of rectal bleeding in adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7: 120–2.

ANEXO IV

García M. Presidencia del Comité Organizador de las XI Jornadas de Farmacovigilancia. Bilbao, 2011. Libro de Resúmenes, pag. 6.

Aguirre C. Secretario del Comité Organizador. XI Jornadas de Farmacovigilancia. Bilbao, 2011. Libro de Resúmenes, pag. 6.

Aguirre C. Presidencia del Comité Científico. XI Jornadas de Farmacovigilancia. Bilbao, 2011. Libro de Resúmenes, pag. 6



FARMAKOZAINKETAKO
XI. JARDUNALDIAK

XI JORNADAS DE
FARMACOVIGILANCIA

Bilbon, 2011ko irailaren 29tik 30era

LABURPENEN LIBURUA *LIBRO DE RESÚMENES*



Osakidetza

GALDAKAO-USANSOLO OSPITALEA
HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA





COMITÉ CIENTIFICO

Presidente:	Carmelo Aguirre Gómez
Secretaria:	Montserrat García García
Vocales:	Paloma Acevedo Heranz M ^a Eugenia Azpeitia Serón Dolors Capellá Hereu Gloria Manso Rodríguez Alfonso Carvajal García-Pando Mariano Madurga Sanz Joan-Ramon Laporte Roselló Francisco José de Abajo Esmeralda Cuaresma Lasheras Eduardo Fernández Quintana

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidenta:	Montserrat García García
Secretario:	Carmelo Aguirre Gómez
Vocales:	Maria Sáinz Gil Gemma Nuñez Clavero

ANEXO V

Lertxundi U, Hernandez R, Cibrian F, **García M, Aguirre C.**
Antipsychotics and seizures. XI Jornadas de Farmacovigilancia.
Bilbao, 2011. **Premio** a la mejor comunicación póster. Libro de
Resúmenes, pag. 71.



CP10

ANTIPSYCHOTICS AND SEIZURES: HIGHER RISK WITH ATYPICALS?

Lertxundi Etxebarria U*, Hernandez Palacios R*, Cibrian Gutierrez F*, Garcia Garcia M**, Aguirre Gomez C**

* Red De Salud Mental de Araba (RSMA). ** Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

Objective Almost all antipsychotics have been associated with seizure induction. Among the first-generation antipsychotics (FGA) chlorpromazine appears to have the greatest risk of seizure induction, and clozapine is the second generation antipsychotic (SGA) most likely to be associated with convulsions. Much of this concept is based on studies that are not sufficiently controlled. Besides, information about newer antipsychotics is scarce.

Method The Pharmacovigilance Unit of the Basque Country (network of centres of the Spanish Pharmacovigilance System, SEFV) provided reporting data from the whole SEFV to estimate the Reporting odds ratio (ROR) for antipsychotics and seizures ("convulsions" as Single MedDra Query). Data was obtained from FEDRA database from 1984 to the 23 th June 2011.

Results Convulsions reported for SGA: 169. Total adverse reactions reported for SGA: 3204. Convulsions reported for FGA: 35. Total adverse reactions reported for FGA: 2051. Convulsions reported for clozapine: 94. Total adverse reactions reported for clozapine: 1052.

ROR for SGA vs. FGA 3.2 (CI 95 %: 2.21-4.63). SGA excluding clozapine vs. FGA 2.08 (CI 95 %: 1.39-3.12). ROR clozapine vs. FGA 5.65 (CI 95 %: 3.80-8.39).

Conclusions Our results show that SGA may pose a higher risk of seizures than FGA, mainly, but not only due to clozapine. This is line with the findings of one study (Centorrino 2002) which found that some SGA carried a higher average risk of electroencephalographic abnormalities than many FGA. The risk was the highest for clozapine and olanzapine. Nonetheless, It is well known that spontaneous reports are weak a foundation for strong inferences about adverse drug effects, because differences in reporting fractions by time, drug or type of event are difficult or even impossible to distinguish from differences in the occurrence rates of adverse events. Nevertheless, we consider that the possibility of SGA carrying a higher risk of seizure induction than FGA warrants further research.

Aguirre C, García M, Aguirre U, Carvajal A. La polimedición en ancianos a través de la notificación de reacciones adversas a medicamentos: Una muestra del Sistema Español de Farmacovigilancia. XI Jornadas de Farmacovigilancia. Bilbao, 2011. Comunicación – oral. Libro de Resúmenes, pag. 37.



CO54

LA POLIMEDICACIÓN EN ANCIANOS A TRAVÉS DE LA NOTIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS: UNA MUESTRA DEL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA

Aguirre C*, García M*, Aguirre U**, Carvajal A***

* Unidad de Farmacovigilancia País Vasco. Hospital de Galdakao-Usansolo. Osakidetza

** Unidad de Investigación. Hospital Galdakao-Usansolo. Osakidetza

***Centro de Farmacovigilancia Castilla y León

Objetivos Describir la polimedicación en ancianos en las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos (RA) de la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA).

Método Del total de notificaciones de profesionales sanitarios se eligió pacientes ≥ 65 años con fecha de entrada arbitraria 2005 y 2006 ($n=5523$), realizando una selección aleatoria (360 notificaciones) con una estimación del 20% y precisión del 4%. Se definió polimedicación las notificaciones con ≥ 5 fármacos, analizándose frente a < 5 : edad, gravedad, perfil de RA, grupos farmacológicos, interacciones. Se calculó media y χ^2 según el caso.

Resultados Hay 58 (16,1%) notificaciones con ≥ 5 fármacos, 32 (8,9%) con 4, 30 (8,3%) con 3, 33 (9,2%) con 2 y 207 (57,5%) con 1. Entre las 5 CCAA más notificadoras (44,3%) no hay diferencias en el % de notificaciones con ≥ 5 fármacos (rango 20-28,6%). Hay 41 (70,7%) mujeres en las notificaciones ≥ 5 fármacos y 180 (59,6%) en las de < 5 fármacos; la media de edad es (77,4 \pm 7) en las de ≥ 5 fármacos y (75 \pm 6,8) en las de < 5 (diferencias no significativas). No hay relación entre edad y nº de fármacos, pero sí entre la gravedad de la RA y el nº de fármacos [33 (56,9%) graves ≥ 5 fármacos, 90 (29,8%) graves < 5 fármacos] ($p < 0,01$). En cuanto a las RA, en las notificaciones de ≥ 5 fármacos hay más trastornos del metabolismo 11 (12%) y de la sangre 7 (7,6%) y menos gastrointestinales 13 (14,1%) y de la piel 8 (8,7%) frente a las notificaciones de < 5 fármacos, metabolismo 21 (3,8%), sangre 21 (3,8%), gastrointestinales 117 (21,2%), piel 81 (14,7%); diferencia no significativa ($p=0,057$). Los grupos farmacológicos causantes de las RA difieren significativamente ($p=0,043$); hay más anticoagulantes 7 (7,1%), antineoplásicos 14 (14,3%) y activos sobre el SNC 18 (18,4%) entre las notificaciones de ≥ 5 fármacos y menos IBP 1 (1,02%), antibióticos/antivirales 12 (12,2%) y AINE 14 (14,3%) frente a los de < 5 fármacos anticoagulantes 15 (4,2%), antineoplásicos 25 (7,1%) y activos sobre el SNC 39 (11,1%), IBP 14 (3,9%), antibióticos/antivirales 61 (17,2%) y AINE 58 (16,4%). En las interacciones hay diferencia entre las notificaciones de ≥ 5 fármacos 9 (15,5%) y < 5 fármacos 5 (1,6%) ($p < 0,001$), todas menos una son graves y descritas en ficha técnica.

García M, Aguirre C. Montelukast: Notificación de reacciones psiquiátricas en niños. XI Jornadas de Farmacovigilancia. Bilbao. 2011. Comunicación – poster. Libro de Resúmenes, pag. 113.



CP6

MONTELUKAST: NOTIFICACION DE REACCIONES PSIQUIATRICAS EN NIÑOS

García García M, Aguirre C

Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco. Dirección de Farmacia del Gobierno Vasco.
Osakidetza Hospital de Galdakao-Usansolo. Galdakao

Objetivos Analizar la hipótesis de un aumento de riesgo de reacciones adversas (RA) psiquiátricas a montelukast en niños.

Método Búsqueda en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia hasta julio 2011 de notificaciones de montelukast. Se analizaron: edad/sexo, perfil de las RA, gravedad y reporting odds ratios (ROR).

Resultados Se encontraron 465 notificaciones de sospecha de RA para montelukast. El total de notificación/órgano fue 965; ya que cada notificación puede afectar a más de un órgano. Las notificaciones que afectan al sistema nervioso fueron 167 (17,3%) y 146 (15,1%) psiquiátricas. Las notificaciones de lactantes (28 días-23 meses) y de niños (2-11 años) fueron 209, representando el 44,5% de las notificaciones. El total de notificación/órgano en lactantes y niños fue 418, siendo las notificaciones que afectan al sistema nervioso 93 (22,2%) y las psiquiátricas 92 (22,0%). De las 92 notificaciones psiquiátricas en lactantes y niños, 39 (42,4%) eran graves. Las RA en niños fueron: síntomas de ansiedad (nerviosismo n=25; agitación n=8; ansiedad n=2), parasomnias (pesadillas n=17; somnambulismo n=3; sueños anormales n=3; terror durante el sueño n=3), trastornos del sueño (insomnio n=20; otros n=6), alucinaciones (n=13), alteración del comportamiento (agresividad n=11; cambio de personalidad n=2), neurosis (n=2), alteraciones del humor (n=2), trastorno obsesivo-compulsivo (n=2), comportamiento autolesivo (n=1), otras reacciones con frecuencia < 2 (n=11). Por sexo 62 (67,4%) fueron niños. Por edad, 18 fueron lactantes y 74 niños; la media fue de $4 \pm 2,7$ años. De las 45 notificaciones en las que se señalaba el tiempo de exposición hasta la aparición de la RA, en 26 (57,7%) fue de una semana. El nº de notificaciones para el grupo R03A (adrenérgicos inhalatorios) y R03B (otros agentes) es de 1229, total notificación/órgano 2520; los trastornos psiquiátricos son 192; en lactantes y niños son 151 notificaciones, total notificación/órgano 275, reacciones psiquiátricas 35.

La desproporcionalidad de notificación de trastornos psiquiátricos (notificación/órgano) con montelukast frente a antiasmáticos inhalados (R03A y R03B) es ROR=2,16; IC95% (1,72-2,72); en niños y lactantes 1,94; IC95% (1,27-2,96).

Conclusiones Destaca la alta frecuencia de notificación de RA a montelukast en lactantes-niños (44,5%) y de RA psiquiátricas, para las que existe una desproporción de notificación frente al total de antiasmáticos inhalados, confirmándose la hipótesis.

Manrique P, **Aguirre C**, Albizua MI. Potencial alergénico del ketoprofeno. Intervención Sanitaria. XXV Reunión del Grupo Español de Fotobiología. Valencia. 2011.

ANEXO VI

COMITÉ DE OPERACIONES DEL DEPARTAMENTO DE SANIDAD Y CONSUMO

CUADRO DE MANDO INTEGRAL DEL DEPARTAMENTO DE SANIDAD Y CONSUMO

Línea Estratégica: L11 Calidad y Seguridad del Paciente

Objetivo: O 11.1 Impulsar la Seguridad del Paciente

**Proyecto: P11.1 Implantación de Mejoras en la Seguridad de los
Medicamentos**

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

Justificación: Desde 1989 con periodicidad no establecida se viene elaborando el Boletín de Farmacovigilancia de la CAPV, actualmente distribuido a través de e-mail.

Acciones específicas:

- Aumentar el nº de boletines alcanzando una periodicidad trimestral.

Indicadores: N° boletines/año.

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

Justificación: Desde el 15 de abril mayo 2009 se reciben en la Unidad de FV semanalmente los episodios de RA (995.2) generados en Osabide 1ª. Este sistema evita al médico burocracia innecesaria (reescribir en un formulario dichos datos). Teniendo en cuenta la favorable evolución en el registro en Osabide 1ª de episodios 995.2, se

pretende aumentar la participación relativa de este procedimiento en el total de notificaciones recibido por la Unidad de Farmacovigilancia.

Acciones específicas:

- Formación de profesionales sanitarios a través de los Boletines de Farmacovigilancia y visitas a Centros de asistencia primaria.

Indicadores: Número y calidad de las notificaciones recibidas comparando antes y después de la intervención.

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

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

Acciones específicas: Pendiente de concretar

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

5.- Organización de las XI Jornadas de Farmacovigilancia (29 y 30 de setiembre 2011).

Justificación: Desde el año 2000, en que se celebraron por primera vez en Sevilla, el Sistema Español de Farmacovigilancia celebra un Congreso Anual, cuya organización corresponde al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma correspondiente. En 2010 se propuso por parte de la AEMPS a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco la organización de las correspondientes a 2011.

Medios materiales y humanos necesarios: Medios materiales: Los actuales de la Unidad de Farmacovigilancia.

Indicadores: N° asistentes y n° de comunicaciones.

Línea estratégica : L11 Calidad y Seguridad del Paciente

Objetivo : O 11.1 Impulsar la Seguridad del Paciente

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



	Actividades	Planificado/Previsto		Status	Grado de Avance %
		Fecha inicio	Fecha fin		
P11.1	Implantación de Mejoras en la Seguridad de los Medicamentos	01/01/2011	31/12/2011		
2	Plan de mejora de información de seguridad de medicamentos a través del Boletín de Farmacovigilancia.	01/01/2011	31/12/2011	Planificado	50%
3	Plan de mejora de la notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos a través de Osabide Primaria	01/01/2011	31/12/2011	Planificado	150%
4	Difundir y Potenciar la funcionalidad de alertas a través de Osabide Global	01/01/2011	31/12/2011	Planificado	10%
5	Organización de las XI Jornadas de Farmacovigilancia (29 y 30 de setiembre 2011)	01/01/2011	31/12/2011	Planificado	100%