

BOLETIN

DE LA
TARJETA
AMARILLA

Número dieciseis. Febrero 2001. Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León

SUMARIO

1 Editorial

1.1. La oferta de medicamentos y su contribución a la seguridad. El caso del Esidrex®.

2 Artículo

2.1. Inhibidores selectivos de la COX-2.

3 Selección de casos notificados

3.1. Moxifloxacino (Actira®) y alteraciones respiratorias.

3.2. Diclofenaco (Voltaren®) y furosemida (Seguril®) e insuficiencia renal aguda.

4 Agencia Española del Medicamento

4.1. Grepafloxacino y cardiotoxicidad.

4.2. Antipsicóticos atípicos y diabetes.

4.3. Fenoxipropilamina y accidentes cerebrovasculares.

EDITORIAL

La oferta de medicamentos y su contribución a la seguridad. El caso del Esidrex®

La enfermedad cardiovascular es la causa más frecuente de muerte en España y, dentro de los factores de riesgo de la misma, la hipertensión arterial (HTA) juega un papel muy importante, ya que según diversos estudios la HTA incrementa entre 2 y 3 veces los riesgos de cardiopatía isquémica, accidente cerebro vascular, arteriopatía periférica e insuficien-

cia cardíaca (IC). Si, por añadidura, consideramos que la prevalencia de la HTA en España es alta (aproximadamente el 20% de la población adulta es hipertensa), podremos concluir que su tratamiento es una cuestión de gran importancia; tanto sanitaria como económica: los antihipertensivos suponen más del 15% del coste farmacéutico total, que fue para todo el Sistema Nacional de Salud de 1.037.421 millones de pesetas en 1999.

Hoy contamos con medicamentos pertenecientes a diversos grupos farmacológicos (fundamentalmente: diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, IECA, antagonistas del calcio, bloqueantes alfa-1 e inhibidores de receptores de angiotensina) de probada eficacia en las condiciones ideales de los ensayos clínicos, pues han sido capaces de disminuir de manera significativa las cifras de presión arterial, con un perfil de toxicidad aceptable. No obstante, solo los diuréticos a dosis bajas y los betabloqueantes han demostrado de manera repetida una disminución de la mortalidad por todas las causas. Habría que añadir que, incluso suponiendo una misma efectividad a todos los grupos, los diuréticos tiazídicos resultarían ser los más eficientes, pues su coste es considerablemente menor.

El beneficio de los diuréticos se ha observado a dosis bajas, superadas estas dosis no se lograría un efecto mayor, pero sí podrían aparecer efectos ad-

versos. Es por ello, que el disponer de preparados que permitan administrar esas dosis bajas resulta de un gran interés. El único preparado de hidroclorotiazida a dosis bajas –el diurético más estudiado en ensayos clínicos– disponible en nuestro país, ha sido retirado. Se trata del Esidrex[®], que se presenta en comprimidos ranurados de 25 mg y que permite por tanto una dosificación adecuada, bien administrando el comprimido o fraccionándolo fácilmente en sus dos mitades. Las consecuencias que pueden derivarse de esta medida pueden ser, o bien un desplazamiento de la prescripción hacia medicamentos menos contrastados, o una mayor dificultad para su dosificación. En este segundo caso, al tener que partir de otras especialidades con dosis más altas, se dificulta la dosificación y se aumenta el riesgo de aparición de reacciones adversas como la pérdida de potasio, entre otras. La retirada del Esidrex[®] significa por tanto prescindir de un producto de probada eficacia, seguro y económico.

ARTÍCULO

Inhibidores selectivos de la COX-2

Los inhibidores selectivos de la COX-2 son un nuevo tipo de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) recientemente comercializados en España para el tratamiento sintomático de la artrosis y la artritis reumatoide. Presentan una eficacia comparable a otros AINE, si bien, se les atribuye una menor incidencia de efectos adversos de tipo gastrointestinal (1,2,3).

El mecanismo principal de los AINE en el tratamiento de la inflamación es la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), enzima responsable de la síntesis de prostaglandinas. En los últimos años se han identificado dos isoformas de esta enzima: la COX-1 y la COX-2. La COX-1 se expresa constitutivamente en casi todos los tejidos pero especialmente en el estómago, riñón y plaquetas. Esta isoenzima parece responsable de mantener la integridad de la mucosa gástrica y de regular el flujo sanguíneo renal. Por el contrario, la COX-2 es inducida por estímulos proinflamatorios y se encuentra de forma cons-

titutiva en el SNC y en el riñón. La identificación de estas dos isoformas indujo a pensar que el efecto antiinflamatorio de los AINE se debería a la inhibición de la COX-2, mientras que el bloqueo de la COX-1 sería el responsable de los efectos adversos, particularmente los de tipo gastrointestinal. De acuerdo con esta hipótesis, los fármacos inhibidores selectivos de la COX-2 podrían asociarse con una menor incidencia de toxicidad gastrointestinal manteniendo el efecto antiinflamatorio.

El primer inhibidor selectivo de la COX-2 disponible en España fue el rofecoxib. Este fármaco fue comercializado a finales de 1999 y su uso autorizado es “el alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis” (4). EL celecoxib, otro inhibidor selectivo de la COX-2, está disponible en España desde abril de 2000 para el tratamiento de la artritis reumatoide y la artrosis (5). Estos fármacos tienen una mayor selectividad por la COX-2 que por la COX-1, de manera que a dosis terapéuticas se admite que carecen o tienen poco efecto sobre la COX-1. El celecoxib es metabolizado en el hígado por la

FIGURA 1

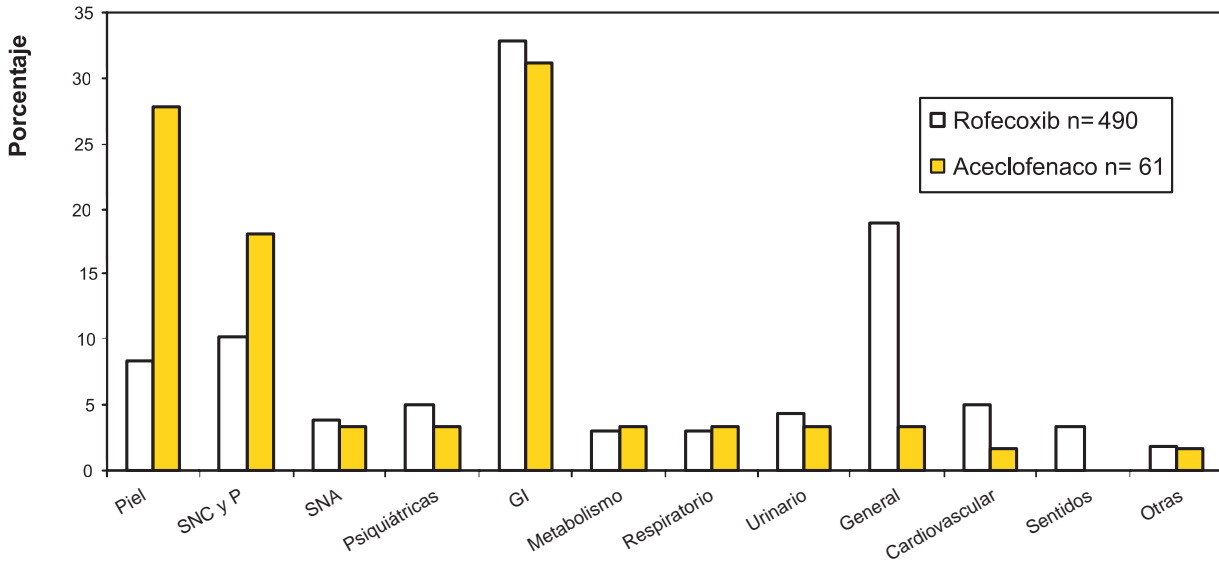


Figura 1. Distribución por órganos y sistemas de las reacciones adversas a rofecoxib y aceclofenaco recogidas en la base de datos FEDRA.

isoenzima CYP2C9 del citocromo P-450 y por tanto pueden producirse interacciones cuando se administra con fármacos inhibidores de este enzima. Además está contraindicado en pacientes alérgicos a las sulfamidas (5).

En los ensayos clínicos publicados, los inhibidores selectivos de la COX-2 han mostrado una eficacia superior al placebo y similar a otros AINE no selectivos, como diclofenac o ibuprofeno, en el alivio sintomático de la artrosis y la artritis reumatoide. Por otra parte, el rofecoxib y el celecoxib presentaron una incidencia significativamente menor de efectos adversos gastrointestinales, que los AINE convencionales (6,7).

Un estudio de seis meses de duración concluyó que, incluso a dosis supratrapéuticas, el celecoxib

se asoció con una menor incidencia de úlceras sintomáticas y complicaciones ulcerosas que el diclofenac o el ibuprofeno a dosis terapéuticas en pacientes con artrosis y artritis reumatoide (7). A pesar de estos resultados, los inhibidores de la COX-2 no eliminan completamente el riesgo de úlceras sintomáticas y complicaciones ulcerosas y no queda claro si además pudieran retrasar la cicatrización de una úlcera previa. No se conoce tampoco el riesgo de toxicidad gastrointestinal en tratamientos de larga duración. Aunque previamente se estableció que la inhibición selectiva de la COX-2 podría reducir los efectos adversos a nivel renal asociados al tratamiento con AINE la incidencia de edema periférico fue más alta para cele-

FIGURA 2

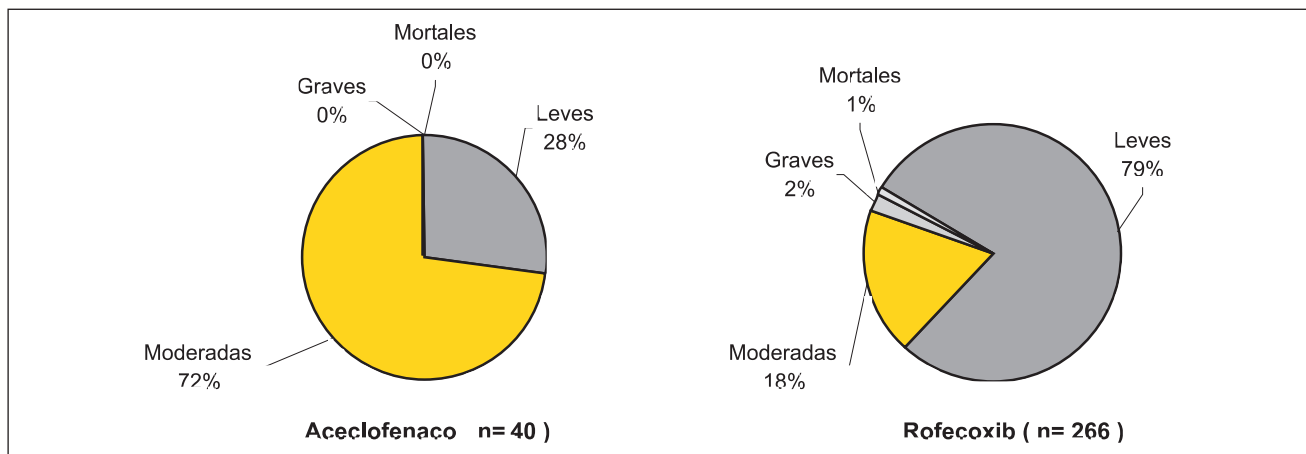


Figura 2. Distribución de los casos de reacciones adversas notificadas según gravedad.

coxib que para placebo y similar a la de otros AINE (7). A nivel cardiovascular el rofecoxib se ha asociado con un riesgo de infarto de miocardio significativamente superior al del naproxeno (9), mientras que para el celecoxib, la incidencia de accidentes cerebrovasculares e infarto de miocardio fue similar a la de otros AINE (7).

Aunque presentan una eficacia comparable a los AINE tradicionales, el perfil de seguridad de los inhibidores de la COX-2 a largo plazo está aun por determinar. Sólo a partir de ensayos de mayor duración y de la información recogida de la práctica clínica diaria podrá conocerse mejor la relación beneficio/riesgo de estos fármacos frente al resto de los AINE.

TABLA 1

Casos de reacciones adversas asociados con rofecoxib considerados graves o que resultaron mortales

Edad/sexo	Tiempo exposición (días)	Reacción	Factores contribuyentes
67/F	30	Necrosis tubular renal	Glomerulonefritis crónica (enalapril)
64/M	52-81	Hemorragia GI	(acenocumarol)
67/F	16	Hemorragia GI	Úlcera gástrica (fluoxetina)
83/M	11	Hipertensión pulmonar	
82/F	2	Reacción anafilactoide	
54/M	24	Hemorragia GI	
84/M	57	Insuf. renal aguda, (muerte)	Glomerulonefritis crónica
80/M	7	Agranulocitosis, (muerte)	

¹ Entre paréntesis, otros fármacos implicados bien como sospechosos individualmente o en interacción con rofecoxib.

Sistema Español de Farmacovigilancia

A través de la tarjeta amarilla se han recogido 289 casos que presentaban en total 531 sospechas de reacciones adversas a rofecoxib – cada caso puede presentar una o varias reacciones—. La mayor parte de las reacciones afectaban al aparato digestivo (más del 30%). En la figura 1 se presenta una comparación de los perfiles de toxicidad de rofecoxib y aceclofenaco. Cabe destacar que un porcentaje significativo de los casos fueron considerados como graves o resultaron mortales (ver figura 2). Llama la atención la posibilidad de que el rofecoxib produzca hipertensión pulmonar (Tabla 1).

En un estudio que compara la seguridad de los inhibidores de la COX-2, en pacientes hipertensos con artrosis, se encontró un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de edemas y un aumento de la presión arterial en los pacientes tratados con rofecoxib en comparación con los pacientes a los que se administró celecoxib (XV Congreso de la Liga europea de reumatología).

Bibliografía:

- Schuna A, Megeff C. New drugs for the treatment of rheumatoid arthritis. *Am J Health Syst Pharm.* 2000; 57: 225-37.

- Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *The Lancet* 1999; 353:307-14.
- Fung HB, Kirschenbaum HL. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors for the treatment of arthritis. *Clin Ther* 1999; 21(7): 1.131-57.
- Vioxx®. Base de datos del medicamento del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España. <http://www.cof.es/bot>.
- Celebrex®. Base de datos del medicamento del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España. <http://www.cof.es/bot>.
- Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999; 282: 1.929-33.
- Silverstein FE. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1.297-9.
- McAdam BF, Castella-lawson F, Mardini IA, et al. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-. *Proc Natl Acad U S A.* 1999; 96: 272-7.
- Merck and Co Inc. Merck informs investigators of preliminary results of gastrointestinal outcomes study with VIOXX®. Media release (7 pages), 28 Mar 2000. Available from: URL: <http://www.merck.com-USA>

Moxifloxacino (Actira®) y alteraciones respiratorias

El moxifloxacino es una nueva fluoroquinolona, aprobada recientemente en nuestro país para su utilización en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, reagudización de la bronquitis crónica y sinusitis bacteriana aguda, causadas por gérmenes sensibles. Su actividad in vitro supera a la de ciprofloxacino frente a gérmenes anaerobios y Gram +. Se administra por vía oral, a dosis de 400 mg, una sola vez al día.

Entre los efectos adversos que aparecen descritos con más frecuencia para las quinolonas están las alteraciones gastrointestinales: dolor abdominal, vómitos y diarrea; neurológicas: cefalea y mareo; y las cutáneas, tanto alérgicas como fotosensibilidad. Efectos sobre el ritmo cardíaco, como prolongación del espacio QT, que motivaron la retirada del grepafloxacino, también se han descrito para moxifloxacino, por lo que no se recomienda su uso en pacientes con riesgo de padecer arritmias.

A nuestro Centro se ha notificado una sospecha de reacción adversa de tipo respiratorio para moxifloxacino:

Hombre de 56 años de edad y 86 Kg de peso, que tomó Actira® (moxifloxacino), 400 mg/día, desde el 10 al 22 de junio de 2000, por una infección estafilocócica en piel. El mismo día, manifestó disnea, fiebre de 40,5° C., cefalea y dolores articulares y musculares; ingresó en el hospital donde se le trató con oxígeno, suero, Tavanic® (levofloxacino), Nolotil®, Termalgín® y Ventolín®. Se detectó una GGT de 238, GOT de 87 y GPT de 239. Resto de la exploración normal. El día 19 de julio de 2000 volvió a tomar Actira® (moxifloxacino), 1 comprimido de 400 mg, por el mismo motivo. A las tres horas de la toma le apareció de nuevo disnea, fiebre y malestar general. Se le trató con Urbason®, por vía IV, oxígeno y Zame-ne® 1 c/día. El diagnóstico hospitalario, en esta ocasión, fue reacción tóxica a moxifloxacino.

La comercialización de moxifloxacino, en nuestro país, es muy reciente y la información procedente de la notificación voluntaria es escasa. Hasta la fecha se han notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia cuatro sospechas de disnea y una de broncoespasmo, para moxifloxacino.

En la base de datos de reacciones adversas de la OMS, entre 1989 y 1996, hay registrado un número considerable de sospechas de alteraciones respiratorias para ciprofloxacino, destacando por orden de

frecuencia la disnea, 254 casos, el broncoespasmo, 102 casos, y el edema de laringe, 48 casos, de 672 reacciones adversas respiratorias recogidas.

Diclofenaco (Voltaren®) y furosemida (Seguril®) e insuficiencia renal aguda

El diclofenaco es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) cuyos efectos adversos más frecuentes son los digestivos. Se manifiestan en el 20% de los tratados. Los ancianos parecen ser más susceptibles a los efectos adversos de los AINE. El riesgo de padecer una úlcera grave aumenta en los mayores de 65 años, y parece estar relacionado con la dosis. También puede producir retención de líquidos, dando lugar a complicaciones cardiovasculares, y reducción de la eficacia de los tratamientos antihipertensivos: se recomienda precaución en su uso e iniciar la terapia con dosis menores. Con menor frecuencia, se han descrito casos de proteinuria, insuficiencia renal, nefritis intersticial y síndrome nefrótico.

La furosemida es un diurético salurético de los llamados de "techo alto" derivado de la sulfonamida. Los ancianos son más sensibles a los efectos hipotensores y a los efectos sobre los electrolitos, especialmente a la pérdida de potasio. Así mismo, incrementa el riesgo de deshidratación en estos pacientes. Las alteraciones metabólicas como hipopotasemia, hiponatremia, hipercalcemia y ataques de gota son los efectos adversos que aparecen con más frecuencia.

A nuestro Centro se ha notificado un caso de sospecha de insuficiencia renal aguda asociada a diclofenaco (Voltaren®) y furosemida (Seguril®):

Hombre de 80 años de edad y 65 Kg de peso, tratado con Voltaren®, 75 mg/día, por vía intramuscular, del 25 al 28/6/2000, por una lumbalgia, y en tratamiento crónico con Seguril®, 80 mg/día, por vía oral, por hipertensión. El día 28/6/2000 presentó un cuadro de insuficiencia renal aguda que desapareció al retirar el diclofenaco.

La secuencia temporal de la reacción descrita, su desaparición tras la retirada del diclofenaco y la ausencia de explicación alternativa nos hace pensar en una posible relación de causalidad entre la exposición a diclofenaco y la aparición de la insuficiencia renal.

El uso concomitante de diclofenaco con furosemida puede reducir el efecto diurético de la furosemida y aumentar su toxicidad. Incluso en presencia de valores plasmáticos normales de creatinina y urea, la capacidad renal es menor en los ancianos que en los jóvenes.

Grepafloxacin y cardiotoxicidad. Retirada del producto

El grepafloxacin (Vaxar[®], Grepax[®]) se comercializó en Alemania, en noviembre de 1997. En España, se autorizó este producto, en septiembre de 1998. En la ficha técnica de las especialidades, en su apartado de contraindicaciones, se especificaba que tiene el potencial de “causar una prolongación del espacio QT que puede producir torsade de pointes”.

En el seguimiento que se llevó a cabo en todo el mundo sobre el perfil de seguridad de este medicamento una vez comercializado, se detectó la aparición de reacciones adversas cardiovasculares, en algunas ocasiones graves, asociadas a su uso. Se confirmaron 2 casos de torsade de pointes y se recogió otro caso adicional que, aunque sin confirmar, podría ser también un caso de torsade. Además, se detectaron 11 casos de muerte súbita, 3 de ellos con arritmia confirmada.

Por este motivo, se retiraron del mercado las especialidades farmacéuticas con grepafloxacin. La Agencia de Española del Medicamento lo retiró en nuestro país el día 28/10/1999, teniendo en cuenta la disponibilidad de otras alternativas terapéuticas de similar eficacia, y considerando que el balance beneficio/riesgo de grepafloxacin es desfavorable en las condiciones de uso autorizadas.

Existen algunos datos que nos hacen pensar que ciertas quinolonas no estarían exentas de riesgos cardiovasculares, si bien, la importancia de estos riesgos, estaría por determinar. Se ha publicado recientemente un caso en que la administración de moxifloxacin, a un paciente de 49 años, sin antecedentes de cardiopatía, produjo una taquicardia de 120 l.p.m., sin compromiso hemodinámico del paciente, que duró 45 minutos (BMJ 2001; 322: 23). El moxifloxacin posee una estructura similar a la del grepafloxacin. La Food and Drug Administration (FDA) recientemente requirió estudios electrofisiológicos del levofloxacin, isómero levógiro del ofloxacin, porque se encontró prolongación del intervalo QT > 500 ms, lo que pondría al paciente en peligro de padecer una taquicardia ventricular tipo torsade de pointes.

Antipsicóticos y diabetes

En varios casos y series de casos publicados se ha relacionado clozapina y olanzapina con la aparición de diabetes mellitus (SEDA-23, 60). La mayo-

ría de los pacientes requirió tratamiento con antidiabéticos orales y algunos con insulina. Los primeros casos de hiperglucemia grave se produjeron en pacientes jóvenes tratados con clozapina. Se conoce un caso relacionado con quetiapina (Seroquel[®]), mientras, que risperidona (Riaperdal[®]) no ha sido implicada, hasta la fecha.

A partir de una revisión realizada en MEDLINE y de las comunicaciones enviadas al programa de seguimiento de la FDA (Food and Drug Administration), de pacientes tratados con clozapina, que habían desarrollado diabetes, y pacientes diagnosticados de diabetes, en los que su patología había empeorado, se identificaron 142 casos: 11 eran diabéticos en los que se había exarcebado su patología y 76 eran casos a los que se diagnosticó diabetes de novo. La dosis de clozapina administrada varió entre 25 y 700 mg/día, y la dosis media fue de 300 mg/día. En algunos casos, los síntomas de la diabetes desaparecieron cuando se retiró el tratamiento.

En un estudio de seguimiento (Am J Psychiatry 2000; 157: 975-81) que valoraba la incidencia de diabetes, en pacientes tratados con clozapina, se diagnosticó diabetes al 36,6% de los pacientes, durante los 5 años de seguimiento. Otros factores de riesgo que se valoraban fueron el aumento de peso, el uso de valproato y la dosis total de clozapina utilizada. No se encontró asociación de estos factores con la aparición de la diabetes.

La prescripción de un antipsicótico debería acompañarse del seguimiento de los pacientes tratados. Ante la aparición de hiperglucemia o síntomas diabéticos, en un paciente tratado con un antipsicótico, se debería replantear la relación beneficio/riesgo del tratamiento.

Fenoxipropilamina y accidentes cerebrovasculares

Sobre la seguridad de las especialidades farmacéuticas que contienen fenilpropanolamina entre sus principios activos

Recientemente se han dado a conocer los datos de un estudio realizado por investigadores de la Universidad de Yale (<http://www.nejm.org/content/kernan/l.asp>) sobre una posible asociación entre el uso de fenilpropanolamina y la aparición de hemorragias

cerebrales. La fenilpropanolamina es un agente simpaticomimético autorizado en España como descongestionante nasal en preparados para el tratamiento de procesos gripales y catarrales.

El estudio antes citado pone de manifiesto una asociación entre la fenilpropanolamina cuando se utiliza como anorexígeno, y el riesgo de hemorragia cerebral. Aunque el estudio presenta limitaciones metodológicas que restan validez a sus resultados, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) consideró que la magnitud del riesgo estimado es lo suficientemente importante, y concluyó que la relación beneficio-riesgo es desfavorable para esta indicación y su uso debería evitarse. Dicha asociación podría estar ligada a la acción vasoconstrictora del producto que incrementaría la presión arterial a dosis elevadas o en pacientes susceptibles. En España no existe ninguna especialidad farmacéutica que contenga fenilpropanolamina para la indicación de supresión del apetito, pero sí la contienen distintos antigripales y descongestionantes nasales. De acuerdo con la legislación vigente, no está permitida ninguna preparación magistral que contenga fenilpropanolamina para la indicación de supresión del apetito.

El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH), órgano asesor de la Agencia Española del Medicamento, ha evaluado los datos disponibles relativos a la seguridad de la fenilpropanolamina, y concluye lo siguiente:

- El estudio referido no demuestra un incremento estadísticamente significativo del riesgo de hemorragia cerebral cuando la fenilpropanolamina se utiliza como descongestionante en medicamentos antigripales. En cualquier caso, los datos farmacológicos y epidemiológicos disponibles indican que el riesgo sólo existiría con dosis elevadas de fenilpropanolamina.
- Hasta la fecha, no se ha notificado en España ningún caso de hemorragia cerebral asociado al uso de fenilpropanolamina y en Europa se han notificado 5 casos; en todos ellos las dosis administradas fueron elevadas o los pacientes presentaban factores de riesgo para la aparición de hemorragia cerebral.

El Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos, considera que deben tomarse las siguientes acciones:

- Limitar la dosis diaria recomendada de fenilpropanolamina a 100 mg por día, con el fin de

incrementar el margen de seguridad de estos medicamentos

- Actualizar las fichas técnicas y los prospectos de las especialidades farmacéuticas que contienen fenilpropanolamina

Los profesionales sanitarios deben tener en cuenta que:

- Los medicamentos que contienen fenilpropanolamina u otros agentes simpaticomiméticos (fenilefrina, pseudoefedrina) están contraindicados en pacientes afectos de hipertensión arterial, hipertiroidismo, enfermedad coronaria y en los pacientes tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).
- Los medicamentos que contienen fenilpropanolamina u otros agentes simpaticomiméticos (fenilefrina, pseudoefedrina) deben administrarse con precaución en los pacientes con glaucoma, hipertrofia prostática y diabetes, ya que pueden agravar estos cuadros.

Se recuerda a los profesionales sanitarios la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Sistema Español de Farmacovigilancia.

Especialidades farmacéuticas autorizadas en España que contienen fenilpropanolamina

Vincigrip® (Salvat)

Aspirina Complex®
Grippal® } (Bayer)

Comtrex®
Congespirin® } (Upsa Médica)

Coricidin Fuerte® (Schering Plough)

Day Nurse®
Durasina® } (Smith Kline Beecham)

Farmagripine® (Cinfa)

Frenaseltz® (Abelló Farmacia)

Irritos® (Faes)

Novag Grip® (Novag)

Rinoretard® (Pfizer Consumer Health Care)

Triominic® (Novartis Pharma)

Senioral® (Belmac)

Ornade® (Kern)

¿Qué notificar?

1. Las reacciones adversas que sean graves o mortales.
2. Todas las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado.
3. Las reacciones que aparezcan en pacientes especiales: ancianos, niños, embarazadas, hepatópatas, diabetes, etc.
4. Las reacciones poco frecuentes y desconocidas.
5. Las interacciones.

Notificación a través del teléfono

Puede hacerlo llamando al
983 26 30 21

Notificación a través de la página WEB

Puede hacerlo conectando con la dirección
<http://www.ife.med.uva.es>

IMPORTANTE

Se ruega a todos aquellos que deseen recibir la versión electrónica de éste Boletín,
envíen una petición en este sentido: kika@ife.uva.es



**Junta de
Castilla y León**

CONSEJERÍA DE SANIDAD Y BIENESTAR SOCIAL



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española del
medicamento

Sistema Español de Farmacovigilancia



**CENTRO REGIONAL DE
FARMACOVIGILANCIA
DE CASTILLA Y LEÓN**

Facultad de Medicina
VALLADOLID

BOLETIN

Consejo de Redacción: Alfonso Carvajal García-Pando, Ana Sánchez Sánchez, Luis H. Martín Arias, Ana Alvarez Requejo.

Colaboran en este número Carmen Viña Simón, Ana Belén Revilla Asensio.

Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León. Instituto de Farmacoepidemiología. Avda. Ramón y Cajal, s/n. 47005 Valladolid

Tfno.: 983 26 30 21 – Fax: 983 42 30 22 – e-mail: anasanch@ife.uva.es – Internet: <http://www.ife.med.uva.es> – Depósito Legal: VA/44-90



Impreso en Papel 100% Reciclado y Ecológico
GRVFCVS GERMINVL, S. Coop. Ltda.