

# BOLETIN

DE LA  
TARJETA  
AMARILLA

Número diez. Noviembre 1995. Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León

## SUMARIO

### 1 Editorial

Retirada de las vacunas anticatarrales

### 2 Artículos

2.1. Ginecomastia y galactorrea inducidas por fármacos

2.2. Antiinflamatorios no esteroideos y presión arterial.  
*Butlletí groc. Institut Català de Farmacologia.  
Universitat Autònoma de Barcelona*

### 3 Notas Informativas

3.1. Almagato (Almax Forte®) y poliuria

3.2. Piroxicam e hipertensión

3.3. Tonopan® y amenorrea

3.4. Tramadol (Adolonta®) e hipertensión

## EDITORIAL

### Retirada de las vacunas anticatarrales

Recientemente, los medios de comunicación se han hecho eco de las medidas reguladoras adoptadas por la Dirección de Farmacia en relación a las vacunas anticatarrales. Dentro de un programa sistemático de revisión y actualización de medicamentos, 6 de los 14 preparados de vacuna anticatarral comercializados en España han sido retirados del mercado, mientras que el resto está pendiente de la resolución de distintas alegaciones presentadas por los laboratorios.

El catarro común es responsable de una proporción muy elevada de la demanda asistencial, del absentismo laboral y escolar y del gasto en farmacia. El catarro común es una afección vírica y como tal no es candidata a tratarse con antibióticos. Los virus responsables del catarro son muy variados; los que con mayor frecuencia han sido detectados en relación con el síndrome catarral son rinovirus y coronavirus. Sólo los rinovirus presentan más de 100 serotipos distintos, lo que explicaría la dificultad de elaborar vacunas eficaces.

Las llamadas vacunas anticatarrales que se han venido utilizando en nuestro país contienen lisados o suspensiones crudas de gérmenes bacterianos de distintas especies, como *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*. En realidad, no pueden considerarse como auténticas vacunas, puesto que no generan protección inmunológica eficaz contra ningún microorganismo patógeno, ni tampoco propiamente anticatarrales, ya que la etiología del catarro común es viral y no bacteriana. La teórica prevención de las complicaciones no se ha demostrado.

Se ha estimado en más de 500 millones de pesetas el gasto realizado en estos productos durante el año 1994, por

otra parte aunque los efectos adversos a estas sustancias son poco frecuentes, existen, habiéndose notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia 23 casos de reacciones adversas asociadas a su uso. En uno de estos casos el cuadro presentado por el paciente fue considerado como grave.

Aunque las medidas administrativas en materia de medicamentos no siempre dan los resultados apetecidos, la retirada de las vacunas anticatarrales no crea ninguna laguna terapéutica y contribuye a introducir una mayor claridad en la oferta de medicamentos. Eso sí, exigirá por parte del médico una explicación a sus pacientes que sin duda contribuirá a una mejor comprensión de las limitaciones del arsenal terapéutico.

---

## ARTICULOS

### Ginecomastia y galactorrea inducidas por fármacos

---

Se denomina ginecomastia al aumento de tamaño de la glándula mamaria del varón, originado por un crecimiento concéntrico del tejido glandular y del estroma mamario<sup>1</sup>. La ginecomastia puede ser uni o bilateral y no se debe confundir con la simple acumulación de tejido adiposo en la región mamaria de pacientes obesos. Se considera que la ginecomastia es el resultado de un desequilibrio entre andrógenos y estrógenos<sup>2</sup>: los estrógenos estimularían el crecimiento del tejido mamario mientras que los andrógenos antagonizarían dicho efecto.

La etiopatogenia de la ginecomastia patológica no se ha conseguido aclarar en todos los casos, aunque se considera que en general puede deberse a alguno de los 3 mecanismos siguientes: deficiencia en la producción o en la acción de la testosterona, con o sin aumento secundario de estrógenos; aumento en la producción de estrógenos; y administración de fármacos capaces de alterar el equilibrio entre andrógenos y estrógenos (tabla 1).

#### *Ginecomastia inducida por fármacos*

La hiperprolactinemia no se considera una causa directa de ginecomastia, pero puede contribuir al aumento de tamaño de las mamas a través de sus efectos indirectos sobre las gónadas y posiblemente sobre la función adrenal<sup>3</sup>. Existen fármacos como las fenotiazinas, butirofenonas, ortopramidas y reserpina

que pueden incrementar la secreción de prolactina, lo cual a su vez puede inducir un estado hipogonadal y secundariamente originar ginecomastia<sup>1</sup>.

#### *1. Aumento de las concentraciones séricas de estrógenos*

Los fármacos pueden aumentar los estrógenos circulantes actuando a distintos niveles de su metabolismo. En el varón normal, la producción de estradiol ocurre principalmente por la conversión de los andrógenos circulantes en estrógenos, a través de un proceso de aromatización que tiene lugar en el tejido periférico. Los fármacos que estimulan esa aromatización pueden producir ginecomastia; entre ellos se encuentra la cimetidina. Otro mecanismo de acción consiste en la alteración de la unión a la globulina sérica transportadora de las hormonas sexuales (SHBG). Aunque a la SHBG se unen tanto los andrógenos como los estrógenos, los andrógenos presentan mayor afinidad por el lugar de unión. Por tanto, los fármacos que sean capaces de desplazar a ambos esteroides de su lugar de unión a esas proteínas transportadoras, como la espironolactona y el ketoconazol, desplazarán más fácilmente a los estrógenos, aumentando así la concentración de estrógenos libres.

Otros mecanismos por los que se produce un aumento de estrógenos circulantes son la disminución de su metabolismo y la administración de estrógenos exógenos.

Por último, hay que tener en cuenta que los receptores estrogénicos del tejido mamario pueden ser activados por fár-

macos que tengan una estructura semejante a la de los estrógenos, como ocurre con los digitálicos.

## 2. Disminución de las concentraciones séricas de andrógenos

La reducción de los andrógenos plasmáticos puede tener lugar por diversos mecanismos. En primer lugar, hay fármacos que inhiben la biosíntesis de testosterona, como la espironolactona y el ketoconazol, lo que puede dar lugar a una ginecomastia.

En estados hiperestrogénicos, como en el producido por la administración exógena de estrógenos, disminuye la concentración de andrógenos. Esto es debido, por un lado, a que los estrógenos en exceso suprimen la LH, lo cual a su vez da lugar a un descenso en la secreción de testosterona; por otro lado, el aumento de los estrógenos inhibe al citocromo P-450c17, necesario para la biosíntesis normal de testosterona.

Puesto que los andrógenos se unen fuertemente a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), cualquier situación que aumente el nivel de esta proteína puede originar un descenso en la concentración de andrógenos libres (posible mecanismo de acción de la fenitoína), especialmente si además existe una condición subyacente que suponga una producción de andrógenos disminuida, como ocurre generalmente en los estados hiperestrogénicos.

Otros fármacos que alteran los niveles de andrógenos son los agentes antineoplásicos, por su capacidad para destruir las

células de Leydig de los testículos, cuya función es la síntesis de testosterona.

## 3. Otros mecanismos

Hay fármacos, como la espironolactona, la ciproterona, la flutamida o la cimetidina, que desplazan a los andrógenos de sus lugares de unión a los receptores en el tejido mamario, dando lugar a un predominio estrogénico, que puede inducir ginecomastia.

Además, existe un gran número de fármacos en los que no se ha aclarado cuál puede ser el mecanismo de producción de la ginecomastia.

## Datos de ginecomastia en el Sistema Español de Farmacovigilancia

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia hay un total de 61 notificaciones de sospecha de reacciones adversas de ginecomastia. En la tabla 2 se recogen los principios activos para los que se ha notificado esta reacción con mayor frecuencia. Otros fármacos para los que se ha recogido al menos una reacción de ginecomastia son: alopurinol, amitriptilina, aspartato arginina, betametasona, bromazepam, buflomedil, captopril, cinitaprida, diazepam, digoxina, enalapril, estreptodornasa, fenitoína, fenobarbital, fenofibrato, imipramina, ketazolam, levomepromazina, lovastatina, maprotilina, medroxiprogesterona, prednisona, proglumetacina, ranitidina, tiaprida, trifluoperazina y verapamilo.

**TABLA 1**

**Fármacos asociados con ginecomastia y sus mecanismos de acción\***

Acción directa sobre receptores estrogénicos	↓ Concentraciones de andrógenos	Desplazamiento de andrógenos	Desconocido	
espironolactona	espironolactona	espironolactona	amiodarona	isoniacida
ketoconazol	ketoconazol	ciproterona	amitriptilina	metoclopramida
cimetidina	antineoplásicos	flutamida	captopril	metronidazol
estrógenos	fenitoína	cimetidina	diazepam	nifedipino
digitálicos			diltiazem	reserpina
			enalapril	omeprazol
			imipramina	verapamilo

\* Algunos fármacos actúan a través de varios mecanismos.

**TABLA 2**

**Principios activos sospechosos de producir ginecomastia.  
Base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia, 1995**

Principio activo <sup>a</sup>	Frecuencia	Porcentaje	Situación en la literatura <sup>b</sup>
espironolactona	16	22,9	++
cimetidina	7	10,0	++
metoclopramida	5	7,1	++
altizidac <sup>c</sup>	3	4,3	-
cleboprida	2	2,9	++
flutamida	2	2,9	++
nifedipino	2	2,9	++
omeprazol	2	2,9	+
prazosina	2	2,9	-
sulpirida	2	2,9	+

<sup>a</sup> Se han considerado todos los productos para los que existieron al menos 2 reacciones comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia.

<sup>b</sup> ++, reacción bien establecida; +, datos aislados; -, sin datos en la literatura.

<sup>c</sup> Forma parte de una asociación con espironolactona.

**Galactorrea inducida por fármacos**

La galactorrea se puede definir como la secreción persistente de leche fuera del período de la lactancia y puede aparecer tanto en mujeres como en hombres. El PIF (factor inhibidor de la prolactina) ha sido identificado como dopamina. Su secreción tónica mantendría inhibida la secreción hipofisaria de prolactina. Por tanto, todos aquellos fármacos que antagonizan la acción de la dopamina, al bloquear ese efecto tónico inhibitorio, tendrían la potencialidad de inducir galactorrea.

Este trastorno se ha asociado con una amplia gama de medicamentos que son capaces de provocar la secreción de prolactina (tabla 3). Alguno de estos fármacos actúa en el hipotálamo inhibiendo la acción de dopamina o aumentando el efecto de serotonina. Por ejemplo, la reserpina y la metildopa que vacían los depósitos de catecolaminas disminuyendo así las reservas de dopamina; los neurolépticos en general, que bloquean los receptores de dopamina. Los antidepresivos tricíclicos estimulan la liberación de prolactina por bloqueo de la recaptación de serotonina o por aumento de la sensibilidad de los receptores postsinápticos de serotonina. Los IMAO pueden cambiar el balance entre la inhibición dopaminérgica y la estimulación serotoninérgica sobre la liberación de prolactina. Los niveles de prolactina también pueden aumentar con fenfluramina y fármacos anorexígenos<sup>2</sup>.

Otros fármacos producen hiperprolactinemia a través de mecanismos no bien definidos, es el caso de estrógenos, morfina, metadona, o verapamilo. Asimismo, hay fármacos que se han asociado con galactorrea sin que estén aumentados los niveles de prolactina: es el caso de la cimetidina y las benzodiacepinas.

**Datos de galactorrea en el Sistema Español de Farmacovigilancia**

En la tabla 4 se recogen los principios activos para los que se han notificado con más frecuencia sospechas de reacciones adversas de ginecomastia al Sistema Español de Farmacovi-

gilancia. Sólo en tres casos de las 90 notificaciones, la galactorrea se produjo en hombres (alprazolam, cisaprida y sulpirida). Otros fármacos para los que se ha recogido al menos una reacción de galactorrea son: aciclovir, alprazolam, bisoprolol, budesonida, ciproterona, clomipramina, clorzepato, dextrometorfan, famotidina, flufenazina, flunitrazepam, gefarnato, lormetazepam, metoclopramida, paracetamol, ioduro potásico, ranitidina, tioridazina, tiroglobulina y trazodona.

**TABLA 3**

**Medicamentos que pueden inducir galactorrea**

Grupo farmacológico	Fármacos
benzodiacepinas	clordiazepóxido
butirofenonas	haloperidol
antihistamínicos H <sub>2</sub>	cimetidina
anorexígenos	fenfluramina dexanfetamina
hipotensores de acción central	metildopa
IMAOs	
estrógenos y anticonceptivos orales	
ortopramidas	metoclopramida sulpirida
fenotiazinas	clorpromazina perfenazina proclorperazina promazina trifluoperazina
alcaloides de la Rauwolfia	reserpina
antidepresivos tricíclicos	amitriptilina clomipramina imipramina
antagonistas del calcio	verapamilo

**TABLA 4**

**Principios activos sospechosos de producir galactorrea.  
Base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia, 1995**

Principio activo <sup>a</sup>	Frecuencia	Porcentaje	Situación en la literatura <sup>b</sup>
sulpirida	54	54,5	++
metoclopramida	6	6,1	++
cleboprida	3	3,0	++
dimeticona	3	3,0	-
cisaprida	2	2,0	+
veraliprida	2	2,0	++
domperidona	2	2,0	++
imipramina	2	2,0	++
flunarizina	2	2,0	++
levonorgestrel	2	2,0	-
algeldrato	2	2,0	-

<sup>a</sup> Se han considerado todos los productos para los que existieron al menos 2 reacciones comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia.

<sup>b</sup> ++, reacción bien establecida; +, datos aislados; -, sin datos en la literatura.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Díez JJ, Hernández Bayo JA. Ginecomastia. *Medicine* 1993; 6(33): 1390-6.
2. Braunstein GD. Ginecomastia. *New Eng J Med* 1993; 328: 490-5.
3. Yeung VTF, Cockram CS. Endocrine disorders. En: Davies DM, ed. *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford: Oxford University Press, 1991: 344-69.
4. Fletcher AP. Drug-induced diseases of the breast. En: D'Arcy PF, Griffin JP, eds. *Iatrogenic diseases*. Oxford: Oxford University Press, 1986: 382-99.
5. Thompson DF, Carter JR. Drug-induced ginecomastia. *Pharmacotherapy* 1993; 13(1): 37-45.

taglandinas en el riñón. lo que determinaría una más intensa reabsorción tubular de sodio y agua.

Acaba de publicarse un metanálisis de los ensayos clínicos con AINE (con 769 participantes de  $47,6 \pm 2,5$  años) en los que se medía la presión arterial para valorar el efecto de estos medicamentos sobre la misma, así como los posibles factores de riesgo. Los AINE incluidos en estos ensayos clínicos fueron indometacina (33 ensayos y 395 pacientes), ácido acetilsalicílico (8 y 105), sulindac (7 y 85), ibuprofeno (5 y 63), flurbiprofeno (4 y 40), naproxeno (2 y 39), piroxicam (4 y 27), ácido tiaprofénico (1 y 11) y diclofenaco (1 y 4). Los resultados muestran que, comparados con placebo, los AINE producen un incremento medio de las cifras de presión diastólica y sistólica de 5 mm. Hg (intervalos de confianza al 95%, 1,2-8,7). Este efecto sería más evidente en los hipertensos tratados con antihipertensivos que en los hipertensos no tratados o en los normotensos (tratados o no con fármacos antihipertensivos). Sin embargo, los resultados no son concluyentes, a causa, probablemente, del limitado número de individuos incluidos en los ensayos clínicos. Los AINE disminuirán el efecto antihipertensivo de todos los grupos farmacológicos utilizados en el tratamiento de la hipertensión, si bien el aumento de las cifras de presión arterial es más notable en los pacientes hipertensos y tratados con bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos y entre los tratados con vasodilatadores, que entre los tratados con diuréticos. Por otra parte, parece que todos los AINE aumentan la presión arterial en decúbito. Piroxicam, indometacina e ibuprofeno producirían este efecto con mayor intensidad, mientras que ácido acetilsalicílico y sulindac serían los que tendrían menor efecto hipertensor; estos resultados tampoco son concluyentes. Los pacientes tratados con diuréticos

## Antiinflamatorios no esteroideos y presión arterial

*(Butlletí groc. Cataluña)*

Algunos ensayos clínicos han mostrado que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden incrementar la presión arterial de personas normotensas y de pacientes con hipertensión leve tratada o no con fármacos. Se ha sugerido que este efecto podría ser debido a la inhibición de la síntesis de pros-

cos experimentaron efectos mucho menores sobre las cifras de presión arterial que los tratados con los otros antihipertensivos citados anteriormente. Por otra parte, no se identificaron alteraciones significativas de la actividad de la renina plasmática ni de la excreción urinaria de prostaglandinas (prostaglandinas E<sub>2</sub> y E<sub>1α</sub>). Estos resultados plantean la posibilidad de que otros factores, aparte de los efectos renales, contribuyan al efecto hipertensor de los AINE (efectos sobre la resistencia vascular periférica y la función cardíaca), pero son necesarios más estudios para poder identificarlos.

### Datos de la tarjeta amarilla

Hasta ahora hemos reunido 23 notificaciones de aumento de la presión arterial en pacientes tratados con AINE. Diez de estos pacientes estaban recibiendo tratamiento con diversos antihipertensivos y la presión arterial aumentó después de empezar la toma del AINE; cinco pacientes seguían tratamiento con inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (3 con enalapril y 2 con captopril), tres pacientes con diuréticos (uno con clortalidona, uno con hidroclorotiacida y uno con indapamida), un paciente con un bloqueador β-adrenérgico (celiprolol) y el décimo con captopril + hidroclorotiacida. Los 23 enfermos (15 mujeres y 8 hombres) tenían una edad mediana de 60 años (mínimo 23; máximo 73). En la tabla 1 se incluye una relación de los antiinflamatorios utilizados. La mediana del tiempo transcurrido entre el inicio de la administración del AINE y la detección del aumento de las cifras de presión arterial fue de 3 días (mínimo 1; máximo 20); en 7 pacientes el aumento de las cifras tensionales se detectó el primer día de tratamiento, en 12 entre el segundo y el séptimo día y en 14 du-

rante los primeros 15 días. La normalización de la presión arterial después de retirar el AINE fue, en general, muy rápida (mediana 1 día; mínimo 1, máximo 31). No parece haber diferencias entre los pacientes tratados con antihipertensivos y los no tratados por lo que se refiere a los diferentes AINE implicados y las distintas características analizadas (edad, sexo, periodo de inducción, etc.). El escaso número de notificaciones disponibles no permite sacar conclusiones sobre el papel de cada uno de estos posibles factores de riesgo.

### Conclusiones

Los AINE pueden aumentar la presión arterial y antagonizar los efectos de los fármacos antihipertensivos, con las consecuencias clínicas adversas que de ello puedan derivarse. Son necesarios más estudios para aclarar si hay diferencias entre los distintos AINE en su capacidad de producir hipertensión y cuáles serían los grupos de pacientes con mayor riesgo de padecer este efecto indeseable. Sin embargo, esta información revela la necesidad de vigilar las cifras de presión arterial durante el tratamiento con AINE, sobre todo en pacientes hipertensos, así como de advertir a estos últimos que no tomen un antiinflamatorio sin consultarlo previamente.

### BIBLIOGRAFIA

1. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Ann Intern Med 1994; 121:289-300.

**TABLA 1**

**AINE implicados en los episodios de aumento de las cifras de presión arterial notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia**

	Pacientes que tomaban tratamiento antihipertensivo	Pacientes que no tomaban tratamiento antihipertensivo	TOTAL
indometacina	3	4	7
diclofenaco	3	3	6
piroxicam	2	2	4
droxicam	1	1	2
tenoxicam	-	1	1
acemetacina	1	-	1
aceclofenaco	-	1	1
ketorolaco	-	1	1
TOTAL	10	13	23

## Almagato (Almax Forte®) y poliuria

El almagato es un antiácido que contiene en su composición hidróxido de aluminio y magnesio. Actúa aumentando el pH del contenido gástrico y aliviando así los síntomas de la hiperacidez.

La poliuria es la excreción de un volumen urinario superior a 3 L por día, teniendo en cuenta que aquellos individuos normales que beben una gran cantidad de líquido forman grandes volúmenes de orina. Los pacientes no siempre son capaces de distinguir la poliuria de la emisión frecuente de pequeñas cantidades de orina. La poliuria debe confirmarse mediante la recogida de la orina de 24 horas antes de comenzar a investigar sus causas. Existe una predisposición hacia la hiponatremia por dilución en los pacientes que ingieren cantidades excesivas de líquidos cuando la capacidad de dilución urinaria está alterada por fármacos del tipo de los antiinflamatorios no esteroideos o diuréticos tiazídicos.

Fármacos como el litio, la demeclociclina, metoxiflurano, etanol, difenilhidantoína, propoxifeno y anfotericina B pueden producir diabetes insípida de causa nefrogénica. Fármacos como tioridacina, clorpromacina y anticolinérgicos pueden producir polidipsia primaria.

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia aparecen recogidos tres casos de poliuria con almagato -silicato de aluminio y magnesio- (Alyma®). En nuestro Centro se ha recogido una sospecha de reacción adversa de poliuria supuestamente producida por el almagato:

*Hombre de 61 años de edad y 65 Kg de peso, tratado con almagato por vía oral, 3 sobres al día, desde el 14/01/1995 hasta el 30/01/1995 por gastritis. El mismo día que inició el tratamiento le apareció poliuria. Desapareció este signo al suspender la administración de almagato. El paciente no tomaba otra medicación.*

Aproximadamente el 10% del magnesio del hidróxido de magnesio y pequeñas cantidades del aluminio del hidróxido de aluminio de los antiácidos se absorben en el intestino. Las cantidades de Al absorbidas son normalmente muy bajas porque la piel, el aparato digestivo y los pulmones actúan como eficaces barreras. El aluminio absorbido es excretado en la bilis. La encefalopatía por aluminio, y algunas veces la muerte, puede estar asociada con niveles altos de aluminio en sangre y está bien descrita en pacientes con insuficiencia renal. Se ha encontrado que dosis rutinarias de antiácidos (60 ml/día de hidróxido de Al-Mg) elevan el pH urinario y la excreción de bicarbonato. Los antiácidos que contienen aluminio también elevan los niveles del mismo en la bilis.

## Piroxicam e hipertensión

El piroxicam es un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas y de la agregación plaquetaria, con acción analgésica y antiinflamatoria, cuya vida media (36-48 h.) permite administrarlo en una dosis única diaria. El piroxicam fue el primer compuesto del grupo de las oxicams y por ello es el más conocido del grupo.

Del conjunto de análisis y revisiones sobre piroxicam se podría decir que presenta un perfil de efectos adversos cualitativamente similar al resto de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), siendo los trastornos gastrointestinales (GI) los efectos adversos más frecuentes (40%). La incidencia de úlcera péptica aparece en aproximadamente el 1% y parece estar relacionada con la dosis. La incidencia se eleva al 7% en pacientes que reciben dosis superiores a 20 mg/día durante varias semanas. El riesgo de efectos adversos GI se incrementa en la población de mayor edad (la eliminación renal del piroxicam puede estar disminuida en un 33% en la población mayor con alteración de la función renal), especialmente en las mujeres. La dosis usada en estos pacientes debería ser tan baja como fuera posible y nunca superior a 20 mg/día. Las reacciones adversas que afectan al Sistema Nervioso Central aparecen en segundo lugar (11%): cefalea, mareo, somnolencia y vértigo. El edema periférico puede aparecer en el 2% de los pacientes tratados con piroxicam.

En nuestro Centro se han recibido dos notificaciones en las que el piroxicam está relacionado con la aparición de hipertensión, cefalea y edemas maleolares:

*Caso 1. Mujer de 69 años de edad y 78 Kg de peso, tratada con piroxicam (Sasulen®), 20 mg/día por vía oral, desde el 30/12/94 hasta el 5/2/95 por osteoartritis. Presentó un aumento de la presión arterial (170-100 mm Hg) el 24/1/95. Estos valores disminuyeron al retirarse la medicación, mostrando valores de 145-90 mm Hg el 14/2/95.*

*Caso 2. Hombre de 65 años de edad y 87 Kg de peso, en tratamiento con piroxicam sublingual (Feldene Flas®) 60 mg/día, tetrazepam 100 mg/día y Nervobión® IM 1 al día desde el 12/4/95 hasta el 17/4/95 por una ciática y con diclofenaco 150 mg/día por vía oral desde el 31/3/95 hasta el 11/4/95, por el mismo motivo. El 12/4/95 presentó hipertensión y edemas maleolares de los que se recuperó el 19/4/95.*

La hipertensión puede ser agravada o los efectos antihipertensivos de los fármacos disminuidos en pacientes tratados con antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Todos los AINE, y la indometacina en particular, interfieren con el control de la hipertensión en pacientes que reciben diuréticos, beta bloqueantes o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). Los diuréticos e IECA dependen, en parte, de las prostaglandinas renales para producir su efecto. Los AINE pueden tener consecuencias graves en personas con trastornos cardiovasculares a causa de la retención de agua.

## Tonopan® y amenorrea

El Tonopan® es la asociación de cafeína, propifenazona y dihidroergotamina. Se recomienda para el tratamiento de las cefaleas vasculares. La cafeína aumenta la absorción oral y rectal de la ergotamina. Debido al extenso metabolismo de primer paso hepático, la administración oral de ergotamina por sí misma produce concentraciones sistémicas indetectables. No obstante, hay poca correlación entre la concentración plasmática de la ergotamina y la intensidad o la duración de los efectos terapéuticos o tóxicos.

Los efectos adversos más comunes de los alcaloides del cornezuelo del centeno son náuseas y vómitos en el 10% de los pacientes, después de su administración oral; dolores musculares y debilidad en extremidades; parestesias en los dedos de las manos y pies; dolor precordial; bradicardia o taquicardia transitoria.

A nuestro Centro se ha comunicado un caso de una paciente que presentó amenorrea asociada al tratamiento con Tonopan®:

*Mujer de 32 años de edad y 60 Kg de peso, tratada con Tonopan®, 2 gg/día, por cefalea, que presentó «retirada de la menstruación» y manifiesta que le ha sucedido varias veces.*

Todos los alcaloides naturales del cornezuelo del centeno aumentan de forma notable la actividad motora del útero. A medida que se aumenta la dosis, el tono basal aumenta en forma pronunciada y puede producirse una contracción sostenida. Esta característica es compatible con su utilización para controlar la hemorragia y mantener la contracción uterina después del parto o el aborto. Con la notable excepción del cerebro, el aumento prolongado de la resistencia vascular se acompaña de una disminución del flujo sanguíneo en varios órganos.

## Tramadol (Adolonta®) e hipertensión

El tramadol es un analgésico opioide que se comporta como agonista puro. Ejerce su acción analgésica al unirse a los receptores opiáceos  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$ . Se recomienda para el tratamiento del dolor moderado o intenso, postoperatorio, por traumatismo o infarto de miocardio, entre otros.

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia aparecen recogidas (para tramadol), desde el año 1992, 73 notificaciones de reacciones adversas, que fueron consideradas como leves o moderadas. Entre ellas se encuentran: náuseas, dolor de abdomen, vómitos, aumento de SGOT y GAMMA-GT, urticaria, angioedema, prurito, edema facial, somnolencia, discinesia, temblor, confusión, síncope, mareo, nistagmo, hipertonia, prurito anal, estas tres últimas fueron consideradas como desconocidas.

A nuestro Centro se ha comunicado recientemente el caso de una paciente cuya tensión arterial aumentó considerablemente tras la administración de tramadol:

*Mujer de 69 años de edad y 76 Kg de peso, diabética en tratamiento con dieta, que tomó un comprimido de tramadol de 50 mg el 26/03/1995 por artrosis, y presentó a las 3 h. hipertensión (190/110 mm Hg), vómitos y mareo, necesitando tratamiento con Adalat® sublingual y recuperándose en el mismo día. Desde febrero de 1994 estaba tomando Seguril®, por hipertensión arterial, y continua con ello.*

El tramadol parece tener menos potencial para producir dependencia que la morfina. Así mismo, en un estudio comparativo sobre la equipotencia analgésica de morfina, pentazocina, petidina, piritramida y tramadol, todos menos este último produjeron depresión respiratoria. Está comercializado en España desde 1992 y no es necesaria la receta de estupefacientes para su dispensación.



CENTRO REGIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE CASTILLA Y LEÓN  
Facultad de Medicina  
VALLADOLID

### BOLETIN

Consejo de Redacción: Alfonso Carvajal García-Pando, Luis H. Martín Arias, Ana Álvarez Requejo. Colaboran en este número: Ana Sánchez Sánchez, Tomás Caro-Patón Carmona, Mª Felicitas Domínguez Berjón, Alicia García Morate, Alicia Manjón Sánchez, Fernando Revilla Ramos, Pedro Martín García.

Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León – Avda. Ramón y Cajal, s/n. 47005 Valladolid – Tfno.: (983) 26 30 21-

Fax: 42 30 22 – Depósito Legal: VA/44-90



Impreso en Papel 100% Reciclado y Ecológico  
GRYFICVS GERMINYL, S. Coop., Ltda.