

# BOLETIN

DE LA  
TARJETA  
AMARILLA

Número nueve. Marzo 1995. Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León

## SUMARIO

- 1 **E**ditorial  
De la identificación de una reacción adversa a la retirada del fármaco implicado. El caso del droxicam.
- 2 **A**rtículos
  - 2.1. Nuevos y viejos antidepresivos. Comparación de sus perfiles de toxicidad
  - 2.2. Las plantas medicinales
  - 2.3. Información sobre medicamentos y consulta terapéutica
- 3 **N**otas **I**nformativas
  - 3.1. Flutamida (Grisetín®) e insuficiencia hepática
  - 3.2. Ketoprofeno (Orudis Retard®) y flunaricina (Flurpax®) asociados a confusión y temblor
  - 3.3. Tramadol (Adolonta®) y síncope
  - 3.4. Deanxit® y acúfenos
  - 3.5. Sertaconazol (Dermoseptic®) e hipopigmentación cutánea

## EDITORIAL

### De la identificación de una reacción adversa a la retirada del fármaco implicado. El caso del droxicam

El droxicam es un profármaco del piroxicam que, igual que este, se comporta como analgésico y antiinflamatorio. Se comercializó en España en 1990. A los pocos meses se recogieron en el Centro de Farmacovigilancia de Castilla-La Mancha los primeros casos de reacciones hepáticas asociadas al uso de droxicam. Se trataba de lesiones que siguen el patrón descrito para los antiinflamatorios no esteroideos, con un predominio colestático. La forma en que aparecieron estos casos, así como la gravedad de los mismos, hicieron que fueran considerados como una señal de alerta para el Sistema Español de Farmacovigilancia.

Muy pronto, en noviembre de 1991, el problema fue tratado por la Comisión Nacional de Farmacovigilancia que propuso la realización, por parte del laboratorio comercializador, de distintos estudios de toxicidad hepática en modelos animales y en humanos. Hasta ese momento se habían recogido 17 casos de toxicidad hepática, 8 a través de tarjeta amarilla, 7 notificados por el laboratorio y 2 por ambas vías.

Con posterioridad se modificó el proceso de fabricación y se completaron algunos de los estudios iniciados. Los estudios no arrojaron ningún resultado que explicara el exceso de ries-

go detectado para droxicam, tampoco los cambios en el proceso de fabricación disminuyeron la incidencia de alteraciones hepáticas. Las notificaciones de hepatopatías siguieron llegando a los Centros y en Marzo de 1994 la Comisión Nacional de Farmacovigilancia, que había tenido durante 3 años el asunto del droxicam en su orden del día, recomendó la retirada del producto ante la evidencia de un mayor riesgo de hepatotoxicidad con droxicam respecto al resto de AINE. Se habían recogido 82 notificaciones de alteraciones hepáticas, lo que representaba más del 55% de todas las notificaciones por todas las causas para droxicam; las alteraciones hepáticas suponían menos de un 5% para su análogo piroxicam.

Desde entonces, distintas informaciones aparecieron en la prensa e incluso se produjo una interpelación en el Senado en demanda de explicaciones por la permanencia del producto en el mercado. No obstante, en mayo de 1994 la Dirección General de Farmacia ya había iniciado el procedimiento para la revocación de la autorización de las especialidades que contenían droxicam.

En este caso, el problema detectado junto con la propuesta de retirada fueron planteados al Comité Europeo de Especiali-

dades Farmacéuticas en Septiembre. Dicho Comité resolvió en Diciembre en el mismo sentido de la propuesta española. Durante los primeros días de Febrero de 1995 la resolución se empezó a hacer efectiva retirándose el producto de las farmacias.

Como en otras ocasiones en las que se plantea un problema de estas características, resulta difícil establecer una relación de causalidad entre la sustancia sospechosa y la reacción de una manera concluyente. Sin embargo, esto no debe eximirnos de proponer y de tomar decisiones en base a las evidencias con las que contamos. En este caso todas las evidencias disponibles apuntaban a una asociación causal entre droxicam y hepatotoxicidad; la incidencia resultaba mayor que con otros AINE, por lo tanto el posible beneficio no compensaba el riesgo detectado. Por todo ello, la medida adoptada por las autoridades sanitarias resulta consecuente con el problema detectado y va encaminada a evitar riesgos innecesarios. El Sistema Español de Farmacovigilancia se confirma un vez más como una red imprescindible en la detección de problemas asociados al uso de los medicamentos después de su comercialización.

## ARTICULOS

### Nuevos y viejos antidepresivos. Comparación de sus perfiles de toxicidad

Los antidepresivos tricíclicos constituían el grupo de fármacos más empleados, hasta hace unos años, en el tratamiento de los trastornos depresivos. En la actualidad están siendo desplazados por otros nuevos antidepresivos que conocemos como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Los antidepresivos tricíclicos poseen un mecanismo de acción común, la inhibición de la recaptación de los neurotransmisores en ciertas terminaciones nerviosas del SNC.

Todos los antidepresivos tricíclicos son eficaces en el tratamiento de la depresión unipolar o depresión mayor, sin embargo presentan un perfil de reacciones adversas que los hace intolerables para un grupo considerable de pacientes. Las reacciones adversas producidas por este grupo de fármacos pueden ser clínicamente importantes, sobre todo aquellas que afectan al aparato cardiovascular: hipotensión ortostática o efecto estabilizador de membrana (semejante al producido por quinidina) que resulta en un enlentecimiento de la conducción cardíaca, llegando a desencadenar arritmias o incluso bloqueo cardíaco. También se han descrito casos de muerte súbita debido a estas alteraciones. Este tipo de reacciones adversas se dan preferentemente en el curso de intoxicaciones (suicidas o accidentales), siendo todos los antidepresivos tricíclicos potencialmente mortales en sobredosis (1,2).

Otras reacciones adversas, sobre todo cuando se trata de tratamientos que se toman durante períodos relativamente largos, son las derivadas de un bloqueo de receptores colinérgicos como son boca seca, alteración de la acomodación con resultado de visión borrosa, estreñimiento, íleo paralítico, retención urinaria, confusión, alteración de la memoria o delirio en pacientes ancianos. Con frecuencia estos fármacos también pueden producir sedación o ganancia de peso. Hay que destacar igualmente, su interacción con el alcohol, potenciando sus efectos depresores.

A finales de los 80, se introdujo en clínica un nuevo grupo de fármacos, los mencionados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, constituido en la actualidad por cuatro principios activos: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina. Estos fármacos se diferencian de los antidepresivos tricíclicos esencialmente en su perfil de toxicidad, derivado de su mecanismo de acción, pues como su nombre indica, inhiben preferentemente la recaptación de serotonina, afectando en menor medida otros receptores implicados en las reacciones adversas producidas por los antidepresivos tricíclicos.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina parecen ser igualmente eficaces que los antidepresivos tricíclicos en el tratamiento de la depresión mayor en condiciones ambulatorias (3). No obstante faltan datos para poder hacer extensiva esta afirmación a otros grados de depresión, como la depresión grave o en pacientes hospitalizados. De su perfil de toxicidad cabe destacar cuatro diferencias básicas respecto a los antidepresivos tricíclicos: carecen de acciones cardiovasculares, no presentan o lo hacen en menor medida efectos anticolinérgicos, no causan sedación o ésta es mínima, y no interaccionan con el alcohol.

En cuanto a las reacciones adversas producidas por estos fármacos, todos ellos presentan un perfil similar, existiendo pequeñas diferencias entre ellos. De forma general se puede destacar la presentación de una mayor incidencia de efectos gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal). Al principio del tratamiento, suelen reducir el apetito y producir pérdida de peso o dolor de cabeza en algunos pacientes, si bien se desarrolla tolerancia para esas manifestaciones. También pueden producir reacciones dermatológicas como eritema. Cabría señalar, como reacción que puede interferir con la calidad de vida de los pacientes, las alteraciones de la función sexual.

Es necesario mencionar que estos agentes producen una inhibición de isoenzimas que forman parte del citocromo P450 en el hígado, y pueden interaccionar con fármacos que se administren concomitantemente y se metabolizan por esa vía (4).

La fluoxetina, el más conocido de todos ellos, se ha asociado con un mayor riesgo de suicidio a raíz de algunos casos notables ocurridos en EE.UU.. Estudios encaminados a examinar esta eventualidad realizados con posterioridad, así como una reevaluación de los casos recogidos, han llevado a la FDA y al CSM del Reino Unido (órganos encargados de la evaluación de los medicamentos en esos países) a afirmar que no hay evidencias de que la fluoxetina aumente el riesgo de suicidio (1,4,5).

Algunos autores, no obstante, utilizan la fluoxetina como fármaco de segunda elección en el tratamiento de los trastornos depresivos, reservándola para aquellos pacientes que no respondan a los antidepresivos clásicos o con patología cardíaca asociada o a aquellos en los que los efectos indeseables les lleven a abandonar el tratamiento (6).

### Sistema Español de Farmacovigilancia

Hemos realizado una comparación de los principios activos más vendidos a través de la Seguridad Social de cada grupo: amitriptilina dentro de los antidepresivos tricíclicos y fluoxetina en el grupo de los inhibidores de la recaptación de serotonina.

Se han recogido 123 notificaciones con 235 reacciones adversas para amitriptilina y 136 con 274 reacciones adversas para fluoxetina, hasta diciembre de 1994. Las reacciones adversas más frecuentes para cada uno de ellos se muestran en la tabla 1. La distribución por gravedad aparece en la figura 1.

Estos datos hay que considerarlos como sospechas de reacciones adversas. Algunos de estos pacientes están tratados con otros medicamentos y otros pacientes tienen patologías asociadas. Además, la amitriptilina es un fármaco utilizado desde hace años, por lo que muchas reacciones adversas se pueden dar por conocidas y por tanto notificarse en menor medida. Por el contrario, la fluoxetina es un fármaco nuevo del que aún faltan datos por conocer, lo que puede motivar una mayor notificación.

En la figura 2 podemos observar cómo ha evolucionado el consumo de estos fármacos desde el año 1988 en que se comercializó la fluoxetina en España. Se aprecia un aumento claro del consumo de fluoxetina, sin disminución del consumo de amitriptilina, llegando en 1993 a igualarse el consumo de ambos principios activos.

**TABLA 1**

**Frecuencia de las distintas reacciones recogidas para amitriptilina y fluoxetina**

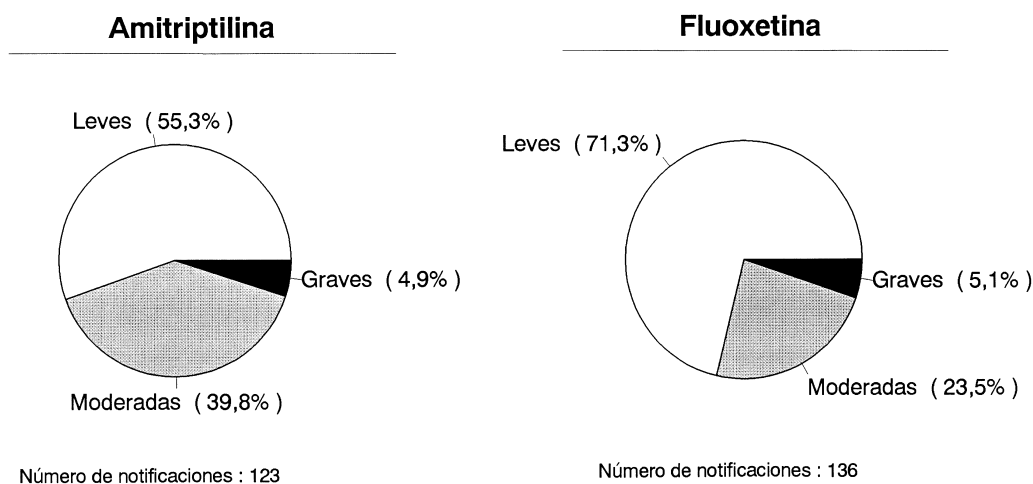
Amitriptilina		Fluoxetina	
Reacción adversa	Frecuencia	Reacción adversa	Frecuencia
Mareo	11	Naúseas	18
Sequedad de boca	11	Insomnio	13
Somnolencia	7	Temblor	12
Temblor	7	Ansiedad	11
Ansiedad	6	Vómitos	11
Constipación	6	Cefalea	9
Dispepsia	6	Dispepsia	9
Habla, alteración	6	Urticaria	9
Agitación	5	Abdomen, dolor	8
Alucinaciones	5	Diarrea	8
Edema facial	5	Erupción cutánea	8
Nerviosismo	5	Prurito	8
Prurito	5		

### BIBLIOGRAFIA

1. Matthew V, Rudorfer et al. Comparative tolerability profiles of the newer versus older antidepressants. *Drug Safety* 1994; 10:18-46.
2. Rickels K. Clinical overview of serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 9-12.
3. Song F et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability. *Br Med J* 1993; 306: 683-687.
4. Tyrer SP et al. Adverse reactions to drugs used in the treatment and prophylaxis of depression and mania. *Adverse Drug Reaction Bulletin* 1993, N° 160.
5. Martínez García JJ, De Abajo FJ. Tratamiento de la depresión en Atención Primaria. *Inf Terap del Sist Nac de Salud* 1994; 18:33-41.
6. Elección de un antidepresivo. *The Medical Letter* 1993; 15: 53-54.

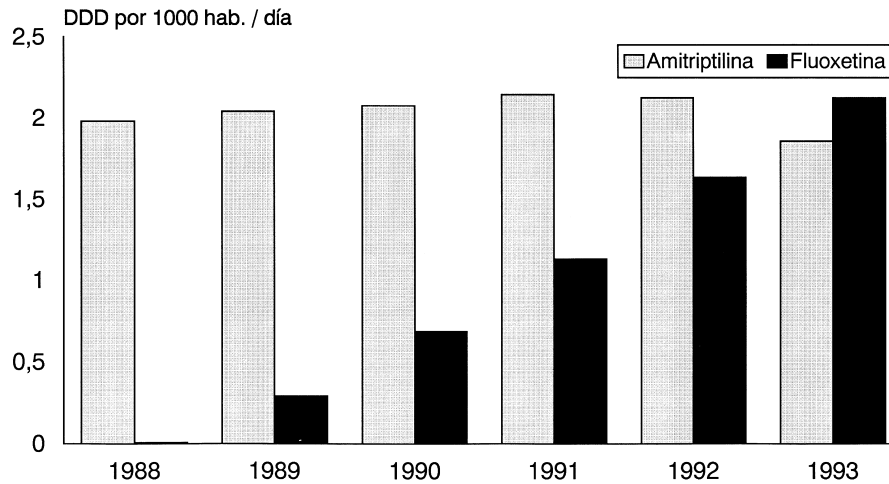
**FIGURA 1**

**Distribución de la gravedad de las notificaciones recogidas para amitriptilina y fluoxetina**



**FIGURA 2**

**Evolución del consumo de amitriptilina y fluoxetina. Base de Datos de Consumo de la Dirección General de Farmacia**



## Las plantas medicinales

Desde antiguo se han conocido diversas aplicaciones de los vegetales; entre ellas, su utilización terapéutica. La OMS define como planta medicinal «todo vegetal que contiene en uno o más de sus órganos sustancias que pueden ser usadas con finalidades terapéuticas, o que son precursores en la semisíntesis químico-farmacéutica». Las acciones farmacológicas de las plantas vienen determinadas por sustancias químicas, los llamados principios activos, biosintetizados mayoritariamente a través de su metabolismo secundario. Son también sustancias químicas las que confieren a determinadas plantas su carácter tóxico, o incluso letal. La relación efecto terapéutico-efecto tóxico depende, en general, para una misma planta u órgano vegetal, de la cantidad administrada.

Es común la creencia de que las plantas medicinales son seguras, sobre todo por dos razones: porque son naturales y porque se han empleado desde antiguo y por lo tanto su seguridad estaría confirmada por la experiencia de uso (1). Sin embargo, sabemos que lo natural no siempre resulta más seguro que lo obtenido mediante síntesis, ni tampoco que la amplia experiencia de uso sea un aval de seguridad. La contraposición que en ocasiones se establece a este respecto entre planta medicinal y especialidad farmacéutica resulta poco fundamentada, ya que en ambos casos sus efectos se basan en el contenido de unos principios químicos determinados. Es más, muchos de los principios activos presentes en las especialidades farmacéuticas son de origen vegetal o han sido obtenidos por procesos de semisíntesis (2).

Los problemas de salud que produce el consumo de plantas medicinales también pueden proceder de la contaminación, adulteración y falta de identificación de los productos que contienen, aunque en la mayoría de los casos resulta de la propia naturaleza química de los principios activos. La susceptibilidad de las personas para estas sustancias varía según el sexo, edad, estado de salud o uso simultáneo de otros productos. El desarrollo de la moderna Fitoquímica ha supuesto una notable mejora en los métodos de extracción, aislamiento e identificación de los constituyentes. Asimismo, la aportación de nuevas técnicas cromatográficas y espectroscópicas ha contribuido a su más correcta valoración. A nivel industrial es de suma importancia disponer de protocolos para la normalización de los procesos extractivos de las drogas y estandarización de su contenido en principios activos. Estos factores

son de especial interés en aquellos casos en que un determinado principio activo tenga un estrecho margen terapéutico o sea inestable, con lo cual su actividad vendrá condicionada tanto por el tratamiento previo y extracción del material vegetal como por la forma farmacéutica de administración.

En España, la preparación y venta de plantas medicinales está regulada por una Orden Ministerial de 1973. Hay una Resolución del Parlamento Europeo de 16 de Octubre de 1987 sobre la regulación de la producción y consumo de plantas medicinales.

La Ley del Medicamento dedica el capítulo cuarto, sección cuarta a las plantas medicinales.

Las plantas medicinales se pueden conseguir en lugares y por procedimientos muy diversos: desde farmacias a mercadillos, e incluso por correo, lo que dificulta aún más el control de estos productos. Cualquier planta medicinal puede conllevar un riesgo en pacientes con antecedentes de alergia o asma, ya que pueden contener una gran variedad de alérgenos. Así, el agua de manzanilla para lavado de ojos puede producir conjuntivitis alérgica e incluso edema en párpados (3).

Además, cada planta puede producir efectos adversos específicos: es conocida la hipertensión producida por el regaliz y también por el ginseng. Asimismo pueden ocasionar efectos indeseables a causa de otras hierbas o productos químicos añadidos con ánimo de adulterarlas. Por ejemplo, resulta una práctica común la adulteración del ginseng con plantas más baratas como *Mandrágora officinarum* y *Rauwolfia serpentina*.

En ocasiones, los extractos de plantas pueden contener productos potencialmente tóxicos como metales pesados (plomo, arsénico, talio, mercurio), e incluso productos químicos no declarados: las hierbas chinas «Chuífong Toukuwan», que se han ofertado a través de la prensa para el tratamiento de la artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síntomas musculoesqueléticos, contenían, de manera no declarada, corticoides, indometacina, diazepam, clordiazepóxido, hidroclorotiazida y plomo. Estas hierbas han sido asociadas al menos a seis casos de agranulocitosis (4).

En distintas tablas se presentan las plantas más corrientes con sus usos tradicionales (tabla 1), las reacciones adversas (tabla 2) y las interacciones con fármacos (tabla 3) descritas en la literatura para estas sustancias y, las reacciones adversas notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia (tabla 4)

**TABLA 1**

**Relación de plantas medicinales con sus usos tradicionales**

Nombre común	Nombre Botánico	Uso tradicional*
Acónito	<i>Aconitum napellus</i>	Neuralgias
Agracejo	<i>Berberis vulgaris</i>	Tónico estomacal
Ajo	<i>Allium sativum</i>	HTA Aterosclerosis
Alcachofa	<i>Cynara scolimus</i>	Trast. hepatobiliar
Algas pardas	<i>Fucus vesiculosus</i>	Fatiga y astenia
Amápola	<i>Papaver RHOEAS</i>	Nerviosismo
Boldo	<i>Peumus boldus</i>	Digestión difícil
Cardo María	<i>Sylibum marianum</i>	Insuf. hepática
Castaño de Indias	<i>Aesculus Hippocastanum</i>	Insuf. venosa
Cola caballo	<i>Equisetum Arvense</i>	Mineralización osea
Consuelda	<i>Shymphytum officinalis</i>	Malas digestiones
Diente de león	<i>Taraxacum officinales</i>	Higado perezoso
Eléboro	<i>Veratrum viride</i>	Vermífugo
Eleuterococo	<i>Elutherococcus sp.</i>	Estrés, fatiga
Espino albar	<i>Grataegus osycantha</i>	Ansiedad, insomnio
Eucalipto	<i>Eucaliptus globulus</i>	Sinusitis, resfriado
Frángula	<i>Frangula alnus</i>	Estreñimiento
Fresno	<i>Fraxinus excelsior</i>	Gota, artrosis
Fumaria	<i>Fumaria officinalis</i>	Tras. hepatobiliar
Gayuba	<i>Arctostaphylos uva</i>	Cistitis, uretritis
Ginkgo	<i>Ginkgo biloba</i>	Insuficiencia venosa
Ginseng	<i>Panax ginseng</i>	Fatiga, impotencia
Grenadilla	<i>Passiflora incarnata</i>	Insomnio
Herniaria	<i>Herniaria glabra</i>	Diurética
Hinojo	<i>Foeniculum vulgare</i>	Aerofagia
Hipérico	<i>Hypericum perforatum</i>	Verrugas
Gengibre	<i>Zingiber officinale</i>	Fatiga, astenia
Llante	<i>Plantago major</i>	Asma, rinitis
Lúpulo	<i>Humulus lupulus</i>	Sedante
Manzanilla	<i>Matricaria chamomilla</i>	Profilaxis de migraña
Maravilla	<i>Calendula officinalis</i>	Emenagoga
Marrubio	<i>Marrubium vulgare</i>	Asma, tos
Meliloto	<i>Melilotus officinalis</i>	Varices
Milenrama	<i>Achillea millefolium</i>	Vulneraria (cura llagas y heridas)
Muérdago	<i>Viscum album</i>	Antiespasmódico
Ortiga	<i>Lamium album</i>	Diarrea
Papaya	<i>Carica papaya</i>	Dispepsias
Pensamiento	<i>Viola tricolor</i>	Acné
Plantago	<i>Plantago ovata</i>	Estreñimiento
Poleo	<i>Mhenta plegium</i>	Sedante, dispepsias
Rauwolfia	<i>Rauwolfia serpentina</i>	Hipertensión
Regaliz	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Dispepsias
Salvia	<i>Salvia officinalis</i>	Trastorno menstrual
Sasafrás	<i>Sasafras albidum</i>	Reuma
Sauce	<i>Salix alba</i>	Fiebre, reumatismo
Sen	<i>Cassia angustifolia</i>	Estreñimiento
Senecio	<i>Senecio vulgaris</i>	Diurético
Valeriana	<i>Valeriana officinalis</i>	Insomnio, ansiedad
Zanahoria	<i>Daucus carota</i>	Bronceado

\* En ningún caso estos usos han sido avalados por ensayos clínicos controlados

**TABLA 2**

**Efectos adversos en las plantas medicinales más utilizadas (6)**

Plantas	Reacción adversa
Ginseng	A veces es adulterado con plantas más baratas. Se han descrito hipertensión, ginecomastia, hinchazón mamaria y metrorragia. El uso durante el embarazo ha sido asociado en un caso a androgenización del recién nacido.
Manzanilla	Ha producido inflamación de la mucosa oral, lengua y labios. También se ha descrito agueusia.
Vara de oro, aquilea, caléndula	Raramente, dermatitis de contacto, hipersensibilidad.
Hierba de San Juan	Raramente hipersensibilidad.
Poleo	Necrosis centrolobulillar hepática. Evitar durante el embarazo.
Enebro	Irritación gastrointestinal. Nefropatía a dosis altas.
Consuelda	Hepatopatía venooclusiva y cirrosis, por los alcaloides pirrolicídnicos.
Muérdago	Puede producir hepatotoxicidad.
Senecio	Hepatopatía venooclusiva y cirrosis, por los alcaloides pirrolicídnicos.
Sasafrás	Puede producir hepatitis por el safrol. También diaforesis.
Aristoliquia	El ácido aristolóquico puede ser responsable de carcinogénesis en diversos órganos. Efectos nefrotóxicos.
Estramonio	Puede ocasionar síndrome anticolinérgico con un cuadro de intranquilidad, confusión, ideas delirantes y visión borrosa.
Passiflora	Vasculitis hipersensible.

**TABLA 3**

**Interacciones entre medicamentos y plantas (6)**

Medicamentos y plantas	Reacción
Anticoagulantes y <i>Aesculus hippocastanum</i>	Potenciación
Antidiabéticos y Momordica (salsa curry)	Potenciación
Antihipertensivos y hierbas diuréticas	Hipotensión
Antihipertensivos y regaliz	Retención de sodio edema e hipertensión
Antihipertensivos y plantas hipotensoras	Hipotensión
Digitálicos y <i>Convallaria magalis</i>	Potenciación digitálicos
Digitálicos y plantas diuréticas	Potenciación digitálicos
Plantas y medicamentos ginecomastia <sup>a</sup>	Potenciación
Sedantes y plantas sedantes	Potenciación. Riesgo de accidentes

<sup>a</sup> Fármacos que producen ginecomastia: metildopa, clebopride, espirolactona, fenotiazinas, griseofulvina y metoclopramida entre otros.

**TABLA 4**

**Reacciones adversas a productos conteniendo extractos de plantas.  
Base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia**

Especialidad	Sexo/Edad	Reacción	Gravedad	Indicación
Fluidin codeína <sup>®a</sup>	M/24	insomnio	leve	faringitis aguda
Fluidin codeína <sup>®a</sup>	F/49	náuseas, sofocos	leve	rinofaringitis
Fluidin <sup>®</sup>	M/37	edema facial	leve	traqueitis aguda
Fluidin <sup>®</sup>	F/41	dispepsia	leve	fiebre de origen desconocido
Fluidin <sup>®</sup>	F/70	vómitos, dispepsia	leve	?
Fluidin <sup>®</sup>	F/67	dispepsia	leve	bronquitis aguda
Esberiven <sup>®b</sup>	F/53	mareo, cefalea, astemia, sofocos	leve	varices
Esberiven <sup>®</sup>	F/45	vómitos, náuseas	leve	?
Esberiven <sup>®</sup>	F/47	prurito, erupción cutánea	moderada	?
Esberiven <sup>®</sup>	F/66	diarrea	leve	?
Esberiven <sup>®</sup>	M/54	cefalea	leve	?
Píldoras zeninas <sup>®c</sup>	F/56	hepatitis	moderada	estreñimiento
Píldoras zeninas <sup>®</sup>	F/29	hipertiroidismo, convulsiones, disnea	grave	obesidad
Cáscara sagrada, tiroides polvo, Bumetanida	F/38	síncope, hipotensión, hipertiridismo	moderada	obesidad
Cáscara sagrada, tiroides, hipófisis	F/44	fotosensibilidad, prurito, erupción eritematosa	leve	obesidad
Páncreas, corteza suprarrenal, Bumetanida				
Rulun <sup>®d</sup>	M/60	gota	moderada	—
Rulun <sup>®</sup>	F/66	abdomen dolor	leve	hipertensión
Rulun <sup>®</sup>	M/60	gota	moderada	—
Rulun <sup>®</sup>	F/66	abdomen dolor	leve	hipertensión
Angileptol <sup>®e</sup>	F/71	edema	leve	rinofaringitis
Angileptol <sup>®</sup>	F/71	edema	leve	rinofaringitis
Angileptol <sup>®</sup>	M/52	angioedema, parestesia	Leve	—
Frángula corteza, regaliz extracto, calcio carbonato, dimeticona, magnesio óxido	M/73	diarrea	leve	úlceru duodenal (automedicación)
Valeriana	M/6	sueño, alteración, sueños anormales	moderada	estado de ansiedad

<sup>a</sup>Fluidin codeína<sup>®</sup>: sodio yoduro, rosera tintura, efedrina clorhidrato, acetato amónico, guainfesina.

<sup>b</sup>Esberiven<sup>®</sup>: troxerutina, melilotos, officinalis extracto.

<sup>c</sup>Píldoras zeninas<sup>®</sup>: cáscara sagrada, jalapa, fenolftaleína, atofina, coloquintida.

<sup>d</sup>Rulun<sup>®</sup>: nicotinato xantínol, mucopolisacárido polisulfato, rauwolfia serpentina alcaloides.

<sup>e</sup>Angileptol<sup>®</sup>: ácido glicérico, tirotricina, venzocaína, sulfaguánidina.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Corrigan D. Educating the pharmacist about herbal medicines. *Pharmacy International*. Enero 1985: 22-25.
2. Coste H. Flore descriptive et illustrée de la France. 2ª Edición.
3. Reactions Annual 1990. Auckland: Adis International. p 143.
4. Hierbas y reacciones adversas. Boletín del Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León 1993; 6: 11.

5. Goldman JA, Myerson G. Chinese herbal medicine: camouflaged prescription antiinflammatory drugs, corticosteroids and lead. *Arthritis and Rheumatism* 1991; 34: 1207.

6. D'Arcy et col. Adverse reactions and interactions with herbal medicines. Part II. Drug interactions. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1993; 12:147-162.

7. De Smet PAGM. Drugs used in non-orthodox medicine. En: Dukes MNG (editor). *Meyler's side effects of drugs*, 12th edition. Amsterdam: Elsevier. p 1209.

## Información sobre medicamentos y consulta terapéutica

Entre las actividades del Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León se encuentra la divulgación de información sobre seguridad de los medicamentos a los médicos, facilitando la prescripción y contribuyendo a mejorar de esta forma la asistencia sanitaria.

Aunque el Centro de Farmacovigilancia tiene como principal cometido la recogida y valoración de datos sobre seguridad de medicamentos y su posterior divulgación, se han atendido a lo largo de estos años numerosas consultas directas sobre distintos aspectos de los medicamentos y sobre tratamientos concretos. En los tres últimos años (1992, 1993 y 1994) se atendieron 139 consultas.

De las consultas recibidas, el 29.2% procedían de Atención Primaria, el 28.5% de Servicios de Farmacia Hospitalaria, el

13% de especialistas (intra y extrahospitalarios), y el 29.2% tenían otras procedencias (Departamentos Universitarios, laboratorios, etc.). Tres de cada cuatro consultas se han realizado a través del teléfono, habiéndose remitido respuestas por escrito en el 41.7% de ellas, con documentación y referencias bibliográficas en el 17.2% del total. Estos datos muestran claramente que los profesionales que ejercen la asistencia sanitaria todos los días necesitan más información sanitaria de la que reciben habitualmente. Parece poco arriesgado aventurar que muchos profesionales solicitarían más información y utilizarían un servicio de consulta terapéutica, si éste fuera fácilmente accesible.

Por todo ello, desde el Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León queremos impulsar esta actividad de información sobre los medicamentos y consulta terapéutica, para que los profesionales sanitarios tengan así mayor apoyo en su trabajo diario.

¿Qué es la consulta terapéutica? Se trata de una consulta profesional entre profesionales sobre la terapia medicamentosa más conveniente en un caso concreto. Incluye, por supuesto, dosificaciones, vías de administración, duración del tratamiento, y cualquier otra cuestión referente a aspectos concretos de la farmacología básica o clínica de los medicamentos. También, abarca toda la información referida a reacciones adversas, interacciones y peligros potenciales.

En definitiva, se trata de un servicio de información puesto a disposición de los profesionales sanitarios para contribuir a mejorar la prescripción de medicamentos, sobre todo en medicamentos con nuevos principios activos recientemente comercializados, o con medicamentos con los que los médicos estén menos familiarizados, por no ser de uso habitual en su ámbito de trabajo. Este servicio de información tradicionalmente ha formado parte de los Servicios de Farmacología Clínica de los hospitales. Los Centros de Farmacovigilancia también han asumido esa función, en el ámbito de la Atención Primaria, desde que iniciaron su funcionamiento. En concreto, en el Servicio de Farmacología Clínica de la CSU Vall D'Hebrón, pionero de la Farmacovigilancia en España, se han recibido, desde 1984, más de 2500 consultas terapéuti-

cas. Según datos de 1992, presentados en el XII congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica, 453 de esas consultas (19.6%) se referían a nuevos principios activos comercializados, el 40% a reacciones adversas, el 14% a eficacia y el 12% a selección de medicamentos.

¿A dónde se deben dirigir las consultas?

**Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León**

**Facultad de Medicina. Avda. Ramón y Cajal 7.**

**47005. Valladolid.**

**Tfno.: 983. 263021. Fax: 983.423022**

¿Qué datos deben facilitarse?

1) Sobre la persona que consulta:

**Nombre y apellidos**

**Dirección, Localidad, Código Postal y Provincia**

**Teléfono**

2) Sobre la consulta:

**La pregunta concreta que se formula**

**La urgencia de la consulta**

## NOTAS INFORMATIVAS

### Flutamida (Grisetín®) e insuficiencia hepática

La flutamida es un antiandrógeno no esteroideo que inhibe la captación de andrógenos por aquellos tejidos en los que existen receptores para estas hormonas. Está indicada en el tratamiento del carcinoma de próstata metastásico (estadio D2) en combinación con análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LH-RH) como leuprolida o goserelina.

Los efectos adversos que se describen en la literatura son: ginecomastia, aumento de la sensibilidad en las mamas, náuseas, vómitos y, con menor frecuencia, complicaciones tromboembólicas cardiovasculares. Entre los que afectan al hígado estarían, elevación de las enzimas hepáticas, ictericia colestásica, hepatitis, encefalopatía y necrosis hepática.

En nuestro Centro se ha recogido un caso de sospecha de reacción hepática grave asociada con flutamida:

*Hombre de 71 años de edad y 70 Kg de peso, tratado con flutamida desde noviembre de 1993 hasta septiembre de 1994 por cáncer de próstata que presentó en agosto del 94 una hepatopatía aguda con grave insuficiencia hepática de la que se recuperó en diciembre de ese mismo año.*

### Ketoprofeno (Orudis Retard®) y flunaricina (Flurpax®) asociados a confusión y temblor

El ketoprofeno es un antiinflamatorio, analgésico y antiipéretico. Se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, en un 99%. Se distribuye rápidamente al Sistema Nervioso Central alcanzando concentraciones de medicamento libre aproximadamente equivalentes a las del plasma. La flunaricina es un bloqueante de los canales lentos del calcio,

perteneciente al grupo de las difenilpiperazinas. La proporción de unión a proteínas es del 98-99%.

Entre los efectos adversos descritos para ketoprofeno en el Sistema Nervioso Central se incluyen migraña, parestesias, astenia, amnesia, vértigo y confusión. Para flunaricina se han descrito alteraciones extrapiramidales como parkinsonismo, diskinesia, acatisia y temblor.

En nuestro Centro se ha recogido una sospecha de reacción adversa de confusión y temblor:

*Mujer de 77 años de edad y 58 Kg de peso, tratada con ketoprofeno, 200 mg/día por vía oral, desde el 13/10/1994 hasta el 15/10/1994 por artrosis; y con flunaricina, 10 mg/día, desde el año 1992 por inestabilidad. Presentó confusión y temblor el 14/10/1994. La paciente se recuperó tras la retirada del ketoprofeno el 16/10/1994.*

Debido a que el ketoprofeno se une altamente a proteínas, puede desplazar o ser desplazado de sus lugares de unión por otros fármacos que presenten la misma propiedad. En los pacientes que reciben ketoprofeno con otros medicamentos que se unen altamente a proteínas, deberían tenerse en cuenta los efectos adversos de la terapia combinada. La posibilidad de una interacción debe considerarse cuando se administra ketoprofeno en una dosis única mayor de 50 mg/día o en dosis superiores a 200 mg/día.

### Tramadol (Adolonta®) y síncope

El tramadol es un analgésico opioide de tipo agonista puro. Ejerce su acción analgésica al unirse a los receptores opiáceos mu, kappa y delta. Está indicado para el tratamiento del dolor, moderado o intenso, postoperatorio, por traumatismo, infarto de miocardio, etc.

Los efectos adversos para el tramadol más frecuentemente descritos en la literatura médica son: vómitos, mareos, cansancio, irritabilidad y sequedad de boca. Con menos frecuencia: hipotensión, taquicardia, sedación y colapso cardiovascular, especialmente por vía IV.

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia aparecen recogidas (para tramadol), dos reacciones de síncope y tres de hipotensión.

En nuestro Centro se ha recibido recientemente una sospecha de reacción adversa de síncope para este producto:

*Mujer de 67 años de edad y 71 Kg de peso, tratada con tramadol 50 mg por vía oral el 24/06/1994 por coxartrosis, que presentó el mismo día mareo, sensación vertiginosa y síncope, necesitando asistencia en un servicio de Urgencias. Desde hacía un mes estaba tomando hidrosmina por insuficiencia venosa.*

El tramadol parece tener menor capacidad de 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. Comercializado en España desde 1992, no necesita receta de estupefacientes para su dispensación.

## Deanxit® y acúfenos

El Deanxit® es la asociación de un antipsicótico del grupo de los tioxantenos, el flupentixol, más un antidepresivo tricíclico, el melitraceno. El melitraceno está, estructural y farmacológicamente, relacionado con la imipramina y su eficacia es comparable a la de la amitriptilina.

Los efectos adversos más comunes y molestos de los anti-depresivos tricíclicos son los efectos anticolinérgicos: boca seca, visión borrosa, estreñimiento y retención de orina, entre otros. Los acúfenos aparecen descritos en la literatura médica como zumbidos en los oídos y percepción de sonidos de cam-

panillas. Los síntomas suelen mejorar o desaparecer con la reducción de la dosis.

A nuestro Centro se ha comunicado una sospecha de reacción adversa de acúfenos asociados al tratamiento con Deanxit®

*Mujer de 34 años de edad y 45 Kg de peso, tratada con Deanxit®, 2 gg/día, desde el 10/05/1994 hasta el 20/06/1994 por depresión. Presentó acúfenos desde el 17/05/1994 hasta el 22/06/1994.*

## Sertaconazol (Dermoseptic®) e hipopigmentación cutánea

El sertaconazol es un fungicida del grupo de los imidazólicos. Altera la permeabilidad de la membrana de los hongos, al inhibir la síntesis de ergosterol.

La hipopigmentación cutánea se produce por una disminución congénita o adquirida de la producción de melanina. Algunas sustancias químicas pueden causar despigmentación cuando se aplican sobre la piel. Varios fenoles sustituidos producen una leucodermia en los trabajadores que están en contacto con ellos. Diversos preparados fenólicos germicidas pueden producir despigmentación de la piel.

Los efectos adversos en piel descritos en la literatura para estos productos son: eritema, prurito y dermatitis de contacto.

En nuestro Centro se ha recogido una sospecha de reacción adversa de hipopigmentación cutánea:

*Hombre de 35 años de edad y 80 Kg de peso, tratado con sertaconazol, gel, 2 veces a la semana por vía tópica desde el 15/07/1994 hasta el 15/08/1994 por dermatitis seborreica. Presentó despigmentación en frente y cuero cabelludo al mes de comenzar el tratamiento, 45 días después aún no se había recuperado.*



**Junta de  
Castilla y León**

CONSEJERÍA DE SANIDAD Y BIENESTAR SOCIAL



**MINISTERIO DE  
SANIDAD Y CONSUMO**

Dirección General de  
Farmacia y Productos Sanitarios

Sistema Español de Farmacovigilancia



**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,

Isaac Martín De Diego, Manuel Ortega Gómez, Mercedes Godoy Díez, Fernando Revilla Ramos.

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 GERMINVL, S. Coop. Ltda.