

BOLETIN

DE LA
TARJETA
AMARILLA

Número dieciocho. Junio 2002. Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León

SUMARIO

1 Editorial

1.1. Medicalización y reacciones adversas.

2 Artículos

2.1. Nefazodona y hepatotoxicidad.
2.2. Síndrome de abstinencia por paroxetina.

3 Selección de Casos Notificados

3.1. Leflunomida (Arava®), metotrexato y fibrosis pulmonar.
3.2. Antagonistas del calcio y artralgas.

4 Agencia Española del Medicamento

4.1. Infliximab y tuberculosis.
4.2. Sibutramina.
4.3. Nimesulida, retirada en España.

EDITORIAL

Medicalización y reacciones adversas

El término medicalización se ha utilizado para referirse a intervenciones médicas en problemas que habitualmente no eran candidatos a ser tratados por esos procedimientos. Así por ejemplo ciertas consecuencias de la edad como la calvicie o la impotencia eran considerados hasta hace poco como fenómenos pertenecientes a un orden natural de las cosas que era aceptado y, por lo gene-

ral, no eran objeto de la atención médica; sin embargo, en la actualidad se dispone de medicamentos para tratar esos problemas. Otras consecuencias de la edad como las arrugas en la piel tampoco eran motivo de atención médica; en la actualidad, aparte de la cirugía estética, también la toxina botulínica se utiliza con el cometido de aminorar este posible problema. Ahora bien, si la conceptualización de estos problemas como enfermedades o como simple patología resulta dudosa, también resulta dudoso su abordaje farmacológico.

La medicalización puede ser además, algo más sutil. En la medida en que se pretendan extender los tratamientos médicos más allá de los contornos actuales, ensanchando así los límites de lo patológico y tratando a personas que ahora se considerarían sanas, también se podría hablar de medicalización.

De acuerdo con esta visión se produciría, por una parte, una relajación de los criterios para definir la enfermedad (disminución de cifras umbral, aparición de nuevas pruebas, etc) y por otra parte, una mayor "agresividad" en su tratamiento. El paradigma de la medicalización podría encerrarse en la frase "una píldora para cada problema". Este proceso de medicalización ha sido abordado extensamente de manera monográfica en un número reciente de la revista British Medical Journal (BMJ

2002;324, 13 Abril). Con independencia de las razones de este proceso, mediante el cual la medicina se inmiscuye en nuevos ámbitos y las personas demandan nuevas prestaciones a la medicina, el resultado final obvio sería un mayor número de personas medicadas y un mayor número de medicamentos por persona.

Queremos señalar que la eficacia real de los medicamentos en todos esos nuevos espacios que se ofrecen es, cuanto menos, dudosa y que también aquí pueden aparecer efectos no deseados que habría que tener en cuenta para valorar más adecuadamente la relación beneficio-riesgo de estas intervenciones.

Se podría añadir que además de las repercusiones sanitarias de la medicalización, como pudieran ser las reacciones adversas, las consecuencias sociales e incluso antropológicas son desconocidas.

ARTÍCULOS

Nefazodona y hepatotoxicidad

La nefazodona es un nuevo antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina que ha sido asociado con hepatotoxicidad; esta hepatotoxicidad en ocasiones ha revestido una enorme gravedad y ha dado lugar a la realiza-

ción de un trasplante o a un desenlace fatal del paciente (1-4). En una comparación llevada a cabo con los otros antidepresivos comercializados en España, se ha observado que la incidencia notificada de reacciones adversas de tipo hepático fue considerablemente mayor (5) (tabla 1), también lo fue su gravedad.

TABLA 1

Incidencia notificada de alteraciones hepáticas asociadas a distintos antidepresivos

Antidepresivo	Número de casos	Número de DDD	Incidencia notificada por 100.000 pacientes año (IC 95%)
Antiguos			
clomipramina	16	146.267.025	4,00 (2,28-6,49)
imipramina	6	76.138.490	2,88 (1,06-6,26)
maprotilina	4	102.825.732	1,42 (0,39-3,64)
amitriptilina	7	172.325.315	1,48 (0,60-3,06)
mianserina	6	69.101.597	3,17 (1,16-6,90)
trazodona	1	14.356.467	2,54 (0,06-14,18)
Nuevos			
fluvoxamina	6	60.502.795	3,62 (1,33-7,88)
venlafaxina	3	43.088.205	2,54 (0,52-7,43)
paroxetina	14	281.849.974	1,81 (0,99-3,04)
citalopram	2	50.508.598	1,45 (0,18-5,22)
fluoxetina	26	531.180.860	1,79 (1,17-2,61)
sertralina	5	142.201.020	1,28 (0,42-3,00)
nefazodona	3	3.783.355	28,96 (5,97-84,64)

En la tabla 2 se muestra una serie actualizada de casos recogidos por el Sistema Español de Farmacovigilancia (marzo 2002). No se identifica un patrón de hepatotoxicidad claro, aunque en la literatura

se ha sugerido un patrón de idiosincrasia metabólica; pero sí parece que ciertos factores pudieran favorecer la aparición: el ser mujer y los tiempos de exposición largos.

TABLA 2

Principales características de los pacientes que desarrollaron alteraciones hepáticas asociadas al uso de nefazodona

Caso	Edad/sexo	Duración del tratamiento (Días)	Bilirrubina ($\mu\text{mol/L}$)	GPT (U/L)	FA	Tipo de lesión
1	73/F	49	292.4	834	115	Hepatoceleular (zona 3)
2	38/F	195	321.5	Sin datos	Sin datos	Sin datos
3	44/F	74	21.0	116	Sin datos	Hepatoceleular
4	44/F	70	Sin datos	Sin datos	Sin datos	Colectásica
5	27/F	160	Sin datos	Sin datos	Sin datos	Sin datos

La nefazodona parece ser igualmente eficaz que el resto de los nuevos antidepresivos, pero a diferencia de los otros antidepresivos no produciría alteraciones de la sexualidad. No creemos que esta ventaja compense el elevado riesgo de toxicidad hepática.

Bibliografía

1. Aranda-Michel J, Koehler A, Bejarano PA, Poulos JE, Luxon BA, Khan CM, Ee LC, Balistreri WF, Weber

FL Jr. Nefazodone-induced liver failure: report of three cases. *Ann Intern Med.* 1999;130:285-8.

2. Schrader GD, Roberts-Thompson IC. Adverse effect of nefazodone: hepatitis. *Med J Aust* 1999;170:452.

3. Lucena MI, Andrade RJ, Gomez-Outes A, Rubio M, Cabello MR. Acute liver failure after treatment with nefazodone. *Dig Dis Sci* 1999;44: 2577-9.

4. Anónimo. Un caso notificado: Hepatitis por nefazodona. *Butlleti Groc* 1998;4:20.

5. Carvajal A, García del Pozo A, Sánchez A, Velasco A, Rueda AM, Lucena MI. Hepatotoxicity associated with the new antidepressant. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 135

Síndrome de abstinencia con paroxetina

Una de las razones que puede explicar el rápido aumento en el consumo de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en España en los últimos años (1) es su mejor perfil de reacciones adversas, por comparación con los efectos adversos producidos por los antidepresivos tricíclicos. Este balance más favorable, en lo que se refiere al riesgo, se basa sobre todo en tres motivos: una menor frecuencia de reacciones adversas de tipo cardiovascular, infe-

rior incidencia de efectos anticolinérgicos y, finalmente, a que la letalidad por sobredosis es más improbable.

Por otra parte, en las fichas técnicas con las que se han comercializado estos fármacos, las reacciones adversas atribuidas a los ISRS no suelen ser graves, siendo las más frecuentes las náuseas, la ansiedad, la cefalea, el insomnio y, con una incidencia menor, la impotencia u otros trastornos de tipo sexual. Sin embargo, y como ha ocurrido

anteriormente con otros grupos de fármacos, cuando se ha ido adquiriendo más experiencia de uso han ido apareciendo nuevas notificaciones y descripciones de efectos adversos hasta entonces desconocidos, quizá de más baja incidencia, pero potencialmente más graves, como la hepatotoxicidad o el síncope (2).

También, con el tiempo se han ido publicando estudios que permitían realizar comparaciones entre unos principios activos y otros pertenecientes al grupo de los ISRS, las cuales han hecho posible establecer algunas diferencias entre ellos.

Una de estas diferencias es la establecida por un estudio con 10.000 pacientes que comparó fluvoxamina, fluoxetina, sertralina y paroxetina, concluyendo que la paroxetina daba lugar con mayor frecuencia a alteraciones sexuales y, además los síntomas de abstinencia tras la supresión del tratamiento con paroxetina, aunque raros, eran también más frecuentes que con los otros ISRS (3).

Otros estudios también han señalado una posible mayor incidencia del síndrome de abstinencia con paroxetina, como el análisis comparativo de las tarjetas amarillas en el Reino Unido que señaló una frecuencia notificada de 0,3 casos de síntomas de abstinencia por 1.000 prescripciones con paroxetina frente a 0,03 casos con sertralina y fluoxetina (4).

Estos y otros datos similares llevaron a algunas autoridades, como el Comité de Seguridad de los Medicamentos del Reino Unido a recomendar, desde hace años, una retirada gradual del tratamiento con paroxetina.

Además, también ha ido aumentando la sospecha de que dicho síndrome de abstinencia era más grave, más frecuente y más difícil de tratar de lo que en un principio se había supuesto y, sobre todo, de lo que el fabricante había estado dispuesto a admitir.

No obstante, en febrero de este año, el laboratorio se ha visto forzado a reconocer que la paroxetina puede causar graves síntomas de abstinencia cuando es retirada, y la FDA americana, así como la International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations, han dado publici-

dad a esta advertencia, acompañada de una polémica sobre como había publicitado hasta ese momento, en la TV americana, el fabricante a este medicamento, dirigiéndose directamente a los espectadores para minimizar la importancia de dichos síntomas (5).

Esta noticia del BMJ ha dado lugar a un debate, en la sección "Rapid Responses" (6), en la que la mayoría de los especialistas que han intervenido han comunicado casos de síndrome o síntomas de abstinencia relacionados con la paroxetina, así como la dificultad de establecer una pauta de retirada que los prevenga.

En concreto, al Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León se ha comunicado el caso de una paciente a la que se le retiró la paroxetina a lo largo de un periodo prolongado de tiempo: 3 semanas con $\frac{3}{4}$ de la dosis habitual (20 mg), 3 semanas con $\frac{1}{2}$ y, finalmente, otras 3 semanas con $\frac{1}{4}$ de dicha dosis, pero que sin embargo desarrolló síntomas de abstinencia cuando el tratamiento fue suprimido totalmente, fundamentalmente alteraciones del sueño e inquietud.

Bibliografía

1. Alonso MP, de Abajo FJ, Martínez JJ, Montero D, Martín-Serrano G, Madurga M. Evolución del consumo de antidepresivos en España. Impacto de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. *Med Clin* 1997; 108 (5):161-6.
2. Anónimo. Síndrome de abstinencia de nuevos antidepresivos. *Butlletí Groc* 1998; 11 (2): 5-6.
3. Mackay FJ, Dunn NR, Wilton LV, Pearce GL, Freemantle SN, Mann RD. A Comparison of Fluvoxamine, Fluoxetine, Sertraline and Paroxetine Examined by Observation Cohort Studies. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1997; 6: 235-46.
4. Price JS, Waller PC, Wood SM, MacKay AV. A comparison of the post-marketing safety of four selective serotonin re-uptake inhibitors including the investigation of symptoms occurring on withdrawal. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:757-63.
5. Tonks A. Withdrawal from paroxetine can be severe, warns FDA. *BMJ* 2002; 324:260.
6. BMJ: www.bmj.com (Rapid Responses to: Withdrawal from paroxetine can be severe, warns FDA; de febrero a mayo 2002).

Leflunomida (Arava[®]), metotrexato y fibrosis pulmonar

La leflunomida es un agente antirreumático, modificador de la enfermedad, con propiedades antiproliferativas de los linfocitos T y B implicados en la patogénesis de la artritis reumatoide.

Este fármaco se transforma en un metabolito activo que tiene una vida media prolongada (alrededor de 8 días) por lo que la recuperación de los efectos adversos, si se dieran, puede ser prolongada en el tiempo. Pueden aparecer con su uso algunos efectos adversos de forma más frecuente que con fármacos de referencia como el metotrexato y la sulfasalazina; entre ellos se encuentran: diarrea, alopecia, hipertensión, pérdida de peso, erupciones cutáneas y leucopenia.

No son infrecuentes las infecciones respiratorias (20%), las náuseas y las cefaleas (15%), las dispepsias y las elevaciones de las enzimas hepáticas (10%). El metotrexato es un antineoplásico antimetabolito del ácido fólico que se utiliza, además de en el tratamiento de distintas neoplasias, en la artritis reumatoide, psoriasis, polimiositis, sarcoidosis, síndrome de Reiter y micosis fungoide. Sus efectos adversos suelen ser frecuentes, destacan los digestivos y los de tipo alérgico y dermatológico. A nuestro centro se ha notificado un caso de sospecha de fibrosis pulmonar asociada a leflunomida (ARAVA[®]) y metotrexato:

Paciente de 62 años diagnosticado de artritis reumatoide en tratamiento con Arava[®] 20 mg/día desde el 31/8/00 y con metotrexato 0,8 ml/semana del 7/9/99 al 16/6/01. El 1/6/01 es diagnosticado de fibrosis pulmonar, patología que persiste aunque ha presentado mejoría. El tratamiento con Arava[®] no se suspendió.

La comercialización de la leflunomida es reciente (año 2000), por lo que no abundan las notificaciones de reacciones adversas. Sin embargo, el Sistema Español de Farmacovigilancia ha recogido, además del caso que se presenta, dos notificaciones de reacciones adversas asociadas a leflunomida donde los pacientes fallecieron por insuficiencia

respiratoria, en una de ellas el paciente sufría una fibrosis pulmonar secundaria a artritis reumatoide y en la otra el paciente estaba diagnosticado de EPOC, enfisema y neumoconiosis.

El sistema australiano de farmacovigilancia recoge en una publicación del año 2001, nueve notificaciones de alteraciones respiratorias asociadas a leflunomida y en cuatro de ellas se administró conjuntamente metotrexato. Dos de estos nueve casos corresponden a neumonitis intersticial, uno a infiltrados pulmonares y otro a un síndrome de distrés respiratorio del adulto; los otros cinco casos describen la aparición de disnea.

Hay que tener en cuenta que los pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con metotrexato pueden desarrollar una enfermedad pulmonar intersticial que hay que diferenciar de aquélla que puede desarrollarse asociada a la enfermedad subyacente. Por tanto, debería valorarse la administración conjunta de estos dos medicamentos debido a la gravedad de estas reacciones adversas y a que el riesgo asociado al tratamiento combinado, sobre todo a largo plazo, es desconocido.

Antagonistas del calcio y artralgias

Los efectos adversos de los antagonistas del calcio son casi siempre de los llamados de tipo A, derivados de la vasodilatación que producen, e incluyen: hipotensión, dolores de cabeza, edema periférico, vértigo, taquicardia refleja, palpitaciones, enrojecimiento facial. También pueden producir náuseas y otras alteraciones gastrointestinales, aumento de la frecuencia en la micción, letargia, dolor ocular y depresión.

Una excesiva disminución de la presión arterial ha ocasionado en algunos pacientes isquemia cerebral o miocárdica y ceguera transitoria. En el mes de Enero recibimos en nuestro centro una notificación de sospecha de artralgia y alopecia asociadas a la toma de amlodipino (Norvás[®]):

Hombre de 68 años y 86 Kg de peso que toma Norvás[®] (amlodipino) 10 mg/24 h. del 28/10/2001 al 22/11/2001 por hipertensión arterial. El día 7/11/2001, 10 días después de empezar el tratamiento, presentó artralgia y alopecia, síntomas que desaparecieron el día 23/12/2001 tras la retirada del medicamento.

Tanto la artralgia como la alopecia están descritas, aunque de forma muy ocasional, para el nifedipino, no así para el amlodipino. Hasta el 2001 se han notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia 12 casos en los que un antago-

nista del calcio se consideraba sospechoso de producir artralgia. En 11 de estos casos la artralgia desapareció al retirar el fármaco. Respecto a la alopecia, hasta el 2001 se habían notificado 8 casos de las que se consideró único sospechoso al antagonista del calcio en uno de los casos (Adalat[®] Oros: nifedipino) y en otras dos sospechoso junto con otros medicamentos.

En uno de los casos el antagonista del calcio no se retiró y la alopecia continuó; en otros casos el cuadro remitió. En los otros 5 casos el antagonista del calcio no se consideró como sospechoso.

AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO

Infliximab y tuberculosis (1/febrero/2002)

El infliximab (Remicade[®]) es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico fabricado a partir de una línea celular recombinante cultivada por perfusión continua. Es un tratamiento eficaz para la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoide. Con fecha de 1 de febrero de 2002, el Comité Científico de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) ha dictaminado que el balance beneficio-riesgo de Remicade[®] en sus dos indicaciones autorizadas, continua siendo favorable, siempre que se respeten las nuevas condiciones de uso autorizadas; así, las nuevas condiciones de uso autorizadas con respecto a la enfermedad de Crohn son:

- Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, grave, en pacientes que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con un corticosteroide y un inmunosupresor o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichas terapias.
- Tratamiento de la enfermedad de Crohn fistulizante, en pacientes que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con tratamiento convencional (incluidos antibióticos, drenaje y terapia inmunosupresora).

Además, se ha visto un aumento del riesgo de infecciones, incluida la tuberculosis por lo que está contraindicado en pacientes con tuberculosis

activa u otras infecciones graves como sepsis, abscesos e infecciones oportunistas. Debe vigilarse estrechamente a los pacientes interrumpiendo el tratamiento en caso de aparición de una infección grave o sepsis.

Hasta enero de 2002 se han comunicado en España 23 casos de tuberculosis en pacientes tratados con Remicade[®], dos de ellos tuvieron un desenlace fatal. La incidencia de aparición de tuberculosis activa asociada a Remicade[®] en nuestro medio es de 1/100 pacientes tratados. Por ello debe recordarse que:

Antes de comenzar tratamiento con Remicade[®], todos los pacientes deben ser sometidos a una anamnesis detallada y a pruebas de detección de tuberculosis (prueba cutánea de tuberculina y radiografía de tórax). Se deberá administrar profilaxis antes de iniciar tratamiento con infliximab según la pauta de actuación que aconseja la Agencia Española del Medicamento que se puede consultar en su página web.

Otra contraindicación es: pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (grado III/IV de la NYHA). Y además se deberá tener precaución en caso de iniciar tratamiento en un paciente con insuficiencia cardíaca leve. Se recuerda que cualquier sospecha de reacción adversa debe ser comunicada al Centro Autonómico correspondiente del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Sibutramina (8/marzo/2002)

Es un fármaco indicado en el tratamiento de las formas graves de obesidad, o bien cuando el sobrepeso está asociado a otros factores de riesgo (diabetes tipo II o dislipemia), en pacientes que no han respondido previamente a un régimen apropiado de pérdida de peso. En España se autorizó su uso en abril de 2001.

Su acción se ejerce a nivel del sistema nervioso central, inhibiendo la recaptación de noradrenalina, serotonina, dopamina y produciendo de esta forma un efecto saciante del apetito. Recientemente, las autoridades sanitarias italianas han ordenado la suspensión cautelar de la comercialización de sibutramina en aquel país, tras la comunicación de casos de sospechas de reacciones adversas graves, de las cuales dos resultaron ser fatales.

- El balance beneficio-riesgo de sibutramina se sigue considerando favorable. Sin embargo, su utilización debe ajustarse estrictamente a lo dispuesto en la ficha técnica y los tratamientos deben realizarse bajo la supervisión de un médico experto en el tratamiento de la obesidad.
- Los datos recogidos hasta la fecha por el Sistema Español de Farmacovigilancia no muestran una desviación del perfil de seguridad de sibutramina respecto a lo ya conocido y descrito en la ficha técnica del producto.

Nimesulida, retirada en España (3/mayo/2002)

La nimesulida es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) e inhibidor preferente de la isoenzima COX-2, que se comercializó en España en 1996 como Antifloxil[®] y Guaxan[®]; para las indicaciones de tratamiento sintomático de la artropatía degenerativa (artrosis), tratamiento de procesos inflamatorios y dolorosos agudos de diversas etiologías, tales como postoperatorio y traumatismos musculoesqueléticos, dismenorrea primaria y como antipirético.

En 1999, a raíz de la descripción de los primeros casos de hepatotoxicidad asociados a nimesulida, se modificó la ficha técnica del producto para advertir del riesgo detectado y de la necesidad de suspender el tratamiento si las pruebas de laboratorio revelaban una alteración hepática. En marzo de este año un Estado Miembro de la Unión Europea- Finlandia- ha suspendido la comercialización de nimesulida debido a los casos graves de hepatotoxicidad comunicados hasta la fecha con el uso del producto; de forma simultánea, ha solicitado un arbitraje del Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos, donde están representados todos los Estados Miembros. Ello significa que en un futuro se dispondrá de una decisión vinculante para todo el territorio de la Unión- sobre si el balance beneficio-riesgo del medicamento justifica su permanencia en el mercado y, en su caso, en qué condiciones.

A raíz de la decisión de Finlandia, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano- órgano consultivo de la Agencia Española del Medicamento - ha reevaluado el perfil de seguridad de nimesulida. La conclusión del Comité es que el uso de nimesulida se asocia a un mayor riesgo (en términos de frecuencia y gravedad) de inducir lesiones hepáticas, en comparación con otros AINE; el mecanismo de producción de estas reacciones parece ser de tipo idiosincrásico, no ligado a la dosis, y por tanto difícilmente predecible; por otra parte, la evidencia científica disponible no muestra que nimesulida pueda ser considerado un AINE con un menor potencial de producir hemorragias y perforaciones gastrointestinales.

Basándose en todo lo anterior, el Comité ha recomendado a la Agencia que suspenda de forma temporal la autorización de comercialización de las especialidades farmacéuticas autorizadas en España que incluyen en su composición a la nimesulida, hasta que el CPMP se pronuncie al respecto.

Atendiendo a esta recomendación, la Agencia Española del Medicamento hizo efectiva con fecha de 3 de mayo, la suspensión cautelar de la comercialización de las especialidades farmacéuticas que contienen nimesulida.

III JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA

Organizadas por el Centro de Farmacovigilancia de Castilla-La Mancha, el Sistema Español de Farmacovigilancia va a celebrar en Toledo los días 25 y 26 de Octubre de 2002 las III Jornadas de Farmacovigilancia, patrocinadas por la Consejería de Sanidad de la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha y por la Agencia Española del Medicamento del Ministerio de Sanidad y Consumo. Están dirigidas a todos los profesionales sanitarios interesados por la farmacovigilancia y, en general, por el problema de las reacciones adversas a los medicamentos.

Habrà tres mesas redondas en las que se trataran los siguientes temas: Factores determinantes de las reacciones adversas a medicamentos, Fuentes de información en Farmacovigilancia y Comunicación de riesgos a la sociedad en Farmacovigilancia entre otros. Para obtener información, enviar comunicaciones e inscribirse, contactar con:

- Centro de Farmacovigilancia de Castilla-La Mancha
- Dirección General de Salud Pública y Participación
- Consejería de Sanidad
- Tfno. 925 267 211- 925 267 176

Notificación a través del teléfono

Puede hacerlo llamando al
983 263021

Notificación a través de la página WEB

Puede hacerlo conectando con la dirección
[http// www.ife.med.uva.es](http://www.ife.med.uva.es)

IMPORTANTE

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



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 y Carmen García Casas

Colaboran en este número: Francisco Gutiérrez Rubio, Pilar García Ortega, M^a Teresa Gallardo López, Javier García del Pozo, Eva Vega y José Antonio García

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: ife.med.uva.es – Internet: <http://www.ife.med.uva.es> – Depósito Legal: VA/44-90



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