

# BOLETIN

DE LA  
TARJETA  
AMARILLA

Número trece. Noviembre 1998. Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León

## SUMARIO

### 1 Editorial

La eficiencia del Sistema Español de Farmacovigilancia. A propósito del caso de la ebrotidina.

### 2 Artículos

2.1. El caso de la ebrotidina.

2.2. Hepatotoxicidad por estatinas. A propósito de la notificación de un caso de sospecha con atorvastatina.

### 3 Selección de casos notificados

3.1. Clozapina (Leponex®) y leucopenia.

3.2. Flunarizina (Flurpax®) y amenorrea.

3.3. Omeprazol (Mopral®) y fotosensibilidad.

3.4. Triflusal (Disgren®) y fotosensibilidad.

3.5. Vancomicina (Diatracin®) y Síndrome del Hombre Rojo.

### 4 Notas Informativas

Suspensión de la vacunación escolar contra la hepatitis B en Francia.

## EDITORIAL

### La eficiencia del Sistema Español de Farmacovigilancia. A propósito del caso de la ebrotidina

La eficiencia del Sistema Español de Farmacovigilancia. A propósito del caso de la ebrotidina

La existencia de sistemas de farmacovigilancia en un buen número de países ha propiciado que se detecten con cierta rapidez los problemas asociados a la utilización clínica de los medicamentos. Así por tanto, un gran número

de estos problemas que se identifican afectan a los medicamentos de reciente comercialización. Esto acaba de ocurrir en nuestro país con el caso de la ebrotidina que se describe con más detalle en uno de los artículos de este boletín. Este fármaco, de reciente comercialización, ha sido asociado con un riesgo inaceptable de producir alteraciones hepáticas y consecuentemente retirado del mercado el pasado mes de julio.

Aunque el patrón que se comenta a propósito de la ebrotidina es frecuente, queremos señalar que también pueden aparecer problemas asociados a los fármacos más antiguos, con más tiempo de permanencia en el mercado. Algunos de los anorexígenos del tipo de la fenfluramina fueron comercializados en Europa hace más de 20 años y fue en septiembre de 1997 cuando se retiraron del mercado tras la detección de valvulopatías asociados a su uso.

Los ejemplos de la ebrotidina por un lado y los anorexígenos por otro, ponen de manifiesto que los estudios previos a la comercialización, como es bien sabido, no son garantía de la seguridad de los fármacos. Tampoco lo es la llamada reválida del tiempo.

La tarea de seguir a todos los fármacos, en todos los pacientes y en todas las circunstancias sólo puede realizarse mediante los programas basados en la notificación espontánea. Si la notificación falla perderemos la posibilidad de conocer algunos de los aspectos de la seguridad de los medicamentos que difícilmente serían identificables por otros métodos. Parece pues, desde esta perspectiva, que deberíamos poner un mayor énfasis en la importancia de la recogida de datos dentro del quehacer médico o sanitario; en concreto y por lo que nos concierne, en la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas. En un estudio llevado a cabo por nuestro Centro y recientemente pu-

blicado se estimó que se notifica aproximadamente 1 de cada 1.000 casos de sospecha de reacciones adversas. Este estudio pudo realizarse gracias a la información generada a tal efecto por la red de médicos centinelas de Castilla y León. A estos médicos se les pidió que durante unos días recogieran todo aquello que a su juicio pudiera ser considerado como sospecha de reacciones adversas. Posteriormente se hizo una proyección de la muestra recogida a todos los médicos de la región y a todos los días del año para poder así comparar con las notificaciones que de manera espontánea llegaron a nuestro Centro durante el mismo año. De este modo se pudo estimar ese índice de notificación. En realidad, y a tenor de sus valores, un índice de infranotificación.

Señalábamos al comienzo el ejemplo del caso de la ebrotidina para el que el sistema se ha mostrado sensible y para el que tanto las autoridades sanitarias como el propio laboratorio han actuado con gran diligencia. Se han venido comentando durante estos años muchos otros casos. Sin embargo, las cifras de infranotificación nos deben hacer reflexionar: es probable que merezca la pena hacer un esfuerzo para mejorar la eficiencia de nuestro sistema. En ello, sin duda, ganamos todos. Especialmente si tenemos en cuenta también nuestra condición de potenciales pacientes que somos.

---

## ARTÍCULOS

### El caso de la ebrotidina

---

La ebrotidina es un nuevo antihistamínico H<sub>2</sub> con indicación en la úlcera péptica. Fue comercializado en España en diciembre de 1996 y en el momento de su retirada (27 de julio de 1998) sólo estaba introducido en el mercado farmacéutico de otros dos países: Islas Mauricio y Paraguay. En los ensayos clínicos previos a la comercialización no fueron detectados casos de daño hepático, pero tras su comercialización en abril de 1998 se generó una señal de alerta en el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) sobre su posible toxicidad hepática.

En ese momento, mayo de 1998 la información de la que se disponía era la siguiente: de las 18 notificaciones recibidas con ebrotidina, 14 eran hepatopatías, lo cual suponía una proporción de daño hepático muy superior a la de otros antihistamínicos H<sub>2</sub> utilizados como antiulcerosos (ci-

metidina y ranitidina). Otro dato reseñable era el de la gravedad del daño hepático: 10 de los casos fueron graves, con ingreso hospitalario. Además existía una descripción completa de muchos de ellos en cuanto a pruebas complementarias: en 6 casos se tenían datos de marcadores virales, determinación de anticuerpos y de ecografía abdominal, en 2 casos faltaba determinación de anticuerpos y en otros 2 sólo había marcadores virales. En los otros 4 casos restantes no constaba ninguna prueba. Por lo que se refiere a la descripción de las sospechas recibidas, la edad media de los pacientes era de 54 años (34-73), el periodo de latencia presentaba una mediana de 39 días y el tipo de lesión era mayoritariamente hepatocelular (5 casos), pero también había un caso con patrón colestásico y otro mixto, mientras que los 7 restantes no se pudieron clasificar.

Ante estos datos el 2 de julio la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos acordó una serie de medidas:

modificación de la ficha técnica para limitar el uso a tratamientos de 6 semanas –ya que el 50% de los pacientes de los casos notificados usaban el medicamento más de 6 semanas–, preparación de una carta dirigida a los médicos informándoles de la nueva redacción de la ficha técnica y modificación del protocolo de un ensayo clínico en curso sobre gastroprotección con AINE. Pero el 27 de julio los acontecimientos se precipitan, ya que el laboratorio fabricante de acuerdo con el Ministerio de Sanidad y Consumo, decidió la retirada de la ebrotidina del mercado. Conviene por tanto señalar la rapidez de actuación en este caso de las autoridades sanitarias españolas, ya que desde que se generó la alerta, en abril-mayo, hasta que se retiró del mercado pasaron menos de 90 días, así como la sensibilidad mostrada por el SEFV, que ha podido detectar un riesgo grave con un medicamento de uso exclusivo en España.

## Hepatotoxicidad por estatinas. A propósito de la notificación de un caso de sospecha con atorvastatina

Recientemente se ha notificado a nuestro Centro un caso de hepatitis en una mujer de 73 años de edad y 58,5 kg.

de peso. Esta paciente había tomado 10 mg. de atorvastatina por vía oral, durante tres meses –del 16 de marzo al 17 de junio de 1998– por una hiperlipemia (colesterol total, 319 mg./dl.; LDL, 242 mg./dl.; HDL, 63 mg./dl.; triglicéridos normales). El 9 de junio acudió a su médico debido a una epigastralgia irradiada a ambos hipocondrios, que no se alteraba con la ingesta de alimentos. No presentaba náuseas, vómitos ni ictericia. Se le solicitaron unas pruebas bioquímicas, y el 17 del mismo mes se le retiró la medicación al obtenerse los siguientes resultados: GPT, 1.333 U/l; GOT, 1.626 U/l; GGT, 427 U/l y fosfatasa alcalina, 890 U/l. Un mes después de retirar el medicamento la paciente presentaba una buena evolución.

Esta probable hepatitis por atorvastatina presentó un patrón colestásico, pues la fosfatasa alcalina se elevó más de dos veces por encima de sus valores normales (35-150 U/l)– y la razón entre las cifras de SGPT y fosfatasa alcalina fue menor o igual a 2.

Aunque se considera que la hepatitis franca por estatinas es rara, cuando ésta aparece suele presentar un patrón colestásico(1). Respecto a si existen diferencias entre las distintas estatinas, hay que recordar que en España están comercializadas cinco: lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina y atorvastatina; pero la mayoría de los datos disponibles se refieren a las más antiguas, lovastatina y

**TABLA I**

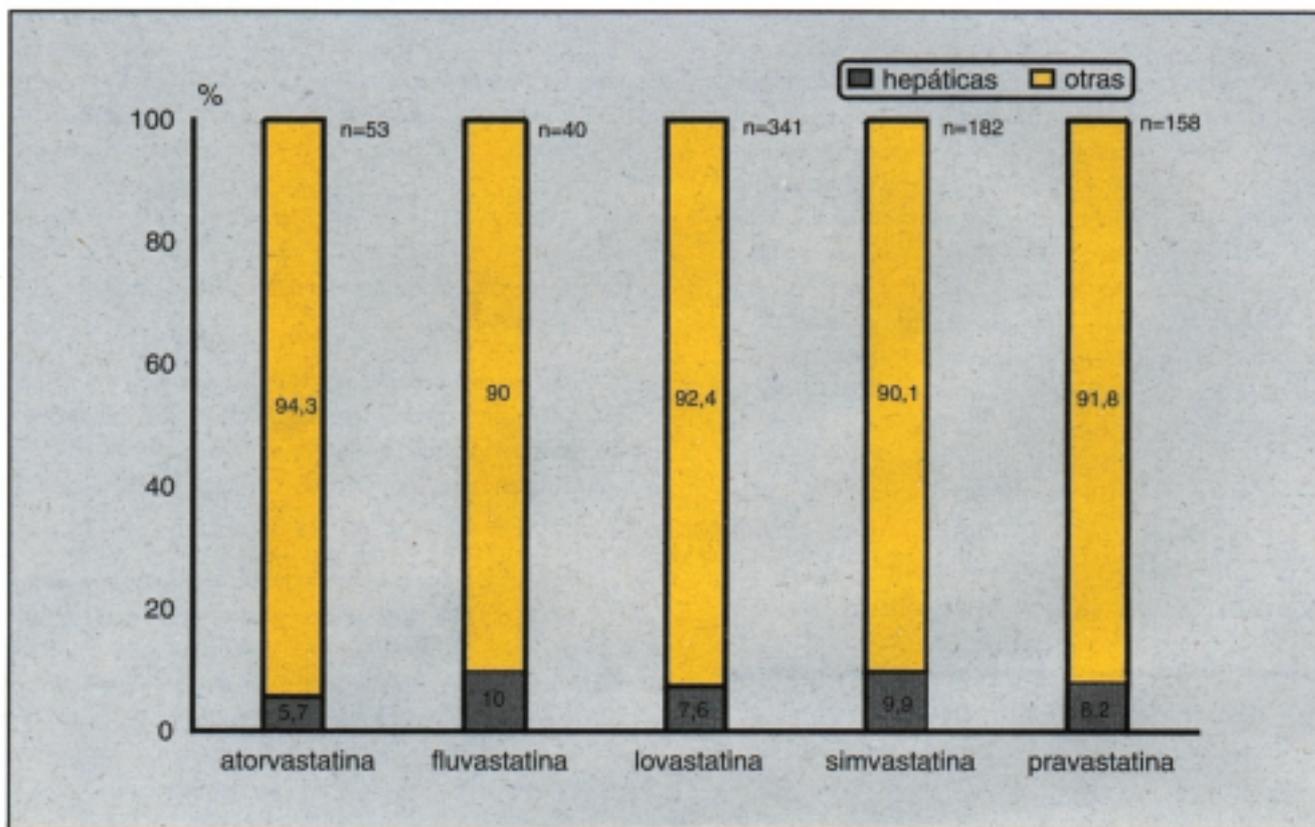
### Principales características de los casos de sospechas de reacciones hepáticas graves o mortales asociados a estatinas

EDAD/ SEXO	FÁRMACOS SOSPECHOSOS (DÍAS)*	TIEMPO DE INDUCCIÓN	REACCIONES	DURACIÓN (DÍAS)	DESENLACE
52/M	fluvastatina	63 - 91	hepatitis	143	mortal
65/F	lovastatina	20 - 49	rabdomiolisis, insuficiencia renal aguda, anuria, lesión hepatocelular	44 44 44 44	grave
71/F	simvastatina, alopurinol, fluoxetina	18	hepatitis, muerte	30	mortal
63/M	pravastatina	33	hepatitis	–	grave

\* A veces no es conocido con exactitud y en esos casos se ha considerado un intervalo.

FIGURA 1

Distribución de las reacciones hepáticas según el tipo de estatinas



simvastatina. Hasta ahora los estudios más fiables son el EXCEL y el 4S. Los resultados del EXCEL, con 8.245 pacientes que fueron tratados con lovastatina durante 48 semanas, se publicaron en 1991(2). La reacción adversa más frecuente fue la elevación leve de la CPK (creatin fosfoquinasa) que apareció en un 5-10%. Se administraron dos dosis, de 20 mg/día y una dosis máxima de 80 mg/día: con la primera sólo el 0,1% de los sujetos presentaron alteraciones hepáticas –similar a placebo–, mientras que con la segunda aparecieron en un 1,5% de los pacientes. En el Estudio Escandinavo 4S, cuyos resultados fueron publicados en 1994(3), 2.222 pacientes fueron tratados con simvastatina durante 5 años. Entre los tratados, sólo el 6% dejó la medicación por la aparición de algún efecto adverso, siendo el más frecuente el aumento de las cifras de CPK. Las alteraciones hepáticas fueron escasas y, en general, se trató de elevaciones de las transaminasas.

**Datos del Sistema Español de Farmacovigilancia**

Hasta el día 5 de octubre de 1998 la información contenida en FEDRA, la base de datos del Sistema Español de

Farmacovigilancia, era la siguiente: para el conjunto de las 5 estatinas se han recogido 64 sospechas de alteraciones hepáticas sobre un total de 774 notificaciones (8,3%). De las alteraciones hepáticas notificadas (ver Figura para la distribución), el 35,9% fueron consideradas como moderadas, el 3,1% como graves y el 3,1% resultaron mortales. En la Tabla se recoge información más detallada de las notificaciones graves y mortales.

Si consideramos el perfil de gravedad de las alteraciones hepáticas notificadas para cada estatina en particular, por lo que se refiere a la gravedad, en tres de ellas –las más consumidas hasta el momento en España– dicho perfil fue muy similar: para la lovastatina, de un total de 26 notificaciones, el 38,5% fueron moderadas y el 3,8% graves; para la simvastatina, de un total de 18, el 27,8% moderadas y el 5,6% graves o mortales y, finalmente, para pravastatina, de un total de 13, fueron moderadas el 30,8% y graves el 7,7%. Las otras dos, presentaron un perfil de gravedad algo diferente: fluvastatina, ya que de un total de tan solo 4, fueron moderadas el 50%, y graves y mortales el 25%; y atorvastatina, pues de un total 3, fueron graves el 66,7%. Lógicamente este dato debe ser interpretado con suma cautela, da-

do el escaso número de notificaciones recogidas hasta el momento para estas dos estatinas.

Por lo que se refiere a la atorvastatina, según la información suministrada en España por los fabricantes, y con los datos de la ficha técnica obtenidos a través de los ensayos clínicos previos a la comercialización, raramente aparece ictericia colestásica, afectando a menos del 1% de los tratados(4). En un estudio reciente(5), en el que 78 pacientes fueron tratados con atorvastatina durante 6 semanas, 15 pacientes presentaron aumento de enzimas hepáticas, en un porcentaje similar, según los autores al de otras estatinas. Tan sólo en un paciente el aumento fue de 3 a 4 veces lo normal.

Por otra parte, en una revisión, llevada a cabo por el laboratorio y publicada recientemente(6), que incluye datos de 21 ensayos clínicos completados y otros 23 en curso, con 4.271 pacientes tratados con atorvastatina frente a 742 tratados con simvastatina, lovastatina o pravastatina, los autores concluyen que la atorvastatina tuvo un perfil de efectos adversos similar al de las otras estatinas y que las elevaciones persistentes superiores a 3 veces los límites normales aparecieron sólo en el 0,7% de los tratados. Por tanto, los datos disponibles parecen confirmar por el momento que la atorvastatina tiene un riesgo similar al de otras estatinas, si bien hay que tener en cuenta el poco tiempo que lleva utilizándose en terapéutica. En este sentido, re-

cientemente se ha comunicado el primer caso de necrosis epidérmica tóxica por atorvastatina(7), habiendo sido también asociada con aplasia medular(8).

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Aursnes I. Drug affecting lipid metabolism. En: Dukes MNG (ed.). *Meyler's Side Effects of Drugs*. Thirteenth Edition. Elsevier 1996; 1.327.
- (2) Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, Dujovne C, Downton M, Franklin FA, Gould AL, Hesney M, Higgins J, Hurley DP, Langendorfer A, Nash DT, Pool JL, Scnaper H. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) Study Results. *Arch Intern Med* 1991; 151: 43-9.
- (3) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1.383-9.
- (4) Catálogo de especialidades farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos 1998; 497.
- (5) Nawrocki JW, Weiss SR, Davidson MH, Sprecher DL, Schwartz SL, Lupien PJ, Jones PH, Haber HE, Black DM. Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arterioscl Thromb Vas* 1995; 15: 678-82.
- (6) Black DM, Bakker-Arkema RG, Nawrocki JW. An overview of the clinical safety profile of atorvastatin (Lipitor), a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arch Intern Med* 1998; 158: 577-84.
- (7) Pfeiffer CM, Kazenoff S, Rothberg HD. Toxic epidermal necrolysis from atorvastatin. *JAMA* 1998; 279: 1.613-4.
- (8) Communiqué. *Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter* 1998; 8.

## SELECCIÓN DE CASOS NOTIFICADOS

### Clozapina (Leponex<sup>®</sup>) y leucopenia

La clozapina es un antipsicótico que actúa bloqueando los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> y los serotoninérgicos 5HT<sub>2</sub>. Está indicada exclusivamente en los casos de esquizofrenia resistente al tratamiento convencional o en los cuadros extrapiramidales severos que esté contraindicado otro tratamiento. Es un medicamento de uso restringido que sólo puede ser prescrito por un especialista. Es obligatoria la realización de recuentos leucocitario periódicos para detectar de forma precoz los casos de alteraciones hematológicas. El porcentaje de casos de esquizofrenia que no responden a los antipsicóticos tradicionales es del orden del 20%. A esto hay que añadir otro 20-30% de pacientes que tienen recurrencias después de haber respondido inicial-

mente. Con clozapina mejoran un 20-30% de los cuadros resistentes.

Aunque la frecuencia de algunos efectos adversos habituales de los antipsicóticos, trastornos extrapiramidales e hiperprolactinemia, es mínima, alrededor de un 8% de los pacientes tratados con clozapina abandonan el tratamiento por la aparición de reacciones adversas. Entre las más comunes cabe destacar, la sedación, la hipotensión ortostática y la sialorrea y, entre las más graves, las convulsiones y la agranulocitosis. Esta última puede ser mortal si no se diagnostica precozmente y su frecuencia de aparición es unas 10 veces mayor que la de los antipsicóticos clásicos. Aunque la granulocitopenia puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento, el 80% de los casos aparece en las primeras 18 semanas.

En nuestro Centro se ha recibido la notificación de un caso de leucopenia que se sospecha puede estar asociado al tratamiento con clozapina:

*Mujer de 23 años de edad y 75 kg. de peso, tratada con Leponex<sup>®</sup> 300 mg/día (clozapina), por vía oral, desde el 18/9/1996 hasta el 3/6/1997 y con Plenur<sup>®</sup> 800 mg/día (sales de litio), por vía oral, desde el día 18/9/1996 hasta el 22/4/1997, por una esquizofrenia paranoide. Se le detectó una leucopenia el día 3/6/1997 por lo que se retiró la clozapina y se inició tratamiento con olanzapina (Zyprexa<sup>®</sup>) 15 mg/día.*

La clozapina se registró, en España, en 1975. Este mismo año se detectaron en Finlandia 16 casos de agranulocitosis asociados a su administración, 8 con resultado de muerte. En junio de 1988 la clozapina se retiró del mercado español por iniciativa de la compañía responsable de su comercialización. La clozapina se volvió a comercializar en 1993. Las condiciones de la comercialización quedaron establecidas con las limitaciones siguientes: la prescripción la harían los psiquiatras exclusivamente; la única indicación autorizada sería el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes que no responden o no toleran adecuadamente el tratamiento con antipsicóticos clásicos y se establecería un «Programa de seguimiento». Los objetivos del Programa son: a) facilitar y controlar el cumplimiento de la correcta utilización de la clozapina. La utilización de clozapina para indicaciones distintas de las descritas quedará sujeta a la normativa sobre uso compasivo de los medicamentos; b) la realización de controles leucocitarios semanales durante las primeras 18 semanas y posteriormente mensuales a lo largo de todo el tratamiento; c) evaluar el impacto epidemiológico del uso de clozapina en España, características de la población expuesta y de los tratamientos, incidencia de reacciones adversas graves, etc.

## **F**lunarizina (Flurpax<sup>®</sup>) y amenorrea

La flunarizina es el derivado difluorado de la cinarizina, una piperazina que posee propiedades antihistamínicas. A esta acción se suma su capacidad para bloquear la entrada de Ca<sup>2+</sup> al interior celular, si bien parece hacerlo por mecanismos algo diferentes de las dihidropiridinas. Actúa a nivel de la musculatura lisa vascular lo que produce una vasodilatación arteriolar y una reducción de la resistencia periférica. Indicado en el tratamiento de las náuseas, vómitos y el vértigo en la enfermedad de Ménière y otros trastornos del laberinto, así como en la profilaxis de la migraña y cinetosis.

Las reacciones adversas que se recogen con más frecuencia son somnolencia, cefalea, sequedad de boca y molestias gastrointestinales. También se ha descrito depresión y sintomatología extrapiramidal: parkinsonismo, diskinesia, acatisia y temblor.

A nuestro Centro se ha notificado un caso de amenorrea que se sospecha puede haber sido producida por la flunarizina:

*Mujer de 29 años de edad y 94 kg. de peso, tratada con Flurpax<sup>®</sup> 10 mg/día, por vía oral, desde el 3/2/1997 al 26/5/1997, por una migraña. A partir de febrero de 1997 sufre una amenorrea de la que se recupera al retirar la flunarizina. La menstruación reaparece con un aumento del flujo menstrual o hipermenorrea.*

La amenorrea no se ha encontrado recogida entre las reacciones adversas descritas para la flunarizina. Su analogía estructural con algunas fenotiazinas, para las que sí se ha descrito esta reacción, pudiera explicar este tipo de reacciones producidas por un bloqueo de receptores dopaminérgicos a nivel hipofisario que daría lugar a un aumento de la secreción de prolactina con la consiguiente amenorrea.

## **O**meprazol (Mopral<sup>®</sup>) y fotosensibilidad

El omeprazol es un inhibidor de la secreción ácida gástrica que actúa inhibiendo en forma no competitiva la H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATP-asa o «bomba de protones». Es un benzimidazol sustituido cuya naturaleza lipofílica le facilita su paso rápido desde la sangre al canaliculo secretor de la célula parietal donde, por ser una base débil y encontrarse en un medio ácido, se protoniza.

Las reacciones de fotosensibilidad de origen medicamentoso pueden ser fototóxicas o fotoalérgicas. La fototoxicidad es una reacción no inmunitaria, dosis dependiente, de manera que se produce un incremento del riesgo si se ingieren dosis elevadas de tetraciclinas, sulfamidas, furosemida o ácido nalidíxico cuando la exposición a la luz solar es máxima.

En nuestro Centro se ha recibido una notificación en que se considera al omeprazol sospechoso de haber producido fotosensibilidad:

*Mujer de 69 años de edad y 65 kilogramos de peso tratada con Mopral<sup>®</sup> 40 mg/día (omeprazol), por vía oral, desde el 25/3/1997 al 6/4/1997, por una úlcera duodenal. Presentó una reacción fotoalérgica en la cara, frente, cuello y dorso de las manos, desde el 6/4/1997 al 7/5/1997.*

Aunque en la literatura se han descrito reacciones en piel tipo angioedema, urticaria y otras más graves como eritema multiforme y necrólisis epidérmica tóxica, no hemos encontrado reacciones de fotosensibilidad recogidas para el omeprazol.

## **Triflusal (Disgren®) y fotosensibilidad**

El triflusal es un derivado trifluorado del ácido acetilsalicílico que posee menor actividad antiinflamatoria y analgésica que este. Tiene actividad antiagregante, inhibe la COX plaquetaria, pero no parece que afecte la prostaglandín-sintetasa de la pared vascular. Está indicado en la profilaxis de la trombosis coronaria y cerebral, infarto y reinfarto de miocardio, tromboembolismo cerebral y ataques isquémicos transitorios.

Entre los efectos adversos descritos para el triflusal están los digestivos: hiperacidez gástrica, flatulencia, alteraciones del gusto, náuseas, diarrea, anorexia, úlcera gástrica y duodenal y la hemorragia gastrointestinal. Otros efectos descritos son cefalea, sofocos, mareos, erupciones exantemáticas y prurito.

Entre los fármacos que se asocian con más frecuencia a fotosensibilidad están las sulfamidas, sobre todo el clotrimoxazol, las tetraciclinas, sobre todo la demeclociclina, la amiodarona, clorpromacina, el ácido nalidíxico, las tiacidas y los psoralenos. Con menos frecuencia la ampicilina, cimetidina, furosemida, metildopa, carbamacepina, clorpropamida, el diazepam, los antiinflamatorios no esteroideos, anticonceptivos orales y bloqueantes  $\beta$  producen fotosensibilidad.

A nuestro Centro se ha notificado un caso de fotosensibilidad que se sospecha puede haber sido producido por el triflusal:

*Mujer de 72 años de edad y 60 kilogramos de peso tratada con Disgrén® 600 mg/día, por vía oral, desde el 21/12/1996 al 23/5/1997, por una insuficiencia vascular. Presentó lesiones eritematosas y pruriginosas en zonas expuestas a la luz solar, cara, manos y piernas, desde el inicio del tratamiento hasta su retirada.*

El triflusal es un medicamento de investigación española y comercializado únicamente en nuestro país con tres presentaciones. Su indicación es como antiagregante plaquetario. Sin embargo, su precio es 10 veces superior al de las presentaciones del ácido acetilsalicílico para esta indicación. Por otro lado, los pacientes a los que se administra son pacientes con una patología crónica, que lo han de to-

mar de forma continuada. No existen estudios que demuestren su eficacia frente a la aspirina.

## **Vancomicina (Diatracín®) y Síndrome del Hombre Rojo**

La vancomicina es un antibiótico de estructura glicopeptídica que se comporta como bactericida, excepto contra estreptococos. Su espectro bacteriano incluye bacterias Gram +, incluidos estafilococos resistentes a meticilina.

Una de las reacciones más características es la conocida como «Síndrome del Hombre Rojo» o «Cuello Rojo», que se caracteriza por prurito, rubefacción y eritema de la cabeza y de la parte superior del tronco. Esta reacción anafilactoide suele aparecer después de la administración de la primera dosis y depende de esta y de la velocidad de infusión. Se debe a la liberación de histamina inducida por la vancomicina. Esta reacción es habitualmente leve en adultos que reciben 1 g. en 60 minutos y disminuye al repetir la dosis. La prolongación del tiempo de infusión o la administración de antagonistas del receptor  $H_1$  suelen ser eficaces para evitar esta reacción o reducir su gravedad.

En nuestro Centro se han recibido dos notificaciones en que se considera a la vancomicina sospechosa de haber producido el Síndrome del Hombre Rojo:

*Niño de 3 años de edad y 15 kg. de peso que le administran Diatracín®, 300 mg. en 1 hora de infusión, el día 20/2/1997, por una infección del catéter. Además estaba en tratamiento con Tienam® IV (imipenem), 675 mg/día, desde el día 20/2/1997, por dicha infección, Neupogen® IV (filgrastim), desde el día 19/2/1997 y Diflucan® IV (fluconazol), desde el 12/2/1997 por una leucemia. Le apareció prurito y eritema con predominio facial al finalizar la infusión con Diatracín®. Necesitó tratamiento con Polaramine®. Se siguió administrando, previo tratamiento con Polaramine®, y pasando la infusión más lenta, en 1,5-2 h., sin presentarse de nuevo la reacción.*

*Niña de 4 años de edad y 17 kg. de peso en tratamiento con Diatracín®, 340 mg./IV, el día 5/4/1997, por una septicemia estafilocócica. También se le administraba Meronem® (meropenem) 350 mg./IV, desde el día 4/4/1997. A la hora y cuarto de poner la infusión le apareció el Síndrome del Hombre Rojo. Se le administró Polaramine® y se sustituyó el Diatracín® por la teicoplanina, 170 mg/día.*

## Suspensión de la vacunación escolar contra la hepatitis B en Francia

El día 1 de octubre de 1998, el Ministerio de Sanidad Francés anunció la suspensión de la vacunación frente a la hepatitis B (HB) de los adolescentes en los colegios franceses, continuando con la vacunación de los recién-nacidos y adultos de alto riesgo. El motivo fue la posible asociación entre la vacunación frente a la hepatitis B y la aparición o exacerbación de enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple (EM).

La vacuna HB está disponible desde 1982 y se estima que se han administrado más de mil millones de dosis. Esta vacuna se considera como una de las más eficaces y menos reactógenas; tiene aproximadamente un 95% de eficacia en la prevención del desarrollo del estado de portador crónico del virus de la HB. La vacuna HB es la primera vacuna frente a una de las neoplasias más importantes en humanos, tal es el caso de los portadores crónicos del virus que tienen un elevado riesgo de fallecimiento por cirrosis y cáncer de hígado.

En la actualidad, más de 2.000 millones de personas tienen evidencia serológica de una infección por el virus de la hepatitis B, en el pasado o en la actualidad y, hay más de 350 millones de portadores crónicos del virus de la hepatitis B con elevado riesgo de muerte por cirrosis o cáncer hepático, enfermedad que mata casi un millón de per-

sonas cada año. La supresión de la vacunación puede ocasionar un aumento en el número de estos casos.

La Asamblea Mundial de la salud recomendó a todos los países, en 1992, que incorporasen la vacuna frente a la hepatitis B dentro de sus programas rutinarios de vacunación. Hasta la fecha, 100 países han incluido la vacuna HB en sus programas nacionales de inmunización, y muchos países industrializados han iniciado campañas de vacunación en adolescentes.

Los datos que existen hasta la fecha no permiten concluir que haya un riesgo entre la vacunación frente a hepatitis B y la aparición de una enfermedad desmielinizante. No se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la vacuna HB y la esclerosis múltiple en los limitados estudios realizados hasta ahora. Por otro lado, la distribución, por edad y sexo, de los casos de esclerosis múltiple notificados, a través de los sistemas de notificación voluntaria, coinciden con la distribución por edad y sexo de los casos de esclerosis múltiple registrados antes de utilizarse la vacuna HB y, por tanto, no hay ninguna correlación con la administración de la misma.

Basándose en los datos disponibles en la actualidad sobre la posible asociación entre la vacunación HB y las enfermedades desmielinizantes del Sistema Nervioso Central y teniendo en cuenta los beneficios demostrados de la vacuna, la OMS recomienda a todos los países que establezcan la inmunización universal de niños y/o adolescentes y continúen vacunando a los adultos con riesgo aumentado de infección por virus HB.



### BOLETIN

Consejo de Redacción: Alfonso Carvajal García-Pando, Luis H. Martín Arias, Ana Sánchez Sánchez, Ana Álvarez Requejo.  
Colaboran en este número: Esther Salgueiro Vázquez, Ana M.ª Rueda, Isabel Álvarez Fernández.

Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León. Instituto de Farmacoepidemiología. Avda. Ramón y Cajal, s/n. 47005 Valladolid  
Tfno.: 983 263 021-Fax: 983 423 022 • e-mail: ife@ife.med.uva.es • Internet: <http://www.ife.med.uva.es>



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

Depósito Legal: VA/44-90