

BOLETIN

DE LA
TARJETA
AMARILLA

Número once. Julio 1996. Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León

SUMARIO

1 Editorial

Estudios epidemiológicos y valoración del riesgo de los medicamentos

2 Artículos

- 2.1. Nifedipina y riesgo de infarto de miocardio
- 2.2. Fotosensibilidad producida por medicamentos

3 Notas Informativas

- 3.1. Alopurinol (Zyloric®) e impotencia
- 3.2. Farnatint 5N®, disnea y edema facial
- 3.3. Lansoprazol (Opiren®) y hepatitis
- 3.4. Levobunolol (Betagán®) y disnea
- 3.5. Simvastatina (Colemin®) e insomnio

EDITORIAL

Estudios epidemiológicos y valoración del riesgo de los medicamentos

Generalmente, y tanto para los nuevos fármacos que salen al mercado como para los que ya hace tiempo que están comercializados, los problemas relacionados con su seguridad, especialmente las reacciones adversas, se identifican a través de observaciones clínicas individuales –tarjeta amarilla, por ejemplo–. Mediante estas observaciones se generan señales que habrá que seguir y confirmar en su caso. Este

podría ser considerado como un procedimiento rápido de detección de esos problemas relacionados con los medicamentos.

Frente a estos procedimientos rápidos, los estudios específicos resultarían más lentos, al menos por lo que se refiere a la divulgación de sus resultados, que sería la culminación de un proceso que comenzó con la sospecha de una posible asociación, continuó con el diseño y la realiza-

ción efectiva del estudio y terminó con la revisión, aceptación y publicación del estudio –un largo recorrido, por tanto–. Por lo común, los estudios se refieren a fármacos que ya están comercializados hace tiempo y tratan de confirmar alguna sospecha que se ha generado a través de su utilización a lo largo de los años. Es pues, una recapitulación o una recapitación sobre un fármaco en un momento en el que probablemente goza de un importante papel en Terapéutica.

Se hacen aquí estos comentarios a propósito de varios estudios que se han publicado durante finales de 1995 y 1996 en los que se valoran riesgos que ya habían sido descritos pero cuya magnitud se desconocía. Un artículo publicado en JAMA comparó la información sobre los estudios de carcinogénesis en animales que consta en el formulario americano (PDR) para los fármacos antihipertensivos y los hipolipemiantes y arrojó algunas dudas al respecto sobre estos últimos. Asimismo, se publicaron tres estudios sobre el riesgo de tromboembolismo asociado a los anticonceptivos orales que apuntaban y establecían un valor de este riesgo doble para los anticonceptivos que tenían en su composición progestágenos de tercera generación. Por último, un metanálisis, un estudio de casos y controles y un estudio de cohortes señalaban que la nifedipina de acción corta se asociaba con un mayor riesgo de muerte.

El impacto de estos trabajos ha sido desigual. En muchos países los estudios sobre los anticonceptivos han sido discutidos y las autoridades sanitarias se han hecho eco de estas discusiones. Finalmente, los posibles sesgos que se atribuían a los estudios y el convencimiento de que los beneficios superaban con creces la magnitud de los riesgos que se describían ha hecho que en muy pocos países se adopten medidas reguladoras al respecto. No ha ocurrido lo mismo con la nifedipina de acción corta, la existencia de otras alternativas

terapéuticas con demostrada efectividad a largo plazo ha hecho que se restrinja su uso en varias de las indicaciones para las que se proponía. En este mismo Boletín se incluye un artículo que presenta con más detalle todo lo concerniente a este problema.

Quizás, unos de los aspectos más satisfactorios de todo esto es saber que los estudios sobre seguridad no son meros ejercicios académicos, sino que tienen un impacto real en la actitud sobre los medicamentos. Y no sólo debido a aquellos aspectos más tangibles como pueden ser la retirada o modificación de su utilización, sino también en lo que se refiere a aquellos otros menos perceptibles y afectan al estado de opinión que su publicación y posterior discusión conllevan y que contribuyen sin duda a un uso más prudente de los fármacos.

Sería deseable contar con un sistema que aunase la rapidez de la identificación clínica (tarjeta amarilla) y el poder estadístico de los grandes estudios epidemiológicos. Esto sólo se puede conseguir mediante la utilización de grandes bases de datos en las que se recoja la historia clínica de los pacientes. Una propuesta que a nadie le resulta de ciencia-ficción, puesto que ya existen en distintos países. Un ejemplo lo constituye la base de datos VAMP (privada en sus orígenes) que se refiere a la atención primaria en el Reino Unido y de la que recientemente se han hecho cargo las autoridades sanitarias de aquel país. Otro ejemplo notable es el que representa la base de datos de la provincia de Saskatchewan en Canadá donde constan las historias clínicas que se han abierto a los más de un millón de habitantes que viven allí. El coste de la puesta en marcha y mantenimiento de estas bases de datos sin duda se vería compensado por el enorme beneficio que representaría su utilización diaria y su explotación eventual ante problemas concretos.

ESTUDIO SOBRE EL TRATAMIENTO DEL DOLOR EN EL CÓLICO NEFRÍTICO

Le recordamos que ya se ha puesto en marcha el estudio sobre tratamiento del dolor en el cólico nefrítico, por lo cual

SOLICITAMOS nuevamente su colaboración.

Envíe el cuestionario cumplimentado de los casos que atienda.

Si necesita más cuestionarios, SOLICÍTELOS.

Tfno.: (983) 26 30 21

Muchas gracias

Nifedipina y riesgo de infarto de miocardio

Aunque los antagonistas del calcio se han empleado durante más de 20 años, hasta la fecha –al contrario que para diuréticos y betabloqueantes– no existe ningún ensayo clínico a gran escala que haya demostrado la eficacia de estos fármacos en la reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular a largo plazo. El riesgo de infarto de miocardio asociado a su uso ya se había sospechado en algunos estudios realizados en los últimos diez años^{1,2}, sin embargo, en 1995 aparecieron tres trabajos con distinto diseño –un estudio de casos y controles³, un metanálisis⁴ y un estudio de cohortes⁵– en los que de forma clara se pone de manifiesto este riesgo.

Lo que suscitó la alerta y posteriormente la polémica fue un estudio de casos y controles en el que se compararon 623 pacientes que sufrieron un infarto de miocardio con 2032 controles, todos ellos –casos y controles– hipertensos y con tratamiento farmacológico³. El riesgo de sufrir un infarto de miocardio fue un 60% mayor en el grupo de pacientes tratados con antagonistas del calcio (verapamilo, diltiazem o nifedipina) que en los pacientes tratados con diuréticos o betabloqueantes. El incremento del riesgo fue dosis-dependiente para los pacientes tratados con antagonistas del calcio. Los valores para los riesgos relativos ajustados fueron: 1,13 (IC 95%: 0,75-1,71) para las dosis bajas, 1,42 (0,97-2,07) para las medias y 1,72 (1,20-2,75) para las dosis altas. Sin embargo, al evaluar el riesgo de infarto de miocardio con los betabloqueantes el riesgo disminuía al incrementar la dosis: 0,88 (0,62-1,25) y 0,70 (0,47-1,14) para las dosis medias y altas respectivamente.

En un metanálisis⁴ de 16 ensayos clínicos de prevención secundaria con nifedipina frente a placebo, sobre un total de 8350 pacientes con infarto de miocardio (12 ensayos), angina inestable (3 ensayos) o angina estable (1 ensayo) con dosis de nifedipina de acción corta de entre 30 y 120 mg/día, se estimó que el riesgo de mortalidad frente a placebo era de 1,16 (IC 95%: 1,01-1,33). Este riesgo también fue dosis-dependiente: para dosis de 30 a 50 mg/día el riesgo fue de 1,06 (0,89-1,27), para 60 mg/día de 1,18 (0,93-1,50) y para 80 mg de 2,83 (1,35-5,93). Los autores proponen distintas explicaciones para este riesgo, como su efecto proisquémico, efecto inotrópico negativo, hipotensor o el posible efecto arritmogénico y concluyen que el uso de dosis moderadas y altas de nifedipina de acción corta en pacientes con enfermedad coronaria provoca un aumento de mortalidad.

Un tercer estudio de cohortes prospectivo publicado en noviembre de 1995 confirmaba estos resultados⁵. En él se evalúa la mortalidad por cualquier causa en 906 pacientes que reciben betabloqueantes (515), verapamilo (77), diltiazem (92), nifedipina de acción corta (74) o IECA (148) para tratar su hipertensión. El estudio abarcó un periodo de

seguimiento de 3.538 personas año. Al comparar los tratados con nifedipina de acción corta frente a los tratados con betabloqueantes, se observó un incremento del riesgo de mortalidad por cualquier causa (RR ajustado = 1,7; IC 95%: 1,1-2,7) o por enfermedad cardíaca (RR ajustado = 1,9; IC 95%: 0,8-4,3). El riesgo de incidentes no fatales fue también mayor en el grupo de la nifedipina: insuficiencia cardíaca congestiva (RR ajustado = 3,5; IC 95%: 1,7-7,4), enfermedad coronaria (3,5; 1,6-7,8) e infarto de miocardio (5,6; 1,8-17,5). Al incrementar las dosis de nifedipina, también aumentó la mortalidad: los riesgos relativos para dosis ≤ 20 mg/día y >20 mg/día fueron de 1,4 (0,5-4,4) y 3,1 (1,7-5,8), respectivamente. No hubo diferencias entre los betabloqueantes y verapamilo o IECA, sin embargo hubo una tendencia no significativa hacia un aumento del riesgo de mortalidad con el diltiazem (1,3; 0,8-2,1).

Estos estudios han provocado una gran controversia sobre el uso de los antagonistas del calcio. Algunos autores^{6,7} han criticado los métodos empleados y el hecho de que sólo estén incluidos en estos estudios dihidropiridinas de acción corta. Los resultados preliminares de dos grandes ensayos que evalúan los efectos de los antagonistas del calcio –el Multicentre Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS) y el Evaluation Group of Long-term Antihypertensive Treatment (GLANT)– también arrojan dudas sobre la seguridad de estos fármacos⁸. En contra, otros estudios sin publicar parecen no confirmar estos datos: un estudio de casos y controles del Dr. H. Jick no encuentra un riesgo tan alto, y el ensayo clínico STONE (Shanghai Trial Of Nifedipine in the Elderly) muestra una reducción en los acontecimientos cardiovasculares en pacientes tratados con nifedipina⁹. El ensayo clínico ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) que comenzó en febrero de 1994 y acabará en el año 2002 que incluye 40.000 pacientes con hipertensión en el que se comparan diuréticos, antagonistas del calcio, IECA y alfa-adrenérgicos probablemente permitirá obtener datos más concluyentes⁹.

Recomendaciones

En los EE.UU., la FDA⁹ ha desaconsejado recientemente el uso de la nifedipina de acción corta para el tratamiento de la hipertensión o angina inestable, sin embargo no hace ninguna recomendación sobre el uso de nifedipina de liberación prolongada o de otras dihidropiridinas. Aconsejan utilizar betabloqueantes o diuréticos como tratamiento de primera línea de la hipertensión, y utilizar antagonistas del calcio sólo cuando los anteriores estén contraindicados.

El 15 de abril de 1996 la Agencia Europea del Medicamento restringió el problema de los antagonistas del calcio a la nifedipina de acción corta, llegando a las siguientes conclusiones en relación con su uso¹⁰:

Indicaciones

1. Enfermedad isquémica coronaria:

- En angina inestable está contraindicada la nifedipina de acción corta.
- En angina de Prinzmetal se mantiene la indicación.
- En profilaxis de angina estable se mantiene la indicación con una advertencia especial en la ficha técnica.

2. Hipertensión:

Hipertensión esencial. Se mantiene la indicación con una advertencia especial en la ficha técnica.

Posología

Se acuerda una dosis máxima para todas las indicaciones de 60 mg diarios.

Contraindicaciones

La nifedipina de acción corta está contraindicada en angina inestable y después de un infarto de miocardio reciente (menos de un mes).

Advertencias especiales

1. Enfermedad isquémica coronaria

Existe preocupación respecto a un aumento de mortalidad y morbilidad en el tratamiento de enfermedades isquémicas coronarias, especialmente a altas dosis. El tratamiento con nifedipina de acción corta puede exacerbar la angina de pecho.

No existen evidencias de que la nifedipina de acción corta sea beneficiosa en la prevención secundaria del infarto de miocardio.

2. Hipertensión

El tratamiento con nifedipina de acción corta puede inducir una caída brusca de presión arterial así como taquicardia que puede resultar perjudicial para el paciente.

En resumen, los resultados de tres estudios epidemiológicos importantes sugieren que el uso de nifedipina de acción corta en pacientes hipertensos aumenta el riesgo de infarto de miocardio, sobre todo a dosis altas. Debido a que no existen ensayos clínicos que demuestren la eficacia de estos fármacos en la reducción de mortalidad cardiovascular, parece aconsejable el utilizar diuréticos o betabloqueantes (los únicos que han demostrado reducir la mortalidad) como fármacos de primera línea para el tratamiento de la hipertensión y reservar las dihidropiridinas para cuando los primeros estén contraindicados. A pesar de no ser vinculantes las conclusiones de la Agencia Europea del Medicamento parece prudente el seguir sus recomendaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *Br Med J* 1989; 299: 1187-92.
2. Glasser SP, Clark PI, Lipicky RJ, Hubbard JM, Yusuf S. Exposing patients with chronic, stable, exertional angina to placebo periods in drug trials. *JAMA* 1991; 265: 1550-4.
3. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620-5.
4. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine: Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326-31.
5. Pahor M, Guralnik JM, Corti MC, Foley DJ, Carbonin P, Havlik RJ. Long-term survival and use of antihypertensive medications in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 1191-7.
6. Opie LH, Messerli FH. Nifedipine and mortality: grave defects in the dossier. *Circulation* 1995; 92: 1068-73.
7. Messerli FH. Case-control study, meta-analysis, and bouillabaisse: putting the calcium antagonist scare into context. *Ann Int Med* 1995; 123: 888-9.
8. Short-acting nifedipine increases mortality. *Reactions* 1995; 579: 4.
9. FDA panel recommends minimal changes to calcium blockers. *Scrip* 1996; 2099: 18-9.
10. Report of the CPMP Expert Group of 15 april 1996 to the CPMP plenary meeting. Calcium Antagonist. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. CPMP/368/96.

LAS SIETE RAZONES PARA NO NOTIFICAR

1. Complacencia: la errónea creencia de que sólo se permite la comercialización de fármacos seguros
2. Miedo a sufrir denuncias por parte de los pacientes
3. Culpabilidad por el daño que el tratamiento ha causado al paciente
4. Recoger y publicar casos personalmente
5. Ignorancia de la existencia del programa
6. Miedo a hacer el ridículo por notificar simples sospechas
7. Letargia, una mezcla de falta de tiempo, falta de tarjetas amarillas y otras excusas

Fotosensibilidad producida por medicamentos

La fotosensibilidad es un tipo de reacción adversa que puede presentarse tras el uso de algunos medicamentos, como consecuencia del efecto de los principios activos que contienen, combinado con la consiguiente exposición a la luz solar. Las reacciones de fotosensibilidad aparecen en las zonas expuestas a la luz (cara, cuello, extremidades superiores...) y son más frecuentes en aquellas épocas, como el verano, en las que es mayor la posibilidad de exponer al sol zonas más amplias de la piel. El aumento, observado desde hace años, en los casos notificados de fotosensibilidad posiblemente asociada a un fármaco, puede deberse al mayor número de nuevos medicamentos disponibles, unido a la moda de tomar el sol, como forma de ocio¹.

Las reacciones de fotosensibilidad pueden presentarse con un espectro muy amplio de síntomas: eritemas similares a las quemaduras solares, reacciones eczematosas y liquenoides o lesiones bullosas que pueden recordar a la porfiria cutánea tarda. En este sentido, a la hora de establecer un diagnóstico de fotosensibilidad producida por un fármaco, es necesario descartar siempre otras causas de fotosensibilidad, tales como el lupus eritematoso sistémico o la ya mencionada porfiria cutánea tarda, cuya aparición puede precipitarse en algunas mujeres tras el uso de estrógenos.

Es habitual clasificar las reacciones de fotosensibilidad producidas por medicamentos en dos grupos, según cual sea su mecanismo de acción. De este modo, se agrupan en reacciones «fototóxicas» y reacciones «fotoalérgicas»². Las fototóxicas se producen como consecuencia de una lesión directa en la piel y son dosis-dependientes, siendo más frecuentes cuando la luz solar es máxima. Se han descrito efectos adversos fototóxicos sobre todo con dosis elevadas de tetraciclinas, sulfamidas, furosemida o ácido nalidíxico.

Por lo que respecta a las reacciones fotoalérgicas, son todas aquellas en las que la respuesta es mediada por el sistema inmune. En general se considera que son menos comunes que las fototóxicas, siendo los fármacos más frecuentemente implicados los siguientes: sulfamidas, clorpropamida, clorpromazina, prometazina, hidrocortizida, clortiazida, clordiazepóxido, ciclamato cálcico, tolbutamida y griseofulvina.

En todo caso, casi siempre resulta difícil establecer unos criterios diagnósticos claros que permitan distinguir las reacciones fototóxicas de las fotoalérgicas, por eso probablemente sea más interesante intentar conocer bien qué medicamentos pueden dar lugar a reacciones de fotosensibilidad, consideradas en su conjunto, que el buscar etiquetar dichas reacciones según su supuesto mecanismo de acción¹.

Notificaciones al Sistema Español de Farmacovigilancia

En la tabla 1 aparecen los fármacos que con más frecuencia pueden producir estas reacciones, tal y como se describen en un tratado de dermatología². La tabla 2 es un listado con los principios activos que aparecen como sospechosos de producir fotosensibilidad, según lo notificado mediante tarjeta

amarilla al Sistema Español de Farmacovigilancia. Se han revisado todas las notificaciones incluidas en la base de datos FEDRA desde el comienzo del programa hasta junio de 1996, habiéndose considerado exclusivamente aquellos principios activos que aparecen asociados a fotosensibilidad en 3 o más ocasiones.

Como puede observarse, existe una considerable concordancia entre lo recogido en FEDRA (Tabla 2) y lo descrito en la literatura (Tabla 1). Así, en segundo lugar de la tabla 2 aparece la doxiciclina, asociada en 36 ocasiones a fotosensibilidad. Además, aparecen otras dos tetraciclinas: la minociclina (en 5 ocasiones) y la tetraciclina (en 4). Estos datos coinciden, por tanto, con el hecho de que las tetraciclinas hayan sido descritas con bastante frecuencia como responsables de producir efectos adversos por fotosensibilidad. En tercer lugar aparece en la tabla 2 la amiodarona, también citada como causa frecuente en la tabla 1.

TABLA 1

Fármacos que causan fotosensibilidad

Frecuente

amiodarona
azapropazona
clorpromacina
ácido nalidíxico
protriptilina
psoralenos
sulfamidas, sobre todo el cotrimoxazol
tetraciclinas, sobre todo la demeclociclina
tiazidas

Menos frecuente

ampicilina
otros antidepressivos
betabloqueantes
carbamecepa
clorpropamida
cimetidina
diazepam
furosemida
metildopa
AINE
anticonceptivos orales
quinidina
vinblastina
benoxaprofeno (retirado)

Tomado de: Rook A et al., 1988.

También concuerda con lo descrito en la literatura el que se notifiquen sospechas de fotosensibilidad por diuréticos tiazídicos y similares como hidrocortizida (21 ocasiones) o clortalidona (3 ocasiones), o bien de sulfamidas, como el sulfametoxazol (10 ocasiones). Sorprende que sea el piroxicam el fármaco que aparece con mayor frecuencia asociado a fotosensibilidad en la tabla 2 (39 ocasiones), a lo que hay que añadir las 5 ocasiones en las que aparece implicado el droxicam y las 4 del tenoxicam. Está descrito que el piroxicam es el AINE que produce fotosensibilidad con mayor frecuencia dentro de este grupo terapéutico³. En este sentido, hay que señalar que las presentaciones que incluyen piroxicam sólo

mencionan que «excepcionalmente pueden presentarse reacciones fotoalérgicas»⁴. Junto al piroxicam aparecen también con frecuencia implicados en la tabla 2 otros AINE: ketoprofeno y, en menor medida, aceclofenaco y diclofenaco.

TABLA 2

Principios activos más frecuentes asociados a fotosensibilidad sobre un total de 427 tarjetas amarillas. Base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Principio activo	Frecuencia	Situación en la literatura
piroxicam	39	++
doxiciclina	36	++
amiodarona	29	++
ketoprofeno	27	++
hidroclorotiazida	21	++
captoprilo	13	+
enoxacino	10	++
sulfametoxazol	10	++
amoxicilina	8	+
ácido pipemídico	7	++
aceclofenaco	6	++
diclofenaco	6	++
droxicam	5	++
furosemida	5	++
minociclina	5	++
ciprofloxacino	4	++
enalaprilo	4	+
ketoconazol	4	+
lovastatina	4	+
norfloxacino	4	++
prometazina	4	+
tenoxicam	4	++
tetraciclina	4	++
toxoides tetánico	4	-
bencidamina	3	++
clortalidona	3	++
fenofibrato	3	+
nifedipino	3	++
paracetamol	3	-
pefloxacino	3	++
triflusal	3	-

++, Reacción bien establecida; +, datos aislados; -, sin datos en la literatura

Las quinolonas son un grupo de antibacterianos de reciente introducción en el mercado que se asocian frecuentemente con reacciones de fotosensibilidad. Aparecen citadas en 28 ocasiones: enoxacino (10 veces), ácido pipemídico (7 ocasiones) y norfloxacino, ciprofloxacino y pefloxacino en 4 ocasiones cada uno de ellos. Sorprende que el enoxacino sea la quinolona que aparezca con más frecuencia, ya que su consumo es considerablemente menor que otras (como norfloxacino, ciprofloxacino y ác. pipemídico). Hay que tener en cuenta que en España sólo existe una especialidad que contenga enoxacino.

Otro grupo farmacológico que aparece asociado a reacciones de fotosensibilidad en la base de datos FEDRA son los IECA con 13 casos para el captoprilo y cuatro casos para el enalapril. Las erupciones cutáneas son unas de las reacciones adversas más comunes relacionadas con los IECA, son reacciones transitorias que ceden espontáneamente y que no son causa de retirada del tratamiento⁵. La fotosensibilidad, sin embargo, sólo aparece descrita en casos aislados en la literatura y llama la atención el número tan alto de notificaciones de fotosensibilidad con el captoprilo, a pesar de no estar asociado a diuréticos tiazídicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Harth Y, Rapoport M. Photosensitivity associated with antipsychotics, antidepressants and anxiolytics. *Drug Safety* 1996; 14(4): 252-9.
2. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL. Tratado de dermatología. 4ª ed. Ed. Doyma, Barcelona, 1988: 1363.
3. Biscarini L. Anti-inflammatory analgesics and drugs used in gout. En *Mayler's side effects of drugs* 12 Ed. MNG Dukes Editor. 181-234.
4. Catálogo de especialidades farmacéuticas 1996. Ed. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
5. Parish RC, Miller LJ. Adverse effects of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. An update. *Drug Safety* 1992; 7(1): 14-31.

¿QUE NOTIFICAR?

El Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas estimula la notificación de cualquier sospecha de reacción adversa a cualquier fármaco, y en particular a:

- **Fármacos de reciente introducción en terapéutica.**
- **Sospechas de reacciones que:**
 - sean mortales
 - pongan en peligro la vida del paciente
 - provoquen ingreso hospitalario
 - alarguen la estancia hospitalaria
 - provoquen ausencia laboral o escolar
 - sean malformaciones congénitas
 - produzcan efectos irreversibles

Zyloric® e impotencia

El alopurinol bloquea la síntesis del ácido úrico a partir de las purinas por inhibición de la enzima xantino-oxidasa. Está indicado para el tratamiento de la hiperuricemia primaria, gota y la hiperuricemia secundaria a trastornos hematológicos o administración de fármacos antineoplásicos.

Entre los efectos adversos descritos para el alopurinol se incluyen: ginecomastia, leucopenia, alteración de la función hepática, somnolencia y vértigos.

A nuestro Centro se ha comunicado una sospecha de reacción adversa de impotencia asociada al tratamiento con Zyloric®.

Hombre de 50 años de edad, tratado con alopurinol 300 mg/día, desde el 9/2/1995 hasta el 24/2/1995 por hiperuricemia. Al poco tiempo de empezar a tomarlo presentó impotencia de la que se recuperó el 24/2/1995, al retirar el medicamento.

La impotencia es una alteración de la función sexual relacionada con la edad y que puede estar asociada a patologías como la hipertensión o la diabetes. Los principios activos que aparecen, con más frecuencia, como sospechosos de producir impotencia, en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia son: nifedipino, atenolol, enalapril, captopril, hidroclorotiazida, clortalidona, amlodipino, lovastatina y ranitidina. Así mismo, en esta base de datos aparecen recogidos cuatro casos de impotencia para el alopurinol.

Farmatint 5N®, disnea y edema facial

El Farmatint 5N® es un tinte para el cabello con la siguiente composición para el color castaño claro: derivados de coca y soja, aceite vegetal, extracto glicocólico de henna, quercia, malva, nogal, camomilla, diaminobencenos, resorcinol, diaminotoluenos y agua oxigenada.

Se conoce la existencia de reacciones adversas para este tipo de productos aunque no siempre se tiene en cuenta en el momento de su aplicación. Se sabe que pueden causar sensibilización en algunas personas. Los efectos adversos que aparecen descritos para alguna de las sustancias que entran en su composición son: sensibilización y edemas.

En nuestro Centro se ha recibido una notificación donde tras la aplicación de un tinte para el cabello, aparece disnea y edema facial:

Mujer de 73 años de edad y 67 Kg de peso que se aplicó un tinte para el pelo el día 18/9/95. Aproximadamente 24 horas después le apareció inflamación de cara y dificultad respiratoria por lo que fue ingresada durante 4 horas en el hospital, recuperándose totalmente el día 24/9/1995.

Opiren® y hepatitis

El lansoprazol es un antiulceroso de tipo benzoimidazólico que inhibe la secreción ácida gástrica tanto basal como estimulada. Actúa bloqueando la bomba de hidrogeniones en las células parietales del estómago. Está indicado en el tratamiento de la úlcera duodenal y gástrica y en la esofagitis por reflujo.

Entre los efectos adversos descritos para el lansoprazol están: diarrea, vómitos, cefalea y erupciones cutáneas.

En nuestro Centro se ha recibido una notificación en la que el lansoprazol puede estar implicado en la aparición de un caso de hepatitis:

Hombre de 62 años de edad y 71 Kg de peso, tratado con Opiren® 30 mg/día, desde el 20/6/1995 hasta el 25/7/1995 por reflujo gastroesofágico. En Julio del 95 presentó una hepatitis; el cuadro clínico y bioquímico remitió a los 50 días de la supresión del tratamiento. Las exploraciones complementarias mostraron una serología vírica negativa para Hbs Ag, anti Hbc, IgG anti VHA y anti Hbc. La biopsia hepática fue compatible con hepatitis de etiología tóxico-medicamentosa.

El lansoprazol es un análogo del omeprazol, comercializado en España en el año 1993. Por esto, las referencias que aparecen sobre reacciones adversas para el mismo son escasas. Para el omeprazol sí aparecen descritas reacciones adversas hepáticas, con una frecuencia <1%, como: hepatitis y aumento de las enzimas hepáticas. Si bien la aparición de un caso aislado puede ser algo fortuito, la existencia de un período de inducción compatible con la aparición de la patología y el presentar una serología vírica negativa y una biopsia compatible con hepatitis tóxico-medicamentosa refuerzan nuestra sospecha.

Betagan® y disnea

El levobunolol es un agente bloqueante de los receptores beta-adrenérgicos, no cardioselectivo, estructuralmente relacionado con el propranolol y el nadolol. Está indicado en el tratamiento de la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular. Los betabloqueantes son considerados, en la actualidad, medicamentos de primera elección en los pacientes con glaucoma.

El uso oftálmico del levobunolol se ha asociado con efectos adversos sistémicos como: bradicardia, arritmia, hipotensión, síncope, parada cardíaca, isquemia cerebral y broncoespasmo. Este último aparece con más frecuencia en pacientes con patología broncoespástica previa y en pacientes geriátricos.

A nuestro Centro se ha notificado un caso de disnea que puede estar relacionada con levobunolol.

Hombre de 78 años de edad y 67 Kg de peso, tratado con levunolol colirio (Betagan®), 2 veces al día, desde el 17/7/95 hasta el 19/7/95 por hipertensión ocular. Presentó disnea el día que comenzó el tratamiento recuperándose el 20/7/1995. Así mismo, estaba en tratamiento con Oft Cusi Aureomicina®, desde el 3/7/1995 hasta el 6/7/1995 por blefaritis, con Mutabase® e Idalprem® desde el 23/2/1995 y continua con ello por neurosis e Higrotona® desde el 26/5/1995 y continua tomándolo por hipertensión arterial.

Aunque los efectos adversos están, en muchos casos, relacionados con la vía de administración, la aplicación de colirios y pomadas de uso oftalmológico puede dar lugar a reacciones adversas sistémicas, en algunos casos graves, debido a la capacidad de absorción de la mucosa conjuntival y su paso a la circulación sistémica. Los efectos adversos sistémicos que aparecen con los betabloqueantes son dependientes de la dosis.

Colemin® e insomnio

La simvastatina es un inhibidor de la HMG CoA reductasa, la enzima que controla la biosíntesis del colesterol, desencadenando en consecuencia reacciones compensadoras que llevan a la reducción de las LDL plasmáticas.

Los efectos adversos descritos con más frecuencia para las estatinas son aumento de las enzimas hepáticas, hepatitis, miositis y rhabdmiolisis. Entre los que afectan al Sistema Nervioso Central aparecen, cefalea, mareos, cansancio e insomnio que en algunos casos puede necesitar la retirada del medicamento. En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia hay recogidos cuatro casos de insomnio producidos por simvastatina.

A nuestro Centro se ha comunicado un caso de una paciente que presentó insomnio asociado al tratamiento con Colemin®.

Mujer de 61 años de edad y 54 Kg de peso, tratada con simvastatina 10 mg/día desde el 1/7/1995 por hiperlipoproteïnemia IIa y presentó insomnio desde el 5/7/1995 hasta el 29/8/1995. La paciente continuó con el tratamiento aunque cambió la toma de la noche a la mañana recuperándose del insomnio.

Las estatinas interfieren con la producción de isopreno, el cual está relacionado con el mecanismo del sueño. Aunque se ha sugerido que las estatinas hidrosolubles que no penetran la barrera hematoencefálica, como la pravastatina, no producen los efectos adversos de insomnio y depresión no existen estudios que lo demuestren.



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, Fernando Revilla Ramos.

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: 42 30 22 – Depósito Legal: VA/44-90



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