

BOLETIN

DE LA
TARJETA
AMARILLA

Número siete. Abril 1994. Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León

SUMARIO

1 Editorial

Infranotificación

2 Artículos

- 2.1. Medicamentos y malformaciones congénitas
- 2.2. Disfunciones sexuales producidas por fármacos
- 2.3. Fármacos y conducción de vehículos

3 Notas Informativas

- 3.1. Cápsulas del Dr. Bogas
- 3.2. Vacuna antigripal y herpes zoster
- 3.3. Quinaprilo e impotencia
- 3.4. Quinolonas y alteraciones articulares
- 3.5. Povidona yodada y reacción de hipersensibilidad en la pareja

4 Comisión Nacional de Farmacovigilancia

- 4.1. Ketorolaco
- 4.2. Síndrome de muerte súbita del lactante y vacunación de DTP (Difteria - Tétanos y tos ferina)

EDITORIAL

Infranotificación

El paciente percibe sólo una parte de lo que llamamos reacciones adversas a medicamentos. Aquellas reacciones que se producen de forma subclínica pueden pasar desapercibidas no sólo al paciente, sino incluso al propio médico. De las que son claramente percibidas por el paciente, sólo una parte serán puestas en conocimiento del médico. De estas últimas, una pequeñísima parte se notifican como reacciones adversas. Es esa parte que se notifica la que constituye la porción visible del iceberg que supone el riesgo de los medicamentos.

Se admite no obstante, que a pesar de que lo notificado es una pequeña proporción de lo que ocurre, la información que se recoge a través de este procedimiento es de gran utilidad para establecer hipótesis sobre posibles riesgos o incluso estimar el riesgo real (límite inferior del riesgo).

Recientemente se ha llevado a cabo un estudio en nuestro medio con objeto de conocer el número de reacciones adversas que se producen y no se notifican. Aprovechando la red de médicos centinelas se recogieron durante tres días de tres períodos distintos todas las reacciones adversas que a juicio del médico pudieran estar producidas por medicamentos. A partir de los datos obtenidos en esa muestra, se realizó una proyección a la población de médicos de atención primaria de Castilla y León durante un año completo para estimar la tasa de notificación anual en ese colectivo. El valor así estimado de la notificación se comparó con el valor de la notificación real recibida por el Centro Regional de Farmacovigilancia y proveniente de atención primaria a lo largo de un año. De esta forma supimos que se notifica 1 de cada 1.144 reacciones que se producen, y que con una confianza del 95% esta cifra podemos situarla entre

941 y 1347. Afortunadamente esta tasa de notificación mejora para las reacciones graves, notificándose en este caso 1 de cada 454.

Se ha criticado a los sistemas de notificación voluntaria debido precisamente a la infranotificación. Sin querer soslayar este problema hay que decir que la información que se recoge es en sí muy valiosa, las más de 30.000 notificacio-

nes recogidas hasta el momento a través del Sistema Español de Farmacovigilancia son un acervo que así lo demuestra por cuanto está sirviendo para adoptar medidas reguladoras sobre medicamentos. Por otra parte parece necesario, a la vista de los resultados que se mencionan, hacer un esfuerzo por aumentar la tasa de notificación en el convencimiento de que sólo por este procedimiento podemos conseguir esa información.

ARTICULOS

Medicamentos y malformaciones congénitas

El desencadenante de la actual preocupación por los efectos adversos de los fármacos, así como del desarrollo de la farmacovigilancia e, incluso, de la farmacoepidemiología en general, fue precisamente un desastre terapéutico relacionado con la teratogenicidad de los medicamentos: la tragedia ocasionada por la talidomida, es decir la epidemia de focomelia que dicho fármaco desencadenó, tras su introducción en el mercado, a comienzos de los años 60 (1, 2). En cualquier caso, las malformaciones congénitas constituyen un tipo especial de patología, por las repercusiones sociales, sanitarias y personales a las que dan lugar. Dentro de las causas de malformaciones, se ha señalado repetidamente el papel que pueden jugar los medicamentos (3, 4).

Los efectos sobre el niño, inducidos durante la gestación por medicamentos, pueden ser de dos tipos:

1) Previsibles a partir de las propiedades y acciones farmacológicas de las sustancias. Ejemplos de este tipo de trastornos esperables serían la masculinización de un feto femenino tras la administración de andrógenos a la madre, o la aparición de bocio neonatal e hipotiroidismo por anti-tiroideos.

2) Imprevisibles a partir de las propiedades farmacológicas. Son alteraciones que aparecen específicamente en el organismo humano en formación. Un ejemplo puede ser la citada focomelia por talidomida.

Las malformaciones congénitas inducidas por fármacos dependen sobre todo del momento de la administración de los mismos. El mayor peligro se presenta durante el primer trimestre del embarazo. Especialmente en las primeras semanas, cualquier tipo de agente tóxico o agresivo (virus, agente físico como las radiaciones o productos químicos, entre los que hay que incluir a los fármacos) puede dar lugar a la muerte del embrión o a la producción de graves alteraciones. Sin embargo, durante esta fase de la gestación es habitual también que la mujer no sepa que está embarazada, por lo cual aumenta la probabilidad de que se exponga a la acción de medicamentos. Hay que señalar que la mayor parte de los fármacos llega al feto a través de la placenta, ya que la llamada «barrera» placentaria, formada por las células fusionadas de los sincitiotrofoblastos, presenta en realidad permeabilidad a muchas sustancias con actividad farmacológica.

Algunos de los medicamentos que pueden producir defectos congénitos son: derivados de la vitamina A o retinoides (etretinato, isotretinoína), especialmente peligrosos pues se utilizan para el tratamiento del acné y, por tanto, potencialmente en jóvenes en edad fértil (pueden producir, entre otras, malformaciones craneoencefálicas); dietilestilbestrol, sustan-

cia estrogénica no esteroidea, que hace años se administraba a las embarazadas para prevenir amenaza de aborto o el aborto habitual, y que ha dado lugar a la aparición de adenocarcinoma vaginal o cervical de células claras en un 0,01-0,1% de las hijas de aquellas mujeres tratadas (5); anti-coagulantes orales (muerte intrauterina, hipoplasia de las estructuras nasales con warfarina); tetraciclinas (tinción dental, depresión del crecimiento óseo); ácido valproico (espina bífida); cloroquina (sordera, déficits neurológicos); fenitoína (malformaciones de los dedos, hendidura palatina) y ergocalciferol (depósitos de calcio y estenosis aórtica). No obstante, la información de la que actualmente disponemos sobre la teratogenicidad de los fármacos puede considerarse escasa, primero porque, en general, el número de factores actualmente reconocidos como teratógenos humanos es muy pequeño (6), y en segundo lugar porque los estudios en animales no pueden extrapolarse al hombre y, además, los ensayos clínicos realizados en mujeres embarazadas son escasos, por los obvios problemas éticos a los que dan lugar.

En los últimos años se han realizado algunos estudios importantes para conocer los patrones de uso de medicamentos en las embarazadas (7, 8). Estudios de este tipo también se han llevado a cabo en España, a partir de los registros del ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas), una investigación epidemiológica estructurada como un estudio de casos y controles, integrado en su momento en el Sistema Español de Farmacovigilancia (9); o bien mediante un estudio multicéntrico sobre consumo (10, 11, 12). En este último, se observó que quien decide el consumo de medicamentos durante el primer trimestre del embarazo es principalmente el obstetra; así como que entre el 11% y el 5% de las mujeres recibieron productos que contenían retinol o yodo, respectivamente, para suplementación vitamínica, sustancias sin utilidad demostrada y cuya seguridad para el embrión es muy dudosa (12).

En España, además, existe desde 1991, tal y como informábamos en nuestro anterior número del «Boletín», un Servicio de Información sobre Teratógenos, en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, que informa de los datos disponibles y recoge también otros nuevos. Este servicio está integrado en el ECEMC, que ha publicado alguno de sus resultados (13).

De todos modos, y tal y como hemos señalado, los datos precisos en este campo resultan especialmente difíciles de conseguir, respecto a cualquier medicamento pero, sobre todo, con los de reciente introducción en terapéutica. Hemos revisado la base de datos FEDRA, que reúne las notificaciones de sospechas de reacciones adversas recogidas por el Sistema Español de Farmacovigilancia, para comprobar la información que hasta el momento ha generado sobre malformacio-

nes congénitas, exclusivamente a través del sistema de la tarjeta amarilla; es decir, no hemos considerado las notificaciones provenientes de estudios específicos de farmacovigilancia sobre malformaciones (a partir de los cuales hay ya un número considerable de datos). En total, se han comunicado 16 casos de sospechas, que se reflejan en la Tabla 1.

Sorprende el bajo número de notificaciones recogidas por la tarjeta amarilla, siendo este, por tanto, un sistema no de-

masiado adecuado para reunir información sobre teratogenia; por lo cual estaría plenamente justificada la puesta en marcha y/o el mantenimiento de estudios específicos de farmacovigilancia, tales como el citado ECEMC. Como puede observarse en la Tabla 1, el sistema de notificación espontánea si resulta idóneo para recoger casos de reacciones previamente desconocidas o raras, si bien el establecimiento de la causalidad presenta evidentes problemas metodológicos.

TABLA 1

Sospechas de malformaciones congénitas recogidas a través de la tarjeta amarilla

Fármaco (s) Sospechoso (s)	Malformación	Conocimiento previo literatura	Explicación causal alternativa
1. Valpromida	Espina bifida	Sí	No
2. Dopamina	Persistencia del ductus arterioso	Sí	No
3. Amoxicilina	Persistencia del ductus arterioso	No	No
4. Alilestrenol y doxilamina	Malformaciones múltiples	Observaciones anecdóticas	Sin datos
5. Griseofulvina	M. del oído y ocular; fisura palatina	No	No
6. Escopolamina	Hipospadias	No	Sin datos
7. Doxilamina	Muerte fetal, aborto	No	Sí
8. Metamizol, doxilamina y paracetamol	Fisura palatina	No	Sin datos
9. Hierro y carbonato calcio	Anencefalia, muerte fetal	Sí	Sin datos
10. Fenitoina	Labio leporino, fisura palatina	Sí	No
11. Diltiazem y propranolol	Anencefalia, hydrops fetalis, malformaciones múltiples, muerte	No	?
12. Doxilamina y Hierro	Muerte fetal	No	?
13. Rifampicina	M. vías urinarias	No	Sí
14. Ciprofloxacino	Muerte fetal, aborto	Sí	No
15. Cefuroxima y carbonato calcio	Hipospadias, malformación mano	No	Sin datos
16. Metronidazol	Neuroblastoma, metástasis hepática	No	No

BIBLIOGRAFIA

(1) McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961; 2: 1358.
 (2) Lenz W. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1962; 1: 45.
 (3) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drug in Pregnancy and Lactation*. Williams & Wilkins. Baltimore, 1986.
 (4) Folb PI, Dukes MNG (ed.). *Drug safety in Pregnancy*. Elsevier. Amsterdam, 1990.
 (5) Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Goodman y Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Ed. Panamericana. Octava edición. México, 1991.
 (6) Shepard TH. *Catalog of Teratogenic Agents*. Johns Hopkins University Press. London, 1987.
 (7) Rubin PC, Craig CF, Gavin K, Sumner D. Prospective survey of use of therapeutics drugs, alcohol and cigarettes during pregnancy. *Br Med J* 1986; 292: 81-83.

(8) Piper JM, Baum C, Kennedy DL. Prescription drugs use in pregnancy in a Medicaid population. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 148-156.
 (9) Salvador J, Martínez-Frías ML, Rodríguez Pinilla E. Consumo de medicamentos por la mujer embarazada en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1989.
 (10) Grupo de trabajo DUP. Estudio multicéntrico sobre el uso de medicamentos durante el embarazo en España (I). Métodos y características demográficas de la población estudiada. *Med Clin* 1990; 95: 764-767.
 (11) Grupo de trabajo DUP. Estudio multicéntrico sobre el uso de medicamentos durante el embarazo en España (II). Los fármacos utilizados durante la gestación. *Med Clin* 1991; 96: 11-15.
 (12) Grupo de trabajo DUP. Estudio multicéntrico sobre el uso de medicamentos durante el embarazo en España (III). Los fármacos utilizados durante el primer trimestre de la gestación. *Med Clin* 1991; 96: 52-57.
 (13) Martínez-Frías ML. Medicamentos y teratogenia. Revisión bibliográfica y situación en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1989.

Disfunciones sexuales producidas por fármacos

Las patologías relacionadas con la función sexual, tradicionalmente se han adscrito a problemas médicos asociados y a causas psicógenas. Sin embargo, entre un total de 188 individuos estudiados por problemas de impotencia (1), un 25% de los casos pudieron ser atribuidos a efectos secunda-

rios producidos por fármacos, por delante incluso de los trastornos psicógenos o neurológicos. Numerosos fármacos de amplio uso pueden producir disfunciones sexuales destacando entre otros, ciertos hipotensores, antidepresivos y antagonistas H₂ (tabla 1). A veces no resulta fácil para el médico, atribuir estos efectos al fármaco o a la patología de base que presenta el paciente, sobre todo si se trata de pacientes geriátricos, con patologías crónicas o en casos de depresión.

TABLA 1

Fármacos que inducen impotencia y/o alteraciones en la eyaculación

1. antihipertensivos	
— <i>simpaticolíticos</i> clonidina reserpina metildopa guanetidina	— <i>beta-bloqueantes</i> propranolol
— <i>diuréticos</i> tiazidas espironolactona	— <i>alfa-bloqueantes</i> fentolamina fenoxibenzamina prazosin
2. psicótropos	
—antidepresivos tricíclicos	—litio
—IMAOs derivados de la hidracida	— <i>neurolépticos</i> tioridazina flufenacina haloperidol
3. agentes hormonales	
—corticoesteroides	—estrógenos
—anabolizantes	
4. otros	
— <i>antagonistas H₂</i> cimetidina famotidina ranitidina	—digoxina
— <i>hipolipemiantes</i> clofibrato probucol	— <i>antiarrítmicos</i> disopiramida
	— <i>antineoplásicos</i> clorambucil ciclofosfamida

El abordaje de las alteraciones de la función sexual requiere en un primer paso, la realización de una detallada historia médica, quirúrgica, psicológica y de uso/abuso de fármacos y drogas. Esta primera aproximación permitirá determinar el origen de la alteración e instaurar la pauta de tratamiento adecuado en cada caso. El conocimiento por parte del médico de una posible relación entre disfunciones sexuales y el medicamento que recibe el paciente, conducirá a la disminución de la dosis y en su caso a la retirada del fármaco.

Por otro lado, para algunos pacientes, especialmente mujeres resulta complicado abordar estos temas ante el médico, a lo que contribuyen determinados prejuicios culturales. Esto deriva en un mayor número de datos y estudios relativos a pacientes varones.

Notificaciones al Sistema Español de Farmacovigilancia

Desde el año 1983 hasta el momento actual, en el Sistema Español de Farmacovigilancia se han recibido un total de 170 notificaciones referentes a reacciones adversas con afectación de la función sexual, 163 correspondieron a pacientes varones y 7 a mujeres. Puesto que en algún caso se produjo más de un efecto de este tipo se contabilizan un total de 176 disfunciones de etiología presumiblemente farmacológica. Su gravedad fue catalogada como leve en 56,5% de los casos y moderada en un 43,5%.

Impotencia

De entre todas las reacciones recogidas, la impotencia ha sido la reacción más frecuente, con un total de 150 notificaciones en las que constan 161 fármacos como sospechosos

de su producción. Esta elevada frecuencia era de esperar, debido a que se trata de una alteración que perturba de forma importante la vida del paciente y es fácilmente objetivable por el enfermo. La tabla 2 recoge los principios activos implicados como sospechosos de producir impotencia.

TABLA 2

Principios activos sospechosos de producir impotencia. Base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia

Principio activo	Número	Porcentaje	Situación en la literatura
Nifedipina	15	9,3	+
Atenolol	12	7,5	+ +
Hidroclorotiazida	11	6,8	+ +
Enalapril	9	5,6	+ +
Cáptopril	8	4,9	+ +
Ranitidina	7	4,3	+ +
Clortalidona	6	3,7	+ +
Cimetidina	5	3,1	+ +
Lisinopril	5	3,1	+ +
Gemfibrozil	4	2,5	+ +
Metildopa	4	2,5	+ +
Verapamil	4	2,5	+
Famotidina	4	2,5	+ +
Bezafibrato	3	1,9	+ +
Indapamina	3	1,9	+ +
Simvastatina	3	1,9	+
Xipamida	3	1,9	+ +
TOTAL	161		

+ + Conocido, + Poco conocido

Los antihipertensivos resultaron ser el grupo de fármacos que en más ocasiones se han asociado con impotencia (2). En la serie que se presenta los 5 primeros fármacos por orden de frecuencia y 7 de los 10 primeros corresponden a este grupo. En pacientes con hipertensión crónica la bajada de la tensión arterial puede por sí misma dar como resultado una erección inadecuada. Los beta bloqueantes, especialmente el propranolol reducen los niveles de testosterona, la metildopa aumenta los de prolactina y el diurético espironolactona actúa como un antiandrógeno (3).

La nifedipina ha sido el principio activo notificado en más ocasiones. Este dato resulta especialmente interesante pues existen pocas referencias al respecto en la literatura.

De la misma forma, en 8 ocasiones, aparecen otros antagonistas del calcio (verapamil, diltiazem y nitrendipina) como sospechosos de producir impotencia. El elevado consumo que se hace de este grupo podría explicar en parte el mayor número de notificaciones.

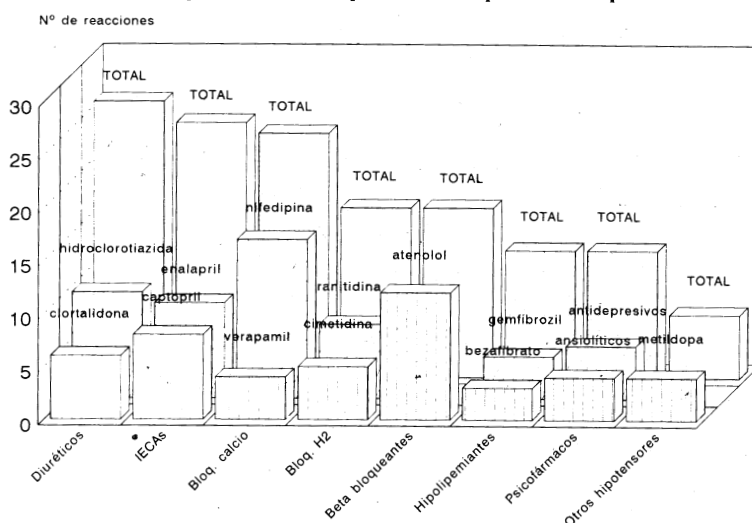
Se considera que los IECAs carecen de actividad simpaticolítica y bloqueante de los receptores adrenérgicos y que por ello deberían tener pocos efectos adversos en la función sexual (4). Sin embargo, en 26 ocasiones un principio activo perteneciente a este grupo resultó sospechoso de producir impotencia.

La impotencia secundaria al tratamiento con atenolol es un efecto adverso bien conocido, aunque la mayoría de los autores coinciden en señalar que resulta más frecuente con beta bloqueantes no selectivos como el propranolol (hasta en un 10% de los pacientes tratados) que con los beta1 selectivos, caso del atenolol (5).

Los antagonistas H₂, son los fármacos antiulcerosos más usados y las alteraciones que producen en la función sexual derivan de su efecto antiandrogénico y del aumento de los niveles de prolactina. Del omeprazol un inhibidor de la enzima H/K ATPasa, se han recibido 2 notificaciones. Se ha publicado recientemente una serie con 15 casos de impotencia asociada a la toma de este fármaco (6).

FIGURA 1

Principios activos sospechosos de producir impotencia



Otras alteraciones sexuales en varones

Las notificaciones referidas a otros trastornos de la función sexual distintos de la impotencia fueron menos frecuentes, e incluyeron: trastornos de la eyaculación (8), eyaculación precoz (2), priapismo (3) y alteraciones de la libido (4).

ces como productoras de anorgasmia, la calcitonina de salmón, en 2 ocasiones se asoció a aumento de libido y el desogestrel a 1 caso de dispaurenia.

Disfunciones sexuales en la mujer

La fisiología de la respuesta sexual en la mujer resulta similar a la masculina por lo que existen buenas razones para suponer que los fármacos que inducen alteraciones en el hombre lo harán en alguna forma en la mujer(7). Sin embargo, estos efectos han sido ignorados debido a las dificultades en definirlos y evaluarlos según unos parámetros objetivos y el número de datos a este respecto es claramente inferior.

Las 7 notificaciones recibidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia refieren 9 efectos sobre la función sexual en mujeres. Fluoxetina y clomipramina, se notificaron 2 ve-

BIBLIOGRAFIA

1. Slag MF, Morley JE, ELson MK, et al. Impotence in Medical clinic Outpatient. JAMA 1983; 249:1736-1739.
2. Medicamentos que producen disfunción sexual: Actualización. The Medical Letter, edición española 1992; 14:23-27.
3. Brock BG, Lue TM. Drug induced male sexual dysfunction. Drug Safety 1993; 8: 414-426.
4. Weiss RJ. Effects of antihypertensive agents on sexual function. Am Fam Physician 1991; 44:2075-2082.
5. Buffun J. Pharmacosexology update.: prescription drugs and sexual function. Journal of psychoactive drugs 1986; 18:97-106.
6. Lindquist M, Edwards IR. Endocrine adverse effects of omeprazole. Br Med J 1992; 305: 551-552.
7. Duncan L, Bateman DN. Sexual function in Women, do antihypertensive drugs have an impact?. Drug Safety 1993; 8: 225-234.

Fármacos y conducción de vehículos

El problema sanitario originado por los accidentes de tráfico adquiere especial importancia en los países desarrollados debido a la gran motorización existente. En España las tasas de morbilidad y mortalidad por accidentes de tráfico han aumentado en los últimos 20 años, aunque existen indicios de que esta tendencia está cambiando.

Desde el punto de vista etiológico, los accidentes de tráfico se deben: i) 65-75% de las veces al factor humano, ii) entre un 8-12% de los casos a defectos del vehículo, y iii) las condiciones adversas del ambiente y de las vías justificarían el resto.

Los fármacos pueden considerarse como factores que influyen sobre la capacidad psicofísica del individuo, y por lo tanto sobre la capacidad para conducir. Sin embargo, la relación existente entre la capacidad para conducir y los medicamentos es compleja, ya que pueden estar implicados múltiples factores y es difícil establecer el papel que desempeña cada uno de ellos (1).

Por otra parte, hay que tener en cuenta que a pesar del deterioro que algunos fármacos producen sobre la capacidad para conducir vehículos, éstos, al controlar o estabilizar el proceso patológico del conductor mejorarían la destreza para la conducción.

Legislación sobre fármacos y conducción de vehículos en España

En el Reglamento General de Circulación se especifica que «no podrán circular... el conductor que haya ingerido o incorporado a su organismo drogas tóxicas o estupefacientes, o se encuentren bajo los efectos de medicamentos u otras sustancias que alteren el estado físico o mental apropiado para hacerlo sin peligro». «Las infracciones a las normas de este precepto tendrán la consideración de graves». Uno de sus artículos regula las pruebas para la detección de sustancias estupefacientes y similares.

Al igual que en el resto de los países de la Comunidad Europea, previamente al registro y comercialización de un medicamento, se exige al fabricante documentación referente a la acción del fármaco sobre la capacidad para la conducción y manejo de maquinaria. En el caso de que el medicamento pudiera influir sobre dicha capacidad, deberá constar en el Resumen de las Características del Producto (o ficha técnica), en las publicaciones específicas dirigidas al personal sanitario, y en el prospecto del preparado comercial.

Fármacos que pueden interferir sobre la capacidad para conducir

En la Tabla 1 se presentan los principales fármacos sobre los que tanto en el Resumen de las Características del Producto como en el prospecto se advierte sobre su potencial influencia en la conducción de vehículos, así como su interacción con el consumo de alcohol y otras sustancias.

TABLA 1

Fármacos que pueden entrañar riesgos cuando se conduce bajo sus efectos

Analgésicos narcóticos	Antieméticos
Antiepilépticos	Antigripales y Antitusígenos
Antiparkinsonianos	Antihistamínicos
Antipsicóticos	Antagonistas del calcio
Ansiolíticos e Hipnóticos	Antihipertensivos
Productos antiobesidad	Diuréticos
Antidepresivos	Vasodilatadores cerebrales y periféricos
Psicoestimulantes	Betabloqueantes
Deshabitantes del alcohol	
Deshabitantes del tabacantagonistas de opiáceos	

Estudios realizados en nuestro país (3), ponen de manifiesto la frecuencia de la conducción de vehículos bajo los efectos de sustancias psicoactivas (alcohol y/o drogas de adicción), y fármacos. Estos estudios han puesto de manifiesto también: que el personal sanitario, por lo general, presta una escasa atención al hecho de que sus pacientes conduzcan o no, siendo infrecuente que les pregunten si conducen de manera habitual; que la información que dan a sus pacientes en este sentido es muy limitada, siendo habitual que no se dé información y que una gran parte del personal sanitario, desconoce la normativa vigente sobre sustancias psicoactivas (alcohol, drogas de adicción y fármacos) y la conducción de vehículos.

El personal sanitario a través de la ficha técnica de los medicamentos, y el público en general a través de la información contenida en el prospecto pueden conocer la interferencia que tiene un medicamento concreto con la conducción. Sin embargo, parece que esto no basta, y que el médico debería informar al paciente de los posibles efectos de la medicación que toma sobre la capacidad para conducir. En la Tabla 2 se presenta la información que debe darse al paciente que conduce al que se le prescriben fármacos que pueden influir en su capacidad y destreza, tanto si es como si no es conductor profesional (2,4).

TABLA 2

Recomendaciones al paciente sobre la influencia de los medicamentos en la conducción de vehículos

- * Antes de conducir o utilizar maquinaria peligrosa, procure conocer como «reacciona» ante la medicación que está tomando. Si observa que ésta influye en sus reflejos, capacidad de concentración, le produce excesiva somnolencia, etc., indíquelo a su médico y evite conducir.
- * Recuerde que la «reacción» del organismo a los fármacos es más manifiesta en los primeros días de tratamiento, y en especial en las primeras horas después de la ingesta del fármaco.
- * Siga siempre las instrucciones del médico y farmacéutico sobre como utilizar la medicación: utilícelos en el tiempo y a la dosis que le han indicado.
- * Nunca utilice medicaciones recetadas para otros, lo que a ellos les puede ir bien, a Vd. le puede ocasionar problemas.
- * Nunca utilice fármacos de manera continuada sin el control de su médico y/o farmacéutico.
- * Recuerde que tomar alcohol y fármacos conjuntamente puede incrementar sus efectos adversos (mayor sedación y somnolencia, pérdida de reflejos, etc), y de esta manera influir más negativamente sobre la capacidad de conducción.
- * Si tiene que conducir de manera habitual, recuérdesele a su médico. El tratará de encontrar la medicación que menos interfiera con su capacidad de conducción.
- * Si tiene algún tipo de duda sobre la medicación que está tomando, y observa que ella interfiere con su capacidad de conducción, hágasele saber a su médico.
- * Tenga en cuenta que el conducir bajo el efecto de sustancias que interfieren con sus condiciones psicofísicas (alcohol, drogas de abuso, algunos fármacos) es un gran riesgo para Vd., sus acompañantes y el resto de conductores.

BIBLIOGRAFIA

1. Prada R, Del Río MC, Alvarez FJ. Efecto de los fármacos sobre la capacidad de conducción de vehículos. JANO 1993; 45: 1901-1903.

2. Del Río MC, Prada R, Alvarez FJ. Fármacos y conducción de vehículos: la información al paciente. JANO 1993; 45: 1911-1912.

3. Alvarez FJ, Prada R, Del Río MC. Patterns of drugs consumption among Spanish drivers, Therapie 1992; 47: 63-66.

4. WHO. Drugs, driving and traffic safety. Ginebra, WHO offset publication, n° 78, 1983.

NOTAS INFORMATIVAS

Cápsulas del Dr. Bogas

Las cápsulas de «Reducción y control de peso del Dr. Bogas» se registraron en España en 1992 como planta medicinal con la siguiente composición: fucus vesiculosus (algas), orthosiphon stamineus (té de Java), equisetum arvense (cola de caballo) y valeriana officinalis.

En el análisis de algunas cápsulas de ese preparado en el Centro Nacional de Farmacobiología se detectó la presencia de principios activos no autorizados ni declarados en el registro de este preparado, como: diazepam, clordiazepóxido, bumetanida y polvo de tiroides.

El fucus vesiculosus lleva en su composición entre otros productos: iodo, arsénico y potasio. Está indicado para el tratamiento del bocio y la obesidad. Kelp es el nombre general para preparaciones de mar obtenidas de diferentes especies botánicas, tales como fucus vesiculosus y otros tipos de fucus. El kelp contiene iodo por lo que puede producir hipertiroidismo. La literatura recoge un caso reciente comunicado en Holanda para este producto: una mujer de 50 años que había tomado 1200 mg de kelp/día en forma de tableta como cura de adelgazamiento. Dependiendo de la composición (dudosa) de las tabletas puede haber resultado en una ingesta de iodo de 12 mg/día. Hay que resaltar que estas tabletas de kelp son algunas veces utilizadas erróneamente como homeopáticas.

Para el extracto de tiroides están descritos síntomas de hipertiroidismo: pérdida de peso, nerviosismo, taquicardia o arritmia, aumento general del metabolismo y sus síntomas, sudoración y termofobia.

En la OMS aparecen recogidos para el yodo, dos casos de hipertiroidismo de 116 reacciones adversas notificadas para ese producto y en el Sistema Español de Farmacovigilancia 1 de 9.

En el Centro Regional de Farmacovigilancia de Madrid se recibieron ocho notificaciones con sospechas de reacciones adversas a las cápsulas del Dr. Bogas. Las reacciones notificadas fueron: taquicardia, disnea, trastornos menstruales, trastornos del sueño, temblor, nerviosismo, astenia y síndrome de abstinencia.

En nuestro Centro se ha notificado un caso de reacción adversa en relación con este producto.

Mujer de 35 años que tomó las cápsulas «Reducción y Control de Peso del Doctor Bogas» (1-3 comp/día) para adelgazar, desde el 15/05/1993 hasta el 10/06/1993. El 31/05/1993 presentó una taquicardia sinusal diagnosticándosele hipertiroidismo con valores de T4=25 pmoles/l (normal: 9-23 pmoles/l). La paciente se recuperó tras la retirada del medicamento el 30/06/1993. No tomaba otra medicación y no se encontraron otras causas que pudieran explicar el cuadro.

Vacuna antigripal y herpes zóster

Las vacunas antigripales son suspensiones estériles preparadas a partir de virus inactivados. Se utilizan para la inmunización activa de pacientes de alto riesgo (ancianos, asmáticos, diabéticos...). Debido a los cambios periódicos en los antígenos de superficie de este virus, la OMS dicta recomendaciones anuales sobre la composición de la vacuna antigripal.

La administración parenteral de esta vacuna puede presentar reacciones locales y sistémicas. Varios síndromes neurológicos han sido asociados temporalmente con la administración de la vacuna antigripal, el más notable ha sido el Síndrome de Guillén-Barré (asociado también con otras inmunizaciones activas). Las manifestaciones neurológicas suelen aparecer en las tres primeras semanas. Afecciones tales como varicela, influenza A, paperas, herpes, fiebre glandular, parainfluenza 3, encefalitis del recién nacido, malestar gastrointestinal o del tracto respiratorio superior también han sido descritas.

En nuestro Centro se ha recibido una notificación donde tras la aplicación de una vacuna antigripal, aparece un herpes zóster:

Hombre de 76 años y 68 kilos de peso, que dos días después de recibir la vacuna de la gripe por vía subcutánea, le aparece un herpes zóster en hemitórax izquierdo, con vesículas hemorrágicas y fiebre moderada. Se recuperó del cuadro al cabo de 12 días.

Quinaprilo e impotencia

Quinaprilo es un fármaco que inhibe el paso de angiotensina I a angiotensina II. Es un profármaco que se convierte rápidamente en su forma activa en el intestino delgado y el hígado. Al igual que todos los IECA, disminuye la presión arterial mediante una reducción de las resistencias periféricas. Debido a su mayor liposolubilidad, el quinaprilo puede inhibir la actividad de la ECA tisular con más potencia que otros inhibidores, pero no se conoce la significación clínica de esta inhibición tisular. Algunos estudios sugieren que el quinaprilo puede ser también eficaz en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva.

Los efectos adversos del quinaprilo son parecidos a los de otros IECA. Aunque no se ha establecido una relación causal, efectos adversos raros, como la impotencia, han aparecido en pacientes recibiendo captoprilo o derivados.

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia, han sido notificados 24 casos de impotencia en el curso de tratamientos con distintos IECA (captoprilo, enalapril, fosinopril, quinaprilo, lisinopril, ramipril).

En nuestro Centro se ha recibido una notificación en la que el quinaprilo puede estar implicado en la aparición de impotencia:

Hombre de 61 años de edad y 76 kg de peso, tratado con quinaprilo 20 mg/día desde abril de 1992 hasta junio de 1993 por hipertensión arterial, que presenta impotencia «coeundi» durante los catorce meses de tratamiento. A los 23 días de la retirada de la medicación, y tras un proceso gradual, se normalizó su función sexual.

En definitiva, existen casos aislados de impotencia en el curso de tratamientos con inhibidores de la ECA, pero la relación causa-efecto no ha sido plenamente confirmada.

Quinolonas y alteraciones articulares

Las quinolonas son quimioterápicos cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de DNA. La incidencia general de reacciones adversas es del 5-10%. Los síntomas gastrointestinales son los más habituales (cerca del 5%), pero rara vez son tan intensos como para suspender el tratamiento. Se pueden producir alteraciones en el SNC en 1-4% de los pacientes: dolor de cabeza leve, mareos ligeros, leves alteraciones del sueño y alteración del estado de humor. Se han observado reacciones dermatológicas en 1-2% de los pacientes que generalmente consisten en fotosensibilidad o exantema no específico.

Las quinolonas inducen artropatías en perros. La evolución de esas lesiones suele ser favorable con recuperación tras 2-4 semanas de retirar la exposición.

Las alteraciones articulares descritas en humanos han sido mialgias, artralgias y tendinitis de localización preferente en el tendón de Aquiles. En el Centro Regional de Farmacovigilancia se han recogido dos notificaciones de artralgia inducida por ciprofloxacino. El número de notificaciones en el Sistema Español de Farmacovigilancia es de 21 con 25 reacciones adversas que se distribuyen así:

	Ofloxacino	Ciprofloxacino	Pefloxacino
Mialgia	4	2	1
Artralgia	3	1	—
Tendinitis	1	—	1
Artritis	1	—	—
Artropatía	1	—	—

Povidona yodada y reacción de hipersensibilidad en la pareja

La povidona yodada se utiliza, diluida en agua, como antiséptico vaginal. Debido a la poca cantidad de yodo libre —menos de 1 p.p.m. en una solución al 10%— su actividad antibacteriana es moderada y limitada en comparación con otros preparados de yodo.

Las soluciones de yodo pueden producir reacciones de hipersensibilidad tales como urticaria, angioedema, hemorragia cutánea o púrpura. También pueden teñir la piel, irritar los tejidos y causar sensibilización en algunos individuos. La povidona, sin embargo, parece ser menos irritante.

Presentamos un caso de sensibilización a yodo-povidona, recibido en nuestro Centro, donde la posible reacción adversa aparece en la pareja.

Mujer de 42 años de edad y 85 kilos de peso. Tras intervención quirúrgica ginecológica, comienza a aplicarse una solución vaginal de povidona yodada (dos lavados diarios) desde el 29-10-93 hasta el 9-11-93. Con fecha 6-11-93 su pareja comienza a presentar en el pene una reacción seca con grietas, reacción que se mantiene hasta el 15-11-93, fecha en la que la lesión cutánea desaparece y permanece un prurito residual.

COMISIÓN NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

Ketorolaco

La Comisión Nacional de Farmacovigilancia abordó el problema en su sesión de 30 de marzo de 1993 y en la del 10 de marzo de 1994 y evaluó la experiencia internacional y nacional. Hasta esta última fecha el Sistema Español de Farmacovigilancia había recibido 167 reacciones adversas, de las que 33 eran de hemorragia digestiva, 5 de insuficiencia renal aguda y 2 de shock anafiláctico, con resultado de muerte en 10 pacientes (7 por hemorragia digestiva, 2 por shock anafiláctico y 1 por necrosis hepática).

La conclusión de la Comisión ha sido que el perfil de toxicidad de Ketorolaco es superponible al de otros AINEs y que el número elevado de notificaciones de reacciones adversas en España asociadas a Ketorolaco pueda deberse a su alto consumo, por un lado, y a la inadecuada selección de los pacientes por otro. A ambos ha podido contribuir una promoción del producto demasiado volcada a destacar sus propiedades analgésicas pasando por alto que se trata de un AINE más que, por tanto, comparte sus mismos problemas.

Síndrome de muerte súbita del lactante y vacunación de DTP (Difteria-Tétanos y tos ferina)

El síndrome de muerte súbita del lactante se reconoció como tal entidad a comienzo de los años 60. En la actualidad se acepta la definición elaborada, en 1989, por el Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos, como «la muerte súbita e inesperada que ocurre en niños entre una semana y un año de edad y en los que un examen postmortem no demuestra ninguna causa de muerte».

En los últimos años se han realizado numerosas investigaciones para tratar de identificar los factores que intervienen en la aparición del síndrome de muerte súbita. En este contexto, la posible participación de la vacunación con DTP se ha investigado de forma exhaustiva. Numerosos estudios

científicos realizados en distintos países de nuestro entorno como Francia, Reino Unido, Noruega y Estados Unidos, han demostrado que no existe una asociación de causa-efecto entre la administración de la vacuna DTP y el síndrome de muerte súbita. La asociación temporal que se ha observado en algunos casos puede ser explicada simplemente como una coincidencia casual teniendo en cuenta que la edad de máxima frecuencia del síndrome de muerte súbita coincide con la edad de la administración de la vacunación de DTP.

Los beneficios que aporta la vacuna DTP son incuestionables. En España la vacunación masiva contra la tos ferina introducida a partir de 1965 se ha seguido de una reducción espectacular del número de fallecimientos por esta enfermedad: en 1951 se contabilizaron 551 fallecimientos (405 en menores de un año) atribuidos a esta enfermedad; en 1968 esta cifra había disminuido a 14 defunciones y en 1985 a una sola.

La eficacia de la vacuna contra la tos ferina ha podido ser corroborada tras las desafortunadas experiencias que han tenido lugar en tres países: Reino Unido, Suecia y Japón, en los que el descenso o interrupción de la vacunación, en poblaciones previamente bien vacunadas, dio como resultado la presentación de importantes epidemias de tos ferina con notable mortalidad asociada.

La mayoría de las vacunas se asocian a un riesgo bajo de complicaciones graves; la evaluación del beneficio de un programa de vacunación debe incluir una comparación entre el número de casos de enfermedad grave prevenidos por el programa y el número de casos graves debidos al programa.

Realizada esta evaluación, la Comisión Nacional de Farmacovigilancia, coincidiendo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud, considera que las vacunaciones actualmente recomendadas, incluyendo la vacunación frente a la difteria, tétanos y tos ferina, presentan una relación beneficio-riesgo claramente favorable, tanto para los individuos vacunados como para el conjunto de la población. Sería un error de graves consecuencias que la población, influida por informaciones sensacionalistas carentes de rigor científico, abandonara el programa de vacunaciones que tan buenos resultados vienen proporcionando a la sociedad.



BOLETIN

Consejo de Redacción: Alfonso Carvajal García-Pando, Luis H. Martín Arias; Ana Álvarez Requejo. Colaboran en este número: Alejandra García Ortiz, Ana Sánchez Sánchez, Juan Ramón Prieto Recio, Montserrat Pajares Fernández, Carlos José Mateu García y Jesús Martínez Llorente

Este número del Boletín de la Tarjeta Amarilla se ha realizado en colaboración con la Unidad de Farmacología Ocular del IOBA (Instituto de Oftalmología Aplicada) de Valladolid

Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León - Facultad de Medicina - 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
GRYFICWS GERMINAL, S. Coop. Ltda.