

# BOLETIN

DE LA  
TARJETA  
AMARILLA

Número seis. Septiembre 1993. Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León

## SUMARIO

### 1 Editorial

Diez años de Farmacovigilancia en España

### 2 Artículos

- 2.1. Beneficios y riesgos del tratamiento de la hipercolesterolemia. *Butlletí Groc. Catalunya.*
- 2.2. Hepatotoxicidad por droxicam. *Boletín del Centro de Farmacovigilancia de Castilla-La Mancha.*
- 2.3. Reacciones adversas al latex. *Boletín de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana.*

### 3 Notas Informativas

- 3.1. Doxiciclina y úlceras esofágicas
- 3.2. Ketorolaco
- 3.3. Broncoespasmo con captoprilo y maleato de enalaprilo
- 3.4. Hierbas y reacciones adversas
- 3.5. Información sobre teratógenos

### 4 Comisión Nacional de Farmacovigilancia

- 4.1. Ketorolaco

## EDITORIAL

### Diez años de Farmacovigilancia en España

En noviembre de 1982 comenzó en la Unidad Docente de Farmacología Clínica de la Ciudad Sanitaria Valle de Hebrón de Barcelona una experiencia de recogida de reacciones adversas a medicamentos que fue el origen del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV). El SEFV en la actualidad es una red de vigilancia epidemiológica que tiene como objetivo conocer el riesgo de los medicamentos en las condiciones reales de uso en nuestro país. Durante el período que va desde 1982 hasta la actualidad, este sistema se ha desarrollado y articulado en base a los llamados Centros Regionales y un Centro Coordinador. En la actualidad existen

14 Centros acreditados, radicando el Centro Coordinador en Majadahonda (Madrid), en el Centro de Farmacobiología perteneciente al Instituto Carlos III. Este modelo, se piensa, acerca más los programas de farmacovigilancia a los profesionales sanitarios y permite una mejor comunicación. El Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León comenzó a funcionar de forma continua a partir de 1989, después de una experiencia piloto puesta en práctica en 1986.

El SEFV ha recogido en este tiempo más de 25000 notificaciones provenientes en su mayoría de médicos de atención primaria, y en menor medida de médicos de hospital, farmacéuticos e industria farmacéutica. En estas notifica-

ciones existe una información muy valiosa para conocer los perfiles de toxicidad de muchos fármacos. Sin embargo, uno de los propósitos más importantes de la recogida de esa información es la generación de señales de alerta. Para los efectos del Programa de Farmacovigilancia de la OMS, adoptado en nuestro país, se entiende por alerta «...la información comunicada sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, cuando previamente esta relación era desconocida o estaba documentada de forma incompleta. Generalmente se necesita más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información». El Sistema Español de Farmacovigilancia, a través de la notificación voluntaria (tarjeta amarilla) ha detectado o confirmado distintos problemas relacionados con la seguridad de los medicamentos, comportándose así como un efectivo generador de señales. Entre estos problemas cabría destacar la hepatotoxicidad asociada a bendazac, quemaduras producidas por la crema Biostar®, encefalopatías por bismuto, lesión en el punto de aplicación con Daren®, hepatotoxicidad por cincifeno, agranulocitosis por cinopacida, parkinsonismo por cinarizina y flunarizina, alteraciones del gusto por citiolona, riesgo elevado de distonías agudas por cleboprida, hepatotoxicidad por droxicam, síndrome de Guillain-Barré por gangliósidos, hepatotoxicidad e hipersensibilidad por glafenina y, poliuria y disuria por metasilicato de aluminio y magnesio.

También ha servido el SEFV para difundir entre los profesionales sanitarios, de forma más rápida, los problemas asociados a los medicamentos, pensemos a este respecto en los efectos adversos asociados a amoxicilina-ácido clavulánico o la tos producida por IECA, dadas a conocer de forma pronta y detallada a través de los boletines de los distintos Centros y a través de publicaciones en revistas médicas, siempre con la información generada por el propio sistema. Existe, no obstante, una aportación de la farmacovigilancia más difícil de evaluar pero a la larga de una gran trascendencia,

se trataría de la propuesta cultural de que el beneficio entraña la aceptación de un riesgo, y es precisamente la ponderación de ese riesgo una de las condiciones de una medicación racional.

En 1985 se creó mediante una Orden Ministerial la Comisión Nacional de Farmacovigilancia, es esta una instancia muy importante para el funcionamiento del SEFV. Se trata de una comisión de expertos que asesora a las autoridades sanitarias sobre la seguridad de los medicamentos. De nada serviría tener una buena información sobre la seguridad de los medicamentos, si ésta no se tradujera en medidas de tipo administrativo que modifiquen en consonancia la oferta de medicamentos, bien retirándolos si es preciso, o restringiendo sus usos, o simplemente modificando la información que acompaña a los medicamentos. La Comisión Nacional de Farmacovigilancia ha intervenido entre otros asuntos, en la elaboración del Programa Selectivo de Revisión de Medicamentos (PROSEREME); en la redacción y publicación, en colaboración con la Sociedad Española de Alergología, de unas normas de prevención de reacciones alérgicas a medicamentos; seguimiento de radiofármacos; redacción de directrices sobre realización de estudios de farmacovigilancia; así como en numerosos temas específicos como retirada de distintos fármacos (suprofeno, cinopacida, sales de bismuto, canrenoato, clozapina, Biostar® crema, triptófano, cincifeno, asociaciones de anestésicos oftalmológicos con antibióticos y antisépticos, glafenina, gangliósidos, triazolam, bendazac) y modificación de las condiciones de uso (cleboprida, aspirina en relación con el síndrome de Reye, vitamina A, espirolactona, mianserina, amiodarona, anticonvulsivantes en embarazo, flunarizina y cinarizina, flecainida).

En este número de nuestro boletín recogemos por su importancia distintos artículos publicados en boletines de otros centros, y que sin duda contribuirán a dar una idea de la aportación del Sistema Español de Farmacovigilancia.

## ARTICULOS

### Beneficios y riesgos del tratamiento de la hipercolesterolemia.

*(Butlletí Groc. Cataluña)*

Desde 1990 se han comercializado tres hipolipemiantes inhibidores de la reductasa del 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA reductasa): lovastatina, simvastatina y pravastatina. A pesar de su reciente introducción en el mercado, ya hemos recibido 92 notificaciones que describen 179 reacciones adversas atribuidas a estos medicamentos. En este número se revisa la seguridad de los fármacos hipolipemiantes en relación con los posibles beneficios que pueden derivarse de su uso.

#### *Papel de los lípidos en la aterogénesis*

Las lipoproteínas transportan triglicéridos y colesterol, por lo que se consideran elementos fundamentales del me-

tabolismo lipídico. Se cree que la aterogénesis resulta de la interacción entre la hipercolesterolemia y otros factores, como ciertos acontecimientos celulares en la pared vascular (1). Estas ideas proceden de experimentos en animales y de estudios epidemiológicos observacionales. En todo caso, debería comprobarse su relevancia con estudios experimentales en la especie humana que demostraran que la disminución de las cifras de colesterol se sigue de una disminución de la mortalidad por cardiopatía isquémica.

#### *El desarrollo de fármacos hipolipemiantes*

En 1961 un grupo de médicos eligió el triparanol como el medicamento que, durante aquel año, había supuesto el avance médico más importante: la ciencia había obtenido un instrumento para modificar ciertos aspectos de la recientemente descubierta biología molecular (2). Aquel año también

marcó el inicio de una carrera comercial avalada por los descubrimientos de los fisiólogos sobre la arteriosclerosis y apoyada por el temor al infarto de miocardio, enfermedad suficientemente conocida y temida por la población. Poco a poco, la palabra «colesterol» llegaría a formar parte del bagaje lingüístico habitual y así fue como una molécula lipídica que se encuentra en la sangre en unas determinadas concentraciones —y que juega algún papel en ella— llegó a convertirse en un «problema». En la actualidad hay más de treinta fármacos hipolipemiantes comercializados en España.

El triparanol producía cataratas y alopecia y por este motivo se retiró rápidamente del mercado. Pero sus efectos indeseables se atribuyeron más a la interferencia metabólica que producía, que a la toxicidad directa del fármaco. La lección más inmediata que se dedujo fue que cualquier interferencia química y poco cuidadosa sobre el metabolismo lipídico podría desequilibrar este complejo sistema fisiológico con múltiples consecuencias, muchas de ellas imprevisibles (2).

Los hipolipemiantes comercializados se agrupan según su mecanismo de acción (véase el cuadro). Las *resinas aniónicas no absorbibles* secuestran ácidos biliares en el intestino, atrapando el colesterol y aumentando su excreción por las heces. Los *derivados del ácido fibrótico* disminuyen la síntesis de triglicéridos de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y aumentan la actividad de la lipoproteinlipasa, lo que potencia la eliminación de lipoproteínas ricas en triglicéridos desde el plasma. Se desconoce el mecanismo de acción exacto del *ácido nicotínico* y del *probuco*; en el caso del *probuco*, hay que recordar que, además de reducir el nivel de colesterol y de lipoproteínas de baja densidad (LDL), también disminuye las lipoproteínas de alta densidad (HDL), sin apenas modificar las VLDL. Los *inhibidores de la HMG-CoA reductasa* inhiben el enzima que cataliza el paso limitante de la síntesis de colesterol en el hígado y en el intestino (3).

**Principios activos y especialidades con actividad hipolipemiente comercializados en España**

Fármaco	Nombre comercial	Fármaco	Nombre comercial
<i>Derivados del ácido clofibrótico (fibratos)</i>		colestipol	Colestid®
ác. clofibrótico (alúfibrato)	Arteriobrate®	dextrano	Dexide®
bezafibrato	Difaterol®, Eulitop®, Reducterol®, Aterozot®, Biniwas®	filicol	Efensol®
binifibrato	Neo-Atromid®	Probuco	Bifenabid®, Panesclerina®, Superlipid®
clofibrato	Afloyan®	<i>Inhibidores de la HMG-CoA reductasa («estatinas»)</i>	
etofibrato	Liparison®, Lipovas®, Secalip®	lovastatina	Lipofren®, Mevacor®, Nergadan®, Taucor®
fenofibrato	Boluto®, Decrelip®, Gemfibrozilo	pravastatina	Lipemos®, Liplat®
gemfibrocil	Domac®, Gemfibrozilo Sat®, Litarek®, Lopid®, Taborcil®, Tentroc®, Trialmin®	simvastatina	Colemin®, Pantok®, Zocor®
nicofibrato	Arterium®	<i>Otros</i>	
pirifibrato	Bratenol®	benfluorex	Modulator®
plafibrato	Idonor®	nicotinato de tocoferol	Disclar Casen®, Vitaber PP+E®
tocofibrato	Transferal®	pantetina	Atarone®, Liponet®, Obliterol®
<i>Derivados del ácido nicotínico</i>		priricarbato	Colesterinex®, Duvaline®, Esterbiol®, Vasmol®
niceritrol	Percyt®	pirozadil	Atepium®, Pemix®
<i>Absorbentes del colesterol</i>		sultamato de piperacina	Ceforcal®, Mimedran®
colestiramina	Lismol®, Resincolestiramina®	tiadenol	Endol®, Millaterol®, Norlipol®

### ¿El colesterol es un «problema»?

En animales de experimentación y en estudios observacionales se ha observado que niveles altos de lípidos plasmáticos —sobre todo de colesterol— se asocian al desarrollo de arteriosclerosis y de su complicación más frecuente, la cardiopatía isquémica. Por ello se ha propuesto reducir el colesterol plasmático por debajo de concentraciones consideradas «límite» según los resultados de los estudios epidemiológicos observacionales. Actualmente incluso se recomienda tratar con hipolipemiantes a todas las personas con cifras superiores a 262 mg/100 ml. Sin embargo, este punto de vista no está unánimemente aceptado. Tres recientes revisiones de ensayos clínicos sobre disminución del colesterol con dieta o con fármacos concluyen que, como máximo, la disminución del colesterol puede seguirse de una reducción mínima, estadísticamente no significativa, de la mortalidad por cardiopatía isquémica (4), o ni siquiera esto (véase la tabla 1) (5).

Se han realizado numerosos ensayos clínicos para comprobar los posibles efectos beneficiosos de la reducción del colesterol sobre la mortalidad cardiovascular. En algunos de ellos se han estudiado los efectos de dietas y en otros los efectos de dietas acompañadas de tratamiento farmacológico. En todos ellos los resultados no han sido demasiado espectaculares. Así por ejemplo, en un ensayo sobre la colestiramina, la diferencia absoluta de morbimortalidad en los dos grupos, de un 1,7% (9,8% en el grupo de referencia en comparación con 8,1% en el grupo tratado con colestiramina) se presentaba como una reducción del 19%, que expresa un valor relativo (6). Análogamente, en un estudio sobre gemfibrocil, la diferencia absoluta de un 1,4% en las incidencias de cardiopatía isquémica (4,1% en comparación con 2,7%) se presentó como una reducción del 34% (7). En estos dos ensayos se observaron diferencias entre el grupo tratado con hipolipemiantes y el grupo de referencia, pero ha habido muchos otros ensayos negativos (los incluidos en la tabla 1 son sólo los de prevención primaria, pero los resultados en prevención secundaria son semejantes).

**TABLA 1**

**Efectos globales de la reducción de la concentración de colesterol y la mortalidad total y específica. Resultados de 7 ensayos clínicos, tres con reducción a través de medidas dietéticas y cuatro mediante tratamiento farmacológico (Modificada de Muldoon et al<sup>4</sup>)**

	mortalidad total		mortalidad cardiovascular		mortalidad por violencia <sup>a</sup>	
	I <sup>b</sup>	C <sup>b</sup>	I <sup>b</sup>	C <sup>b</sup>	I <sup>b</sup>	C <sup>b</sup>
<i>Ensayos con dieta</i>						
1 <sup>c</sup>	174	177	41	50	4	0
2 <sup>d</sup>	158	153	39	34	21	14
3 <sup>e</sup>	188	217	34	76	13	18
Subtotal	520 (8,9%)	547 (13,3%)	114 (3,2%)	160 (4,5%)	38 (1,1%)	32 (0,9%)
<i>Ensayos farmacológicos</i>						
4 <sup>f</sup>	128	87	36	34	18	15
5 <sup>g</sup>	17	27	9	22	2	0
6 <sup>h</sup>	68	71	32	44	11	4
7 <sup>i</sup>	45	42	14	19	10	4
Subtotal	258 (2,6%)	227 (2,3%)	91 (0,9%)	119 (1,2%)	41 (0,4%)	23 (0,2%)

<sup>a</sup> Incluye accidentes, violencia, traumatismos y suicidios.

<sup>b</sup> I = grupo de intervención; C = grupo de control.

<sup>c</sup> *Los Angeles Veterans Administration Study*; dieta pobre en colesterol (424 enfermos) y dieta convencional (422); seguimiento de 8 años.

<sup>d</sup> *Minnesota Coronary Survey*; dieta pobre en colesterol (2197) y dieta convencional (2196); seguimiento de 1,1 años.

<sup>e</sup> *Finnish Mental Hospital*; dieta pobre en colesterol (902) y dieta convencional (928); seguimiento de 12 años.

<sup>f</sup> *WHO Study*; clofibrato (1,6 g al d, 5331 enfermos) y placebo (5296); seguimiento de 5,3 años.

<sup>g</sup> *Colestipol/Upjohn Study*; colestipol (15 g al d, 548) y placebo (546); seguimiento de 1,9 años.

<sup>h</sup> *Lipid Research Clinics*; colestiramina (24 g al d) + dieta (1906 enfermos) y placebo + dieta (1900); seguimiento de 7,4 años.

<sup>i</sup> *Helsinki Heart Study*; gemfibrocil (1200 mg al d) + dieta (2051 malalts) y placebo + dieta (2030); seguimiento de 5 años.

Tal como demuestra un reciente análisis, en las revisiones publicadas sobre esta cuestión se tiende a citar sólo los ensayos «positivos» (en los que se ha demostrado algún efecto beneficioso asociado a la reducción del colesterol), pero no los «negativos»: hasta la actualidad se conocen 22 ensayos clínicos sobre reducción del colesterol y morbimortalidad cardiovascular; su revisión conjunta indica que la disminución del colesterol no modifica ni la mortalidad global ni la debida a cardiopatía isquémica. Sin embargo, las revisiones citan mucho más los ensayos «positivos» que los «negativos» (8).

Además, hasta ahora los estudios se han realizado casi exclusivamente en hombres y en grupos de mediana edad, de forma que los resultados (aunque fueran positivos) serían poco extrapolables a toda la población. De todo ello se desprende que se deberían conocer mejor las consecuencias clínicas de la disminución de las lipoproteínas LDL y del aumento de las HDL en plasma de pacientes sin antecedentes.

## Reducción del colesterol y muerte violenta

Con este debate como telón de fondo, en los últimos años ha habido un par de circunstancias que pueden modificar la actitud en relación con la reducción del colesterol.

En 1990 se publicó un metaanálisis sobre los resultados de diversos ensayos clínicos sobre el uso de hipolipemiantes en la prevención primaria de la cardiopatía isquémica (4). Su hallazgo más importante fue que la disminución del colesterol no producía ninguna modificación de la mortalidad total porque parecía que lo que se modificaba era la causa de muerte: se reducía la mortalidad por enfermedades cardiovasculares (en 28 defunciones por 100.000 personas tratadas y año) pero aumentaba la causada por muertes violentas y suicidio (en 29 defunciones por 100.000 personas y año) (véase la tabla 1).

Poco después de la publicación de este metaanálisis se publicaron los resultados de un nuevo ensayo clínico que investigaba los efectos a largo plazo de la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares —con dieta, antihipertensivos y clofibrato o probucol— en hombres de mediana edad. Una vez más se registró un incremento del número de muertes violentas en el grupo de intervención (13 de 612 tratados en comparación con 1 de 610 no tratados) (9). Se ha propuesto que en futuros estudios sobre mortalidad en relación con el colesterol se añadan nuevas variables, como la evaluación de la depresión, la autoestima y la dependencia, con escalas validadas. Además, aunque no se conozca bien el mecanismo de este efecto, por el momento debe considerarse que la reducción del colesterol se asocia a un incremento de la mortalidad por violencia (10).

## Otros efectos indeseables de los hipolipemiantes

Las resinas de intercambio iónico no se absorben, por lo que la mayor parte de sus efectos indeseables son gastrointestinales. Algunas series describen constipación casi en la mitad de los usuarios y también anorexia, náuseas, pirosis y meteorismo en proporciones significativas de enfermos. Más raramente se han descrito trastornos electrolíticos —como acidosis hipoclorémica—, que se deben a su mecanismo de acción (intercambio iónico). Por la misma razón, también se han descrito déficits de algunas vitaminas liposolubles, que pueden desencadenar hemorragias (por déficit de vitamina K) y osteoporosis y osteomalacia (por déficit de vitamina D) (3).

Las reacciones adversas más frecuentes de los derivados del ácido fibríco también son gastrointestinales: dispepsia, meteorismo y diarrea. También se han descrito retención de líquidos, impotencia, aumento transitorio de transaminasas y un «síndrome muscular» —más frecuente en paciente nefróticos— que consiste en mialgia, debilidad, malestar general y aumento de la concentración plasmática de CPK (11).

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden producir reacciones miopáticas (mialgia, rabdomiolisis, aumento de CPK) —más frecuentes cuando se administran conjuntamente con gemfibrocil o niacina— (11); parece que se deben a un mecanismo de toxicidad directa. Dado que se trata de fármacos con una experiencia de uso relativamente limitada, no se puede conocer completamente su perfil de efectos indeseables. De todas formas, hasta el momento se han registrado aumento de las transaminasas, cefalea, vértigo, sintomatología digestiva —dolor, constipación o diarrea que puede obligar a interrumpir el tratamiento—, disminución del tiempo de sueño, depresión y proteinuria.

## Efectos indeseables notificados con la tarjeta amarilla

Hemos recibido 407 notificaciones de reacciones adversas en las que se ha implicado un hipolipemiente como fármaco causal. Un 80% se originaron en atención primaria. Un 67% de los enfermos (272) fueron mujeres y la media de edad de los pacientes afectados ha sido de 58,5 años (DE=12,3). Cada paciente había tomado una media de 1,7 fármacos (DE=1,3).

Un 80% de las notificaciones (326) describe reacciones leves, el resto corresponde a reacciones de gravedad moderada (73; 18%) o grave (8; 2%). La proporción de reacciones leves es más elevada en las notificaciones referentes a lovastatina que en las referentes a gemfibrocil o a bezafibrato, pero no se puede afirmar que la gravedad de los efectos indeseables sea distinta para cada producto.

En la tabla 2 se puede ver la distribución de las 769 reacciones descritas en estas notificaciones, según los órganos y sistemas afectados y según el grupo farmacológico. En general, el patrón de reacciones adversas notificadas para cada principio activo es similar al descrito en series más amplias. Al comparar los derivados del ácido fibrico con las estatinas llaman la atención algunas diferencias. Aunque el número de notificaciones es limitado, hay más reacciones cutáneas y hepáticas con los fibratos y más reacciones del sistema nervioso, musculoesqueléticas y cardiovasculares con

los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. De hecho, el segundo órgano más afectado por este último grupo de fármacos es el sistema nervioso y las reacciones de este tipo más notificadas son cefalea, mareos, parestesias y temblor.

Cuarenta y cinco notificaciones (11,1% del total) describían alguna reacción no conocida en el momento de la notificación y 46 más (11,3%) describían reacciones para las que había pocos casos conocidos. A continuación detallamos alguna de estas señales.

Se han notificado 4 casos de impotencia atribuida a *gemfibrocil*, un efecto indeseable descrito para el clofibrato pero menos conocido para este fármaco.

Con el *bezafibrato* se han descrito alteraciones de la visión (4) y alteraciones del sueño (6).

Respecto a la *lovastatina*, hay que citar una notificación de amnesia de 4 días de duración en un hombre de 90 años que sólo había tomado este fármaco, así como un caso de ginecomastia en un paciente de 58 años sin otro posible factor etiológico que pudiera explicar la reacción.

Hemos recibido pocas notificaciones sobre *simvastatina* (9); entre ellas hay un caso de alteración del sueño, una reacción ya descrita para la lovastatina, pero menos conocida para este nuevo derivado.

Hasta ahora no se ha recibido ninguna notificación referente a *pravastatina*.

**TABLA 2**

**Reacciones adversas de los hipolipemiantes notificadas con la tarjeta amarilla**

órgano/sistema	Fármacos							
	fibratos		«estatinas» <sup>a</sup>		resinas		probucol	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
digestivo	133	(29,7)	58	(32,4)	44	(80,1)	6	(33,2)
piel y faneras	96	(21,5)	14	(7,8)	2	(3,6)	2	(11,1)
hígado	46	(10,3)	3	(1,7)	—	—	3	(16,7)
sist. nerv. central y periférico	38	(8,5)	29	(16,2)	2	(3,6)	—	—
generales	30	(6,7)	17	(9,4)	6	(10,9)	3	(16,7)
musculoesqueléticas	28	(6,3)	19	(10,6)	—	—	1	(5,6)
psiquiátricas	16	(3,6)	12	(6,7)	—	—	—	—
metabólicas	16	(3,6)	8	(4,5)	—	—	1	(5,6)
hematológicas	16	(3,6)	1	(0,6)	—	—	2	(11,1)
sistema nervioso autónomo	11	(2,5)	4	(2,2)	—	—	—	—
órganos de los sentidos	7	(1,6)	3	(1,7)	—	—	—	—
urinario	6	(1,3)	1	(0,6)	1	(1,8)	—	—
respiratorio	2	(0,4)	—	—	—	—	—	—
cardiovascular	1	(0,2)	10	(5,6)	—	—	—	—
reproductor	1	(0,2)	—	—	—	—	—	—
totales	447	(100)	179	(100)	55	(100)	18	(100)

<sup>a</sup> Lovastatina, pravastatina y simvastatina

## La decisión de tratar a cada paciente

La comercialización de un nuevo grupo de hipolipemiantes ha incrementado aún más las presiones comerciales en torno al «problema» del colesterol. Así la colestiramina y el colestipol serían los únicos fármacos recomendados en niños, el gemfibrocil podría ser una buena opción para los enfermos con hipertrigliceridemia o con anomalías lipídicas combinadas y se ha sugerido el uso de lovastatina para los pacientes con niveles de colesterol más elevados. De todas

formas, ésta es la teoría, pero la práctica es otra. Es frecuente la prescripción de fármacos hipolipemiantes a personas con niveles sólo ligeramente elevados de colesterol y sin otros factores de riesgo. También es frecuente que se invite al médico a prescribir estos productos sin hacer referencia a la posible mejora de otros factores de riesgo (hábito de fumar, dieta, consumo excesivo de alcohol, sedentarismo, hipertensión). Esta orientación tan agresiva sobre la prevención primaria en individuos con un riesgo bajo hace pensar en la muy discutible voluntad de los fabricantes de convertir en enfermos a una proporción importante de personas sanas (12).

La elección del fármaco debería basarse en el trastorno lipídico a tratar, el patrón lipídico distorsionado y la eficacia de cada producto en cada trastorno; pero también se debería valorar la experiencia de uso de cada fármaco y la existencia de amplios ensayos clínicos de una duración adecuada, que permitan conocer la seguridad a largo plazo de cada uno de ellos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los modestos resultados de los ensayos clínicos se obtuvieron en un ambiente cuidadosamente preparado, con pacientes y médicos muy motivados, con consejo dietético especializado y de forma gratuita. Es difícil predecir que estos resultados se puedan reproducir en la práctica clínica convencional (13). Además, datos recientes sugieren que la relación entre niveles séricos de colesterol y tasa de mortalidad podría ser más compleja de lo que se había creído previamente (14,15).

Los expertos en dietética aseguran que con una vida sana se puede lograr una reducción de las cifras de lipoproteínas LDL: alguna adecuación de la dieta y una sensible modificación de ciertos hábitos como el de fumar, consumo excesivo de alcohol, ejercicio moderado y mantenimiento del peso ideal. De hecho, los dietistas argumentan que muchas personas con una concentración plasmática de colesterol superior a la deseada responden a la dieta y que una buena dieta no sólo reduce el colesterol, sino que equilibra el peso corporal y disminuye la tensión arterial, dos factores que también mejoran el pronóstico de la enfermedad coronaria. Según este punto de vista, los fármacos se pueden evitar totalmente o utilizarse como suplementos en los pocos casos en los que una dieta bien diseñada no sea satisfactoria.

Para los pacientes con niveles elevados de colesterol (>300 mg/100 ml), sobre todo si presentan otros factores de riesgo, la decisión de tratar o de no tratar puede ser bastante fácil; no obstante, con cifras más bajas y con menos factores de riesgo la actitud a seguir en la mayoría de los casos puede que no sea la prescripción de un hipocolesterolemiante. Hay que explicar a los pacientes que las opiniones sobre la necesidad de disminuir las cifras de colesterol son muy diversas y que el tratamiento no está desprovisto de incomodidades, de efectos indeseables ni de coste.

## Conclusiones

La presión comercial ejercida por los fabricantes de medicamentos para la reducción de los lípidos plasmáticos, especialmente de los más nuevos, así como la utilidad que parece tener la modificación de ciertos hábitos —como la dieta, el hábito de fumar, el consumo inmoderado de alcohol o el ejercicio moderado— obligan a hacer un detenido estudio de cada paciente antes de decidir si se debe prescribir o no un fármaco hipocolesterolemiante. Además, las dudas surgidas recientemente sobre los beneficios inicialmente esperados de la disminución del colesterol y sobre la seguridad de estos productos deberán limitar su uso a los pacientes con niveles de colesterol más elevados y con otros factores de riesgo cardiovascular asociados.

La tarjeta amarilla permite conocer el perfil de reacciones adversas de los fármacos de reciente comercialización. Para los nuevos hipolipemiantes, hemos podido identificar algunos efectos indeseables que no habían sido descritos o de los que se tenía un conocimiento escaso o nulo. La notificación de nuevos casos permitirá consolidar estas señales y valorar si hay diferencias en la gravedad de los efectos producidos por cada preparado.

## REFERENCIAS

1. Steinberg D, Witztum JL. *JAMA* 1990; 264:3047-52.
2. Dukes G, Helsing E. En: *Side effects of drugs, Annual 14*. dir por MNG Dukes y L Beeley. Amsterdam: Elsevier 1990: XIX-XXIV.
3. O'Connor P, Peely J, Shepherd J. *BMJ* 1990;300:667-72.
4. Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA. *BMJ* 1990;301:309-14.
5. McCormick J, Skrabanek P. *Lancet* 1988; 2:839-41.
6. Lipid Research Clinics Program. *JAMA* 1984;251:351-64.
7. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. *N Engl J Med* 1987; 317:1237-45.
8. Ravnkov U. *BMJ* 1992;305:15-9.
9. West R. *J Epidemiol Comm Hlth*, 1992; 46:321-2.
10. Smith GD, Pekkanen J. *BMJ*, 1992;304:431-4.
11. Odegaard OR. En: *Meyler's side effects of drugs*, dir por MNG Dukes. Amsterdam: Elsevier, 1988;378-9.
12. Anónimo. *Med Letter Drugs Ther* 1992;34:57-8.
13. Brett AS. *N Engl J Med* 1989;321:676-80.
14. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. *N Engl J Med* 1989; 320:904-10.
15. Isles CG, Hole DJ, Gillis CR, Hawthorne VM, Lever AF. *BMJ* 1989;298: 920-4.

## Hepatotoxicidad por droxicam

(Boletín del Centro de Farmacovigilancia de Castilla-La Mancha)

Hasta abril de este año, la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia contenía 75 notificaciones de reacción adversa al droxicam y 381 al piroxicam. En la tabla I figura el perfil de toxicidad notificada de ambos fármacos, siendo lo más llamativo que mientras que para el piroxicam se comunican reacciones hepáticas en el 3,2% de las tarjetas (9 casos), para el droxicam la cifra es del 42,7% (32 casos). El menor % de reacciones digestivas para el droxicam puede deberse en todo o en parte a su exceso de reacciones hepáticas, ya que de lo contrario se hubieran recibido un total de 44 notificaciones a este fármaco y el % de RAM digestivas hubiera sido del 52,3%. También hay que tener en cuenta para explicar las diferencias en algunos tipos de reacciones que, en los últimos años, centros de farmacovigilancia españoles han realizado estudios específicos de farmacovi-

gilancia (p. ej. sobre toxicidad hematológica y hemorragia digestiva por AINEs), y los datos obtenidos en ellos pueden haber modificado tanto el número total de reacciones a piroxicam como el número de algunos tipos específicos. Por tanto, la diferencia en el % de reacciones hepáticas para ambos fármacos no representa exactamente la realidad, aunque creemos que, al ser tan grande, no se explica sólo (ni en su mayor parte) por los factores indicados.

En la tabla II figuran las características clínicas más importantes de los casos de toxicidad hepática a droxicam; en su mayoría los pacientes afectados presentaron un patrón colestático y la latencia y duración de la reacción fue muy variable. No es posible deducir el mecanismo de toxicidad con los datos disponibles.

En la tabla III se indican las tasas de reacciones hepáticas y de otros tipos por cada 100.000 meses de tratamiento. Para elaborar esta tabla se han utilizado los datos de ventas de especialidades que contienen droxicam hasta agosto de 1992 que figuran en el documento «Daño Hepático Asociado

a Droxicam. Informe de Seguimiento», realizado por el Centro Coordinador del Sistema Español de Farmacovigilancia en noviembre de 1992. A la vista de estos datos parece que tanto el tener más de 64 años de edad como el ser varón son factores de riesgo para la toxicidad hepática por droxicam. Sin embargo no conocemos la distribución de las ventas de droxicam por edad y sexo simultáneamente y, además, la tasa de notificación de reacciones no hepáticas es también más alta para los varones que para las mujeres; por ello, no es posible definir de manera fiable el papel de estos factores en el riesgo de toxicidad hepática. No obstante, los OR (Odds Ratio) de notificación de toxicidad hepática frente a otro tipo de notificaciones de las diversas combinaciones de edad y sexo con respecto a las mujeres menores de 65 años son las siguientes: varones menores de 65 años, 0,6 (IC 95%: 0,17 - 2,07); mujeres mayores de 64 años, 1,4 (IC 95%: 0,37 - 5,27); varones mayores de 64 años, 3,7 (IC 95%: 0,91 - 14,88). Parece, por tanto, que este último grupo tiene un especial riesgo de toxicidad hepática.

El droxicam es un profármaco, de forma que antes de su absorción es hidrolizado a piroxicam y, en principio, nada más que el producto activo es absorbido. Por ello, es muy llamativa la diferencia observada en cuanto a toxicidad hepática en el perfil de toxicidad de ambos fármacos. La Comisión Nacional de Farmacovigilancia estudió el problema nuevamente en noviembre de 1992 y sus conclusiones no variaron con respecto a la primera vez que se ocupó del asunto (noviembre de 1991). Estas conclusiones se resumen en mantener la vigilancia, informar de la posibilidad de hepatotoxicidad en el prospecto del fármaco y continuar con los estudios básicos en un intento de aclarar si existe algún mecanismo por el que el droxicam pueda tener una toxicidad diferente a la del piroxicam.

**TABLA 1**

**Nº de tarjetas en que aparece al menos un órgano o sistema y % sobre el total (75 droxicam, 381 piroxicam). La suma de % es > 100 ya que en una tarjeta puede aparecer más de un tipo de reacción**

Órgano-Sistema	Droxicam	Piroxicam
Piel y anejos	15 (20,0%)	89 (23,4%)
SNC, periférico y autónomo	3 (4,0%)	25 (6,6%)
Órganos de los sentidos	0, (0,0%)	8 (2,1%)
Psiquiátricas	1 (1,3%)	9 (2,4%)
Digestivas	23 (30,7%)	281 (73,8%)
Hepáticas	32 (42,7%)	9 (3,2%)
Metabólicas y endocrinas	8 (10,7%)	8 (2,1%)
Cardiovasculares	9(12,0%)	16 (4,2%)
Respiratorias	3 (4,0%)	4 (1,0%)
Hematológicas	2 (2,7%)	18 (4,7%)
Nefrouriurias	2 (2,7%)	7 (1,8%)
Generales	8 (10,7%)	49 (12,9%)
Otros	0 (0,0%)	14 (3,6%)

En el boletín nº 3 de 1991 se informó de que en noviembre de 1991 se conocían 17 casos y de que, en opinión del Centro de Farmacovigilancia de Castilla-La Mancha, parecía haber diferencias en la incidencia y tipo de toxicidad hepática inducida por droxicam y por piroxicam. Se decía también en ese boletín que, en cualquier caso, además de los estudios básicos pertinentes, era necesario realizar estudios epidemiológicos diseñados para aclarar el problema. Sin embargo, en el tiempo transcurrido desde entonces, ha quedado claro que tales estudios serían complejos y prolongados,

**TABLA 2**

**Características clínicas de las reacciones hepáticas a droxicam (\$, &: Existencia de una explicación causal alternativa más (\$ o, igual o menos (&) verosímil. \*: Serología negativa. # Histología compatible)**

Indicación	Edad (años)	Sexo	Latencia (días)	Duración (días)	Desenlace	Tipo	Gravedad/otros
Artralgia	48	M	39	?	en evolución	colestático	moderada \$ **
Ciática	60	M	39	40	recuperado	hepatocelular	moderada
Lumbalgia	61	F	9	9	recuperado	hepatocelular	moderada
Osteoporosis	65	F	16	30	recuperado	hepatocelular	moderada
Artralgia	58	M	7	?	recuperado	colestático	moderada **
Poliartritis	57	F	94	?	recuperado	colestático	moderada
Dolor Postquirúrgico	82	M	30	27	recuperado	colestático	moderada
Osteoporosis	67	M	16	30	recuperado	colestático	grave
Osteoartrosis	63	F	?	40	recuperado	colestático	moderada
Osteoartrosis	65	M	15	30	recuperado	colestático	moderada *
Osteoartrosis	64	F	5	17	recuperado	colestático	moderada *
Artritis Reumatoide	49	F	50	?	en evolución	colestático	moderada
Osteoartrosis	60	F	45	?	en evolución	hepatocelular	moderada
Osteoartrosis	68	F	3	?	recuperado	colestático	moderada
Osteoartrosis	59	M	37	120	recuperado	hepatocelular	moderada **
Lumbalgia	45	F	51	?	recuperado	mixto	moderada *
Osteoartrosis	60	F	45	79	recuperado	colestático	grave &*
Artralgia	77	M	19	?	en evolución	colestático	grave **
Artralgia	77	M	20	70	recuperado	colestático	grave **
Artralgia	88	M	31	?	en evolución	colestático	grave *
Osteoartrosis	60	F	2	?	?	alt. analitic	grave *
Osteoartrosis	58	M	33	?	en evolución	hepatocelular	grave \$
Lumbalgia	66	F	32	55	recuperado	colestático	moderada **
Periartritis	55	F	35	?	recuperado	alt. analitic	leve *
Osteoartrosis	67	M	77	60	recuperado	colestático	grave *
Osteoartrosis	65	F	10	?	recuperado	colestático	grave *
Dolor Postraumático	37	F	20	?	recuperado	colestático	moderada **
Dolor Postraumático	66	F	20	120	recuperado	miscro	moderada *
Artralgia	67	F	?	?	recuperado	colestático	moderada
Artropatía Gotosa	82	M	60	31	recuperado	colestático	moderada & **
Osteoartrosis	65	?	25	70	recuperado	hepatocelular	moderada



y parece que no se ha emprendido ninguno. Por ello, creemos que es difícil que se llegue a cuantificar la incidencia de hepatotoxicidad con droxicam y a dilucidar así de manera formal si plantea algún problema distinto a los del piroxicam. Dos son los motivos por los que no se puede afirmar, con la misma fuerza con la que, p. ej., se afirma que los niveles altos de colesterol son un factor de riesgo de cardiopatía isquémica, que el droxicam causa hepatotoxicidad con mayor frecuencia que el piroxicam: 1.- con el sistema de notificación voluntaria de RAM no se pueden someter a prueba de manera formal hipótesis sobre incidencia de toxicidad, y 2.- lo que parecen ser hechos no pueden ser explicados por lo que se sabe sobre la farmacología del droxicam. Pero lo que parecen ser hechos tienen tanta apariencia de realidad y son tan importantes que, si se desea mantener el producto en el mercado farmacéutico, es necesario hacer todo lo posible para asegurarse de que verdaderamente se conoce lo suficiente sobre él.

Y mientras tanto son los prescriptores los que deben decidir con respecto a su relación beneficio-riesgo en cada paciente. Para ello han de tener en cuenta el problema de toxicidad hepática que parece plantear así como las alternativas a este fármaco y su perfil de toxicidad, por más que para diversos AINEs de uso común éste no sea bien conocido (en opinión del Centro de Farmacovigilancia de Castilla-La Mancha, sería más útil esforzarse en conocer perfectamente la relación beneficio-riesgo de algunos de los AINEs que ya existen, que disponer cada vez de más fármacos aparentemente iguales). Finalmente, creemos también que continúa siendo importante el notificar cualquier sospecha de reacción adversa al droxicam y, como patrón de referencia, a otros oxicames, pero no por que ello pueda proporcionar una evidencia sustancialmente distinta a la ya disponible y resolver el problema en un sentido u otro, si no para que no se olvide que existe una duda muy razonable sobre la seguridad del fármaco.

**TABLA 3**

**Notificaciones a droxicam por cada 100.000 meses de tratamiento**

	Ram Hepáticas	Ram no Hepáticas
<i>Sexo</i>		
Masculino	3,0	6,8
Femenino	1,5	3,8
<i>Edad</i>		
> 64 años	2,7	4,6
< 65 años	1,5	4,6

### Retirada de los gangliósidos

El Ministerio de Sanidad y Consumo, de acuerdo con el laboratorio implicado, ha decidido suspender temporalmente la comercialización de las especialidades farmacéuticas que contienen gangliósidos como principio activo (NEVROTAL®, NEVROTAL FORTE®). Esta medida se ha adoptado debido a la posible asociación entre la administración de gangliósidos y la aparición de las reacciones adversas consistentes en síndrome de Guillain-Barré y otras polineuropatías agudas.

Los gangliósidos, glicoesfingolípidos presentes en las células nerviosas, participan en la reparación nerviosa promoviendo la reinervación colateral. Gangliósidos exógenos procedentes de corteza cerebral bovina se han utilizado clínicamente para el tratamiento coadyuvante de diversas neuropatías. Los ensayos clínicos realizados con el fin de demostrar su eficacia, o bien adolecían de graves defectos metodológicos, o bien no han llegado a demostrar mejoría clínica.

En 1989, se retiró en Alemania un preparado de gangliósidos de origen bovino tras conocerse la existencia de casos de síndrome de Guillain-Barré y de esclerosis lateral amiotrófica en pacientes que recibieron gangliósidos. En España, se restringieron sus indicaciones al tratamiento de neuropatías diabéticas y traumáticas.

En noviembre de 1991, la Comisión Nacional de Farmacovigilancia recomendó la retirada de los gangliósidos del mercado; basándose, por un lado, en la falta de pruebas sobre su eficacia clínica y, por otro, en la acumulación de notificaciones, también en el Sistema Español de Farmacovigilancia, de casos de polineuropatías motoras agudas en pacientes tratados previamente con Nevrotal®. En este sentido, en un reciente número de la revista *British Medical Journal* (1), se publican los 17 casos notificados mediante «tarjeta amarilla» en el Sistema Español de Farmacovigilancia, hasta febrero de 1992. Los casos proceden de 6 Centros Regionales distintos. En todos los pacientes evaluables, la complicación ocurrió dentro de las 4 semanas del inicio del tratamiento. En 13 pacientes hubo recuperación parcial o completa en un plazo de 3 meses; 3 pacientes fallecieron y 1 continuó recibiendo gangliósidos. En al menos 8 casos quedaba razonablemente descartado que la indicación del tratamiento con los gangliósidos estuviera en relación con prodromos inespecíficos del cuadro ulterior de polineuropatía aguda. Una editorial del mismo número (2), tras comentar estos y otros datos, concluye, sin ambigüedades, que la administración de gangliósidos en seres humanos debe ser suspendida.

Demostrar la relación causal, con los datos actuales, es en principio difícil. En primer lugar, la polineuropatía motora aguda es un síndrome clínicamente heterogéneo y de curso variable. Sus manifestaciones iniciales podrían llevar a indicar el tratamiento con gangliósidos, incluso semanas antes de la instauración del cuadro completo. En segundo lugar, la realización de estudios epidemiológicos formales, dada la baja incidencia del síndrome, resultaría muy costoso. Ello estaría justificado si nos encontráramos ante un fármaco de eficacia claramente probada y sin posibles alternativas terapéuticas. No es el caso de los gangliósidos. La evidencia de un balance beneficio/riesgo desfavorable ha llevado finalmente a su retirada en España.

### BIBLIOGRAFIA

1. Figueras A, et al. Bovine gangliosides and acute motor polineuropathy. *British Medical Journal* 305: 1330-1331, 28 nov 1992.
2. Behan PO, et al. Gangliosides and neurological diseases. Their use in humans should be suspended. *British Medical Journal* 305: 1309-1310, 28 nov 1992.

## Reacciones adversas al látex

(Boletín de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana)

### Introducción

Pese a la prolongada utilización industrial y comercial de las gomas a lo largo de este siglo, la alergia de tipo inmediato al látex se conoce tan sólo desde hace 13 años (1).

La goma natural o látex se obtiene a partir de la savia lechosa del árbol de la goma (*Hevea brasiliensis*), originario de la región amazónica. A finales del siglo pasado el látex se empezó a introducir en la industria de la goma de una manera amplia. El látex líquido se emplea en la actualidad para la elaboración de numerosos productos entre los que destacan los guantes de goma, globos, preservativos, gomas elásticas textiles, colas adhesivas, etc. El monómero del lá-



tex es el 1-cis-4-poli-isopreno, un polímero no proteico el grupo de los terpenos. Mediante un proceso de vulcanización (calentamiento progresivo en presencia de sulfuro) se consigue la polimerización del monómero, lo que le confiere sus características de elasticidad. En este proceso se añaden diferentes sustancias para aumentar la resistencia, elasticidad y duración del látex. Entre estas sustancias destacan los aceleradores (mercaptobenzotiazoles, tiuranes, carbamatos) y los antioxidantes (fenildiaminas).

Los primeros casos descritos de alergia inmediata al látex describían cuadros locales de urticaria de contacto, no obstante en 1987, Axelsson describe los primeros casos de reacciones sistémicas de tipo anafiláctico frente al látex (2). Desde entonces hasta la actualidad hemos encontrado en la literatura al menos 118 casos de anafilaxia al látex con repercusión sistémica.

Este aumento inusitado de su frecuencia en los últimos años (en nuestro medio la prevalencia de sensibilización al caucho natural se sitúa en torno al 1%) (3), la posibilidad de aparición de reacciones anafilácticas graves y el elevado potencial de sensibilización en la población hacen de la urticaria de contacto al látex (UCL) un problema sanitario de importancia en la actualidad.

Por otro lado, el látex es un material en continua expansión en el mundo sanitario debido a su utilidad (guantes, preservativos...) en la prevención de nuevas enfermedades infecciosas (SIDA), lo que hace necesario una información adecuada de este problema.

## Patogenia

La alergia a la goma es un problema frecuente, bien conocido, que clásicamente se presenta en forma de eccema de contacto (Hipersensibilidad tipo IV) y está originada por los aditivos que se añaden al látex para su aprovechamiento industrial (4). Sin embargo, en 1979 Nutter informó por primera vez de la existencia de alergia inmediata a las gomas (hipersensibilidad tipo I) (1). Las manifestaciones clínicas de este cuadro aparecen a los 15-30 minutos de contactar el látex con la piel sana y se incluyen dentro del síndrome de urticaria de contacto (5), clasificándose en estadios dependiendo de la intensidad de la reacción (6): 1) Estadio I: Urticaria localizada en la zona de contacto. 2) Estadio II: Urticaria local y generalizada. 3) Estadio III: Urticaria y asma. 4) Estadio IV: Urticaria y reacción anafilactoide.

Varios estudios han demostrado que las reacciones inmediatas al látex, tanto las cutáneas como las sistémicas están mediadas por IgE. Los alérgenos son polipéptidos hidrosolubles presentes en el látex natural que permanecen en los productos manufacturados. Estas proteínas son, al menos en parte, resistentes a las altas temperaturas empleadas en la vulcanización (100° C durante 5 minutos) y a los agentes químicos que se añaden para acelerar este proceso. El producto final resultante de la elaboración del látex natural es un polímero de peso molecular entre 2.000 y 30.000 Kd que contiene un 2-3% de proteínas (7). La principal proteína del látex es la heveína, con un peso molecular de 4730 Kd (8). Probablemente los polipéptidos derivados de esta proteína son los alérgenos implicados en la hipersensibilidad inmediata frente al látex. Existe desacuerdo entre los diferentes estudios realizados para la tipificación y determinación del peso molecular de los antígenos más importantes en esta alergia, con resultados que oscilan entre 10 y 300 Kd (9,10). Esta disparidad probablemente es consecuencia de las diferentes técnicas empleadas en la extracción y caracterización de los antígenos, que produce diferente grado de proteólisis de las muestras, así como por la heterogeneidad de la respuesta inmune humana frente a estas proteínas de látex.

La identificación definitiva de estos alérgenos será útil para la prevención de esta hipersensibilidad mediante la elaboración de utensilios de goma libres de ellos, de bajo poder alérgico.

## Exposición al látex

La exposición al látex en la población general suele producirse por medio de los guantes de uso doméstico, globos, preservativos y determinados tipos de colas; estas fuentes de exposición se multiplican en el ambiente sanitario donde son numerosos los utensilios con goma natural.

Parece evidente que una exposición mantenida al látex predispone a la aparición de la hipersensibilidad inmediata, esto adquiere una especial importancia en el personal sanitario que utiliza diariamente guantes de látex. Diferentes publicaciones sitúan a la profesión sanitaria como un factor de riesgo de cara a la aparición de UCL. En un estudio realizado sobre 512 sanitarios la prevalencia de sensibilización IgE-mediada al látex varió entre un 2,9% en el personal de áreas no quirúrgicas a un 7,4% en el personal quirúrgico (11). Beadoun encuentra una prevalencia de sensibilización al látex del 2,48% en un estudio realizado sobre 907 empleados de un hospital (12).

Si bien en nuestro país no existen estudios generales en este sentido, pensamos que la UCL es un problema frecuente entre el personal sanitario, y a menudo desconocido. Es de suponer que con la generalización del uso de guantes en el medio hospitalario registrada en los últimos años, la frecuencia de esta sensibilización vaya en aumento.

Otro de los grupos de riesgo para este problema son las amas de casa con dermatitis crónicas a las que se aconseja el uso de guantes de goma, aunque este factor no ha sido considerado previamente por otros autores, a nuestro juicio, esta puede ser también población de riesgo de cara al desarrollo del UCL.

Según algunos autores también ciertos pacientes con alergia alimentaria, en especial al plátano pueden presentar simultáneamente alergia al látex (13).

Un cuarto grupo de riesgo para el desarrollo de UCL y reacciones anafilácticas al látex lo constituyen los pacientes con malformaciones congénitas como espina bífida o malformaciones urinarias. Un porcentaje importante de los casos de anafilaxia al látex descritos en la literatura corresponden a pacientes con estos trastornos (8,14,15). Este grupo de pacientes ha sido normalmente sometido a numerosas intervenciones quirúrgicas, sondajes urinarios, cateterizaciones, etc. todas ellas realizadas con objetos de goma, desde edades muy precoces, facilitando esta situación la sensibilización al látex. En un reciente estudio prospectivo se sugiere que un 41% (5/12) de los pacientes con espina bífida tienen IgE específica frente a proteínas de la goma (16). Moneret-Vautrin encuentra una prevalencia de alergia inmediata al látex y al óxido de etileno (utilizado para la esterilización de guantes de látex) entre niños con espina bífida y malformaciones urinarias del 25%, señalando la necesidad de realización de pruebas de screening en esta población previamente a la realización de cirugía (17).

## Tratamiento

La principal forma de tratamiento, como con otros pacientes con cuadros alérgicos de amenaza vital, es evitar el contacto con el producto. Esto puede ser difícil, dada la amplia distribución de los productos con goma natural.

Por todo ello adquiere una gran importancia la información a los «grupos de riesgo para el desarrollo de UCL y reacciones anafilácticas al látex» que debe incluir los siguientes consejos:

- Evitar en lo posible el contacto con goma natural.
- Llevar una identificación sanitaria (medalla o carnet) advirtiendo de su condición alérgica.

— Sería útil que el paciente llevara normalmente consigo unos guantes sin látex de uso sanitario para el caso de una emergencia médica.

— Los usuarios habituales de guantes (sanitarios) con estadio I del síndrome de UCL deberían usar guantes sin látex. Dado que en nuestro medio estos guantes no son de fácil disponibilidad y el precio es un 80-85% más caro que el producto de látex, las alternativas son los guantes de látex revestidos por dentro de algodón, con bajo contenido en látex o utilizar por debajo de estos guantes de PVC.

— Los pacientes sensibilizados deberán evitar la exposición a productos con látex sobre mucosas que puedan dar lugar a reacciones anafilácticas graves. Por este motivo en el caso de intervenciones quirúrgicas el cirujano debe evitar en estos pacientes el uso de guantes de goma natural.

— En el personal de riesgo se debería realizar un test de alergia al látex previo a cualquier intervención quirúrgica o exploración ginecológica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Nutter AF. Contact urticaria to rubber. *Br J Dermatol* 1979; 101:597-8.
2. Axelson JGK, Johansson SGO, Wrangsjö K: IgE-mediated anaphylactoid reactions to rubber. *Allergy* 1987; 42:46-50.

3. Quirce S, Martínez-Payo C, Valdivieso R, Puyana J, Cuesta J, Fernández-Rivas M, Losada E: Prevalencia de sensibilizaciones cutáneas inmediatas al caucho natural. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1988; 3: 51.

4. Heese A, Hintzenstern J, Peters KP, Koch HU, Hornstein OP. Allergic and irritant reactions to rubber gloves in medical health services. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 831-9.

5. Maibach HI, Johnson HL. Contact urticaria syndrome. Contact urticaria to diethyltoluamide (immediate type hypersensitivity). *Arch Dermatol* 1975; 111: 726-30.

6. Fernández-Rivas M, Quirce S, Hinojosa M. Síndrome de urticaria de contacto. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1990; 5: 107-17.

7. Meding B, Fregert S. Contact urticaria from natural latex gloves. *Contact Dermatitis* 1984; 19: 52-3.

8. Slater J. Rubber anaphylaxis. *N Engl J Med* 1989; 320: 1126-30.

9. Morales C, Basomba A, Carreira J, Sastre A. Anaphylaxis produced by rubber glove contact. Case reports and immunological identification of the antigens involved. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 425-30.

10. Warpinski JR, Folger J, Cohen M, Bush RK. Reacción alérgica al látex: Un factor de riesgo de anafilaxia no sospechada. *Allergy Proc* 1991; 5: 46-54.

11. Turjanmaa K. Incidence of immediate allergy to latex gloves in hospital personnel. *Contact Dermatitis* 1987; 17: 270-5.

12. Beadouni E, Pupil P, Jacson F, Lexenaire MC, Moneret-Vautrin DA. Allergie professionnelle au latex. Enquête prospective sur 907 subjects du milieu hospitalier. *Rev Franc Allergol* 1990; 30: 157-61.

13. M'Raihi L, Charpin D, Pons A, Bongrand P, Vervloet D. Cross-reactivity between banana and latex. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 129-30.

14. Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC, Bavoux F. Allergic shock to latex and ethylene oxide during surgery for spina bifida. *Anesthesiology* 1990; 73:556-8.

15. Slater JE, Mostello LA, Shaer C, Honsinger RW. Type I hypersensitivity to rubber. *Ann Allergy* 1990; 65: 411-4.

16. Slater JE, Shaer C, Mostello LA. Rubber specific IgE in children with spina bifida (Abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 293.

17. Moneret-Vautrin DA, Mata E, Gueant JL, Turgeman D, Laxenaire MC. High risk of anaphylactic shock during surgery for spina bifida. *Lancet* 1990; 335: 865-6.

## NOTAS INFORMATIVAS

### Doxiciclina y úlceras esofágicas

La doxiciclina es un antibiótico bacteriostático, del grupo de las tetraciclinas, que ejerce su acción antibiótica por inhibición de la síntesis proteica. Presenta un amplio espectro antibacteriano, incluyendo especies Gram-positivas y Gram-negativas, aerobias, anaerobias, espiroquetas, micoplasmas y rickettsias.

Las úlceras esofágicas y esofagitis producidas por medicamentos son raras. La doxiciclina es el principio activo más frecuentemente implicado en esa patología, habiéndosele atribuido hasta el 43% de las esofagitis secundarias a la ingesta de fármacos. Para otras tetraciclinas, como tetraciclina, oxitretaciclina, y aminociclina también aparecen casos recogidos en la literatura.

En tres publicaciones españolas: «Gastroenterología y Hepatología», «Atención Primaria» y «Revista Española de Enfermedades del Aparato Digestivo», aparecen recogidas varias reacciones adversas en relación con doxiciclina, durante los últimos años.

En la primera revista se describen tres casos, dos hombres y una mujer, de 32, 29 y 34 años, respectivamente. Ninguno de ellos presentaba clínica de reflujo o pirosis previa. Acudieron a la consulta por presentar disfagia y odinofagia tras la toma de doxiciclina por vía oral en las 48 horas

anteriores. La endoscopia evidenció erosiones esofágicas, conformando verdaderos cráteres en el segundo caso. Fueron tratados con sucralfato líquido, estando asintomáticos al tercer día dos de los pacientes y el que presentaba lesiones más notorias en la endoscopia, al cuarto día.

En la segunda publicación se recoge el caso de un varón de 20 años que tras diez días de tratamiento con doxiciclina 100 mg/12 horas por una epididimitis aguda a la consulta por presentar dolor retroesternal e interestapular de 7 días de evolución con intensa odinofagia tanto a sólidos como a líquidos. En la endoscopia se observó a 30 cm de la arcada dentaria, en cara anterior, una úlcera de 1 cm de bordes sobreelevados y fondo fibrinoso. Se instauró tratamiento con sucralfato, restableciéndose totalmente a las tres semanas.

En la tercera revista se describe el caso de un varón de 21 años, que acude al servicio de urgencias por odinofagia tras la ingesta de doxiciclina la noche anterior, con escasa cantidad de agua y poco tiempo antes de acostarse. El paciente no refería antecedentes de reflujo gastroesofágico, la endoscopia puso de manifiesto la existencia de dos úlceras superficiales de pequeño tamaño, de forma ovalada, con bordes regulares y rodeadas de mucosa normal, situadas a 25 cm de la arcada dentaria, una frente a otra. Se le trató con sucralfato en forma de suspensión estando asintomático al segundo día. La curación endoscópica ocurrió al tercer día.

En nuestro Centro se ha notificado una reacción adversa de disfgia en una mujer de 31 años de edad y 60 kilos de peso que tomó Vibracina® 100 mg/12 horas, el día anterior a la aparición del cuadro. La paciente se recuperó después de cinco días de tratamiento con omeprazol.

Entre los factores de riesgo asociados a esta patología están descritos, la ingesta del fármaco en posición inclinada o en decúbito y con poca agua. En la literatura médica americana se dice: «para reducir el riesgo de esofagitis o úlcera esofágica las cápsulas que contengan doxiciclina hidrato o doxiciclina monohidrato deberían administrarse con cantidades adecuadas de líquidos y no al tiempo de acostarse ni a los pacientes con obstrucción o compresión esofágica. Sin embargo ni el Vademecum Internacional ni el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas hacen referencia a ello. Solamente cuatro especialidades de las que contienen como principio activo la doxiciclina en el Vademecum recomiendan ingerirla con una cantidad suficiente de agua.

## Ketorolaco

El ketorolaco, principio activo comercializado en España como Droal®, Tonum® y Toradol® es un analgésico antiinflamatorio no esteroideo cuya indicación es el tratamiento del dolor leve a moderado (vía oral) o moderado a intenso (vía intramuscular). Se ha presentado como un potente analgésico, comparable a los opioides en analgesia postoperatoria y sin los efectos adversos de estos.

En base a los estudios clínicos consultados no se puede afirmar realmente que la eficacia analgésica sea comparable a los opioides. Se conoce poco sobre sus efectos adversos. Entre los que se han comunicado al Sistema Español de Farmacovigilancia destacan sobre todo las hemorragias digestivas altas (23 notificaciones) seguidas de shock anafiláctico (3), edema facial (3), insuficiencia renal aguda (2) y edema generalizado (2), de un total de 73 notificaciones recogidas hasta enero de 1993. En 6 casos el desenlace fue mortal.

Existe también una «alerta» del Comité de Especialidades Farmacéuticas de la Comunidad Europea sobre el riesgo de efectos indeseables graves (sobre todo hemorragia digestiva e insuficiencia renal). La delegación italiana en dicho comité comunicó 33 casos de reacciones adversas asociadas al uso de ketorolaco cuyo desenlace fue mortal.

En nuestro Centro se han recibido 3 notificaciones sobre este producto:

— Hombre de 67 años y 57 Kg que tomó ketorolaco por dolor tipo «ciática» (30 mg/día por vía oral) y que en la 2ª toma presentó una gastralgia cuya evolución se desconoce.

— Mujer de 44 años y 78 Kg de peso que por dolor articular tomó ketorolaco 10 mg/día por vía oral y a los pocos días de iniciar el tratamiento le aparecieron molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos...) acompañadas de dolor renal intenso y polaquiuria. Al suspender el tratamiento desaparecieron los efectos gastrointestinales y mejoraron los trastornos renales.

— Hombre de 57 años y 69 Kg de peso, que tomó ketorolaco 30 mg/día por vía oral, por reumatismo y a los 4 días le apareció edema e inflamación por toda la cara y la frente, con aspecto brillante y sensación de tirantez, desapareciendo dichos síntomas al retirarle la medicación.

El ketorolaco, según los datos recogidos a través de la tarjeta amarilla, parece tener un perfil de toxicidad cualitativamente similar a otros analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. Cualquier nueva comunicación ayudará a conocer mejor su perfil de toxicidad y la idoneidad de las indicaciones.

## Broncoespasmo con captoprilo y maleato de enalaprilo

Los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) son considerados de primera elección en el tratamiento de la hipertensión arterial, y eficaces en la insuficiencia cardiaca congestiva.

El captoprilo, primer IECA por vía oral, tiene una toxicidad dosis-dependiente. El enalaprilo presenta reacciones adversas similares al captoprilo. Tos no productiva —sobre todo en mujeres—, obstrucción nasal importante, y angioedema (0.2-0.6% de los pacientes tratados para enalaprilo y 0.1% para captoprilo) son reacciones adversas conocidas de estos IECA. Otras reacciones descritas, tales como disnea con sibilancias, asma, broncoespasmo, e hiperreactividad bronquial son menos conocidas.

En nuestro Centro se han recibido tres notificaciones en las que el captoprilo y el maleato de enalaprilo pueden estar implicados en la aparición de broncoespasmo:

*Mujer de 80 años y 72 kg de peso, tratada con maleato de enalaprilo 20 mg/día desde mayo hasta agosto de 1991 por hipertensión arterial, que presenta crisis de broncoespasmo desde junio hasta agosto de 1991. Se recupera al suspender el tratamiento.*

*Mujer de 66 años y 78 kg de peso, en tratamiento con captoprilo 100mg/día por hipertensión arterial desde el 28-12-90 hasta el 23-03-91, que comienza en enero del 91 con crisis de broncoespasmo y tos persistente irritativa —tratada con antihistamínicos y corticoides— hasta 05-04-91. Desaparecen los síntomas al suspender el captoprilo y sustituirlo por otro antihipertensivo.*

*Mujer de 63 años y 78 kg de peso sin antecedentes de interés, a la que se instaura tratamiento con maleato de enalaprilo 5 mg/día por hipertensión arterial desde enero hasta febrero de 1990, presentando asma bronquial en las mismas fechas. Desaparece el broncoespasmo al suspender el tratamiento.*

## Hierbas y reacciones adversas

Los productos de herboristería son a menudo vistos por los médicos como placebos inocuos, sin embargo en muchas ocasiones han sido asociados con reacciones adversas.

En el Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León se ha recibido una consulta sobre la composición de las hierbas chinas «Chuifong Toukuwan». Estas hierbas se recomiendan para el tratamiento de la artritis reumatoide, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síntomas músculo-esqueléticos. Los pacientes refieren mejoría a las 72 horas de haber tomado el producto. Cuando aparecen reacciones adversas ocurren entre los 2 y 12 meses de empezar a tomarlas y son de todo tipo: hematológicas, cardiovasculares, metabólicas, del sistema nervioso central y cutáneas.

Revisando la bibliografía hemos encontrado trabajos publicados acerca de este producto desde los años 70. Las «píldoras», en que se presenta este producto, contienen de una manera no declarada corticoides; cuando fueron analizadas por espectroscopía infrarroja, se observó la presencia de prednisona e indometacina en todas las muestras. En el análisis de espectroscopía por absorción atómica se encontró plomo en cantidades de 1 µg por esfera (Arthritis and Rheumatism, vol 34, nº9, sep 1991).

Estas hierbas han sido asociadas también con seis casos de agranulocitosis. En estos casos las píldoras contenían, fenilbutazona, aminopirina, diazepam, plomo, clordiazepóxido, hidroclorotiazida, indometacina y corticoesteroides incluyendo dexametasona, prednisolona y prednisona (Arthritis and Rheumatism 34: 1207, Sep 1991).

## Información sobre teratógenos

El Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE), se inició en Enero de 1991. Es un sistema mediante el cual se ofrece, a los profesionales de la salud y a la población en general, información actualizada e individualizada sobre el riesgo potencial o efectivo que pueden tener sobre el desarrollo embrionario humano agentes de toda índole (fármacos, enfermedades maternas, alcohol, tabaco, drogas, radiaciones, productos químicos, agentes ambientales, exposiciones ocupacionales, etc.).

Está abierto a la población general para todas aquellas consultas no relacionadas con enfermedades o tratamientos médicos. Las consultas sobre problemas de salud deben ser siempre formuladas por un médico. En todos los casos se

estudia el problema individualizado y se da una respuesta telefónica, antes de 48 horas, junto a un informe escrito que se envía posteriormente.

Además de ofrecer esta información, en el SITTE se recogen datos del seguimiento de los embarazos expuestos y del desenlace de los mismos. Esto es de sumo interés ya que se podrán acumular resultados sobre exposiciones poco comunes durante la gestación y de las que no suele haber estudios de teratogenicidad en el hombre.

SITTE, Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español. Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid 28040. Teléfono: (91) 394 15 94.

## COMISIÓN NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

### Ketorolaco

Ketorolaco es un nuevo fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) comercializado en España a finales del año 1991 en dos presentaciones, oral y parenteral (IM e IV). La única indicación autorizada en nuestro país ha sido el tratamiento del dolor leve a moderado para la forma oral (duración máxima 8 semanas) y moderado a intenso para la forma parenteral (duración máxima 5 días), si bien en la mayoría de los países occidentales se ha restringido esta indicación analgésica al tratamiento del dolor postoperatorio limitando su duración a 5 y 7 días respectivamente. No hay una razón única para explicar porqué este AINE se ha desarrollado específicamente como analgésico, más bien obedece a una serie de razones: 1) se trata de un fármaco hidrosoluble que puede administrarse por vía parenteral con poco volumen de disolvente lo cual es una importante ventaja respecto a otros AINEs; 2) estudios en animales parecen mostrar una cierta disociación analgésica-antiinflamatoria; 3) los pocos estudios clínicos realizados en enfermedades inflamatorias no han sido concluyentes y 4) comercialmente a la compañía le interesó presentar el producto como alternativa más segura a los analgésicos opiáceos, especialmente para el tratamiento del dolor postoperatorio.

En diciembre de 1992, Italia propuso a los Estados miembros de la Comunidad Europea una revisión de la seguridad de Ketorolaco, tras la presentación de un informe internacional de la compañía que recogía la experiencia de todo el mundo en la que aparecían diversos casos de hemorragia digestiva y hemorragia postoperatoria, insuficiencia renal aguda y reacciones anafilácticas que en su conjunto tuvieron resultado de muerte en 73 pacientes.

La Comisión Nacional de Farmacovigilancia abordó el problema en su sesión de 30 de marzo de 1993 y evaluó la experiencia internacional y nacional. Hasta entonces el Sistema Español de Farmacovigilancia había recibido 51 reacciones adversas moderadas o graves, de las que 26 eran de hemorragia digestiva, 3 de insuficiencia renal aguda y 3 de shock anafiláctico, con resultado de muerte en 6 pacientes (4 por hemorragia digestiva y 2 por shock anafiláctico).

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.

En consecuencia, la Comisión Nacional de Farmacovigilancia ha recomendado a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios que adopte las siguientes medidas: 1) Que se revisen las indicaciones y duración de tratamiento autorizadas en España (que se hará en paralelo con la revisión de la ficha técnica que se lleva a cabo en el Comité de Especialidades Farmacéuticas de la CE); 2) Que los laboratorios farmacéuticos responsables de la comercialización envíen una carta a todos los médicos españoles en la que se advierta de la naturaleza y riesgos de Ketorolaco; 3) Que se revise el material promocional referente al producto; 4) Que se realice una hoja informativa de la Comisión y 5) Que continúe la vigilancia del medicamento.



**Junta de  
Castilla y León**

CONSEJERÍA DE SANIDAD Y BIENESTAR SOCIAL



**MINISTERIO DE  
SANIDAD Y CONSUMO**

Dirección General de  
Farmacia y Productos Sanitarios

Sistema Español de Farmacovigilancia



**CENTRO REGIONAL DE  
FARMACOVIGILANCIA  
DE CASTILLA Y LEÓN**

Facultad de Medicina  
VALLADOLID

### BOLETIN

Consejo de Redacción: Alfonso Carvajal García-Pando, Luis H. Martín Arias; Ana Álvarez Requejo. Colaboran en este número: 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  
GRYFICVS GERMINAL, S. Coop. Ltda.