

BOLETIN

DE LA
TARJETA
AMARILLA

Número cinco. Noviembre 1992. Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León

SUMARIO

- 1 **E**ditorial
Listas negativas
- 2 **P**erfiles
 - 2.1. Reacciones adversas oculares producidas por medicamentos
 - 2.2. Reacciones adversas producidas por fármacos oftalmológicos
- 3 **N**otas **I**nformativas
 - 3.1. Bendazac y hepatitis
 - 3.2. Clomifeno y neuritis óptica
 - 3.3. Timolol y bloqueo cardiaco
 - 3.4. Colircusi Medrivás® y metrorragia
 - 3.5. Ginecomastia y omeprazol
 - 3.6. Dynamogén®
- 4 **C**omisión **N**acional de **F**armacovigilancia
 - 4.1. Durvitán®
 - 4.2. Vicks Vaporoup®
 - 4.3. Contrastes radiológicos
 - 4.4. Gangliósidos
 - 4.5. Triazolam
 - 4.6. Midazolam

EDITORIAL

Listas negativas

Recientemente, el «Proyecto de Real Decreto por el que se regula la selección de los medicamentos a efectos de su financiación por el Sistema Nacional de Salud» ha sido discutido y aprobado en el Consejo Inter-Territorial. Este proyecto pretende modificar las aportaciones actuales del beneficiario de la Seguridad Social al precio de los medicamentos (actualización de los precios de los medicamentos para enfermos crónicos) y por otra parte, excluir algunos de ellos de la financiación a cargo del sistema sanitario (financiación selectiva).

La intención de la administración de sustituir la financiación pública indiscriminada de los medicamentos no es algo nuevo. En la primavera de 1989, poco después de aprobarse la Ley del Medicamento por el Consejo de Ministros se habló por parte del subsecretario del Ministerio de Sanidad y Consumo de «un régimen de financiación preferencial, incorporando las posibilidades de prima de los medicamentos necesarios y la penalización de hábitos de consumo negativo».

En la actualidad, y al margen de las motivaciones para ello, la administración se ha mostrado más resuelta para lle-

var a cabo una intervención que modificará la oferta al no sufragar la Seguridad Social medicamentos considerados innecesarios. A muchos puede llamar la atención la aparente contradicción que se encierra en el hecho de aprobar para su registro un medicamento y luego no considerarlo necesario. Sin embargo, no todos los medicamentos son igualmente necesarios social e individualmente y así se ha considerado en muchos países de la Comunidad Europea que han adoptado medidas en consonancia con ello. Entre los países que han restringido la financiación de medicamentos, es decir han adop-

tado lo que se ha dado en llamar listas negativas, se encuentran: Alemania, Holanda, Irlanda, Luxemburgo y Reino Unido.

Desde el punto de vista de la mejora en el uso de los medicamentos de que se dispone, la modificación de la oferta parece un recurso legítimo que se ha utilizado en numerosas ocasiones y que puede obrar en un sentido positivo. No obstante, la prescripción es un proceso complejo influido por muchas variables por lo que es difícil predecir el resultado final de este tipo de medidas.

PERFILES

Reacciones adversas oculares producidas por medicamentos

Todas las estructuras oculares son potencialmente vulnerables a los efectos inducidos por la acción de las drogas utilizadas en los diferentes campos de la medicina (1). Desafortunadamente, estos efectos adversos oculares pueden ser graves e irremediables, pudiendo progresar incluso tras la retirada del fármaco.

La importancia de este tema queda reflejada por el elevado número de publicaciones que aluden a los efectos tóxicos oculares. Aunque la mayoría de estos trabajos hacen referencia a los corticoides, AINE, antipalúdicos y tranquilizantes (2), los fármacos capaces de producir toxicidad ocular completan una larga lista (anticonvulsivantes, antiinfecciosos, antiparkinsonianos, antipsicóticos, diuréticos, antimitóticos, anticonceptivos, bloqueantes adrenérgicos, ...).

A pesar de la numerosa y en ocasiones confusa información que se maneja, todos los trabajos coinciden en enfatizar la importancia del conocimiento de estos efectos secundarios oculares y su diagnóstico precoz. Este interés está justificado por varias razones: la presencia de efectos oculares puede constituir una evidencia precoz de toxicidad general, evitando así en determinados casos que el daño progrese o se haga definitivamente irreversible. Por otro lado, aunque la afectación ocular es en algunos casos banal, en otras ocasiones puede poner en peligro la función visual.

Sistema Español de Farmacovigilancia

En el período de tiempo comprendido entre 1983-1991 se han notificado 295 reacciones adversas oculares. De todas ellas, en la tabla 1 se recogen aquellos fármacos que han sido implicados al menos en tres ocasiones con reacciones adversas oculares. El síntoma ocular que ha provocado el mayor número de notificaciones ha sido la alteración de la visión, dato esperable si tenemos en cuenta que situaciones tan diferentes como la alteración de la secreción lagrimal, las alteraciones en la acomodación, los depósitos corneales o la toxicidad neuroretiniana pueden ser referidas por el paciente bajo la denominación común de «alteración de la visión».

La amiodarona, uno de los antiarrítmicos más utilizados en cardiología, aparecen en esta serie en 10 ocasiones (5 alteraciones de la visión y 5 depósitos corneales). Este dato no sorprende, pues es bien conocido que la mayoría de los pacientes tratados con amiodarona desarrollan depósitos corneales; sin embargo, en muy pocos casos son capaces de producir síntomas (disminución de la agudeza visual, fotofobia, visión de halos coloreados) (3,4). Esta circunstancia, unida a la reversibilidad de los depósitos corneales, hace que, a pesar de su elevada incidencia, no sea necesario un control oftalmológico de rutina (4).

Un caso muy diferente, que aparece recogido en 4 ocasiones dentro del apartado de alteraciones de la visión, es el de la cloroquina. La cloroquina es un antipalúdico, aunque actualmente su principal indicación en nuestro medio es el tratamiento de algunos procesos reumáticos. En estos casos se utilizan dosis elevadas que son capaces de producir efectos tóxicos sobre la retina que pasan inicialmente inadvertidos para el médico y el paciente. En estas circunstancias, sólo un control oftalmológico cada 4-6 meses puede permitir un diagnóstico precoz (3), evitando así que las lesiones progresen hacia la incapacidad funcional.

Los antiinflamatorios no esteroideos están ampliamente representados en la tabla 1 (ibuprofeno 4, diclofenaco 10, indometacina 4). Aunque muchos AINE han sido relacionados con efectos tóxicos oculares, la mayoría de los trabajos hacen referencia al ibuprofeno (5). Este fármaco es capaz de producir una ambliopía tóxica que se manifiesta por la alteración de la visión de los colores, disminución de la agudeza visual, alteraciones campimétricas y cambios pigmentarios en el área macular. Si bien con menor frecuencia, otros AINE son capaces de producir toxicidad ocular.

Llama la atención en esta serie la presencia del diclofenaco como posible agente inductor de conjuntivitis, tres de ellas de carácter grave. No se han encontrado referencias de esta alteración en la bibliografía consultada. Estudiando los 6 casos de conjuntivitis relacionados con la administración de diclofenaco (tabla 2) no se observa una especial tendencia por sexo o por edades, aunque destaca el corto período de exposición al fármaco en relación con las reacciones definidas como graves.

TABLA 1

Sospechas de reacciones adversas oculares producidas por medicamentos

Reacción	Principio activo	Número	Sexo		Gravedad *				
			M	F	L	I	M	G	
Visión alteración (57)	amiodarona	5	3	2	2	2	1	—	
	diclofenaco	4	3	1	—	—	—	—	
	clebopride	4	1	3	—	1	3	—	
	triazolam	4	1	3	2	—	1	—	
	cloroquina	4	2	2	1	3	—	—	
	ibuprofeno	4	4	0	1	1	1	—	
	indometacina	4	0	4	—	2	1	—	
	nifedipino	4	3	1	1	1	2	—	
	digoxina	3	1	1	—	—	—	—	
	atenolol	3	2	1	1	2	—	—	
	captopril	3	1	2	1	1	1	—	
	carbamazepina	3	1	2	—	—	3	—	
	Codipront	3	0	3	1	1	1	—	
	Diemil	3	2	1	1	2	—	—	
	enalapril	3	1	2	1	2	—	—	
	tetrazepam	3	0	3	—	—	—	—	
	Diplopia (12)	carbamazepina	8	2	6	—	3	5	—
		fenitoina	4	2	2	—	—	4	—
	Conjuntivitis (10)	diclofenaco	6	3	2	—	1	2	3
fenilefrina		4	1	3	2	2	—	—	
Acomodación anormal (5)	mequitazina	5	2	3	4	—	1	—	
Depósitos corneales (5)	amiodarona	5	2	3	3	—	2	—	
Blefaritis (3)	Of. C. aureomicina	3	1	2	—	2	1	—	
Catarata subcapsular (3)	prednisona	3	2	1	—	3	—	—	
Queratitis (3)	gentamicina	3	2	1	—	3	—	—	

Entre paréntesis, número de reacciones

* L, leve; I, intermedia; M, moderada; G, grave.

TABLA 2

Características de los casos para los que se notificó conjuntivitis producida por diclofenaco

Casos	Edad/Sexo	Tiempo exposición	Dosis	Reacciones	Gravedad	Indicación terapéutica
1	45/M	20 días	100 mg/día	conjuntivitis alteración visión	leve	policondritis recurrente
2	27/M	33 días	150 mg/día	conjuntivitis alteración visión diplopia confusión ataxia	moderada	otitis
3	46/M	1 día	50 mg/total	conjuntivitis necrólisis epidérmica	grave	hemorragia de faringe
4	76/F	1 día	100 mg/1 toma	conjuntivitis prurito edema	moderada	osteoartritis
5	24/F	2 días	100 mg/total	conjuntivitis escleritis opacidad corneal fotofobia blefarospasmo Stevens-Johnson	grave	fiebre
6	73/-	1 día	100 mg/1 toma	conjuntivitis edema larínge prurito vértigo	grave	osteoartritis

Otro fármaco que destaca por su elevado número de reacciones, once, es la carbamazepina. Esta droga se utiliza como anticonvulsivante y en el tratamiento de la neuralgia del trigémino. Dentro de su toxicidad han sido descritos efectos oculares como diplopía, visión borrosa y nistagmus. Estos efectos aparecen en mayor porcentaje cuando al tratamiento con carbamazepina se añade el uso de antibióticos macrólidos que inhiben el metabolismo microsomal hepático (3,6).

Pese a la bien conocida capacidad de los corticoides para producir toxicidad ocular como la catarata subcapsular posterior y la hipertensión ocular, sólo se han recogido tres casos asociados a prednisona, posiblemente debido a la falta de controles oftalmológicos de los pacientes sometidos a corticoterapia.

1. Davison SI, Hickey-Dwyer M. Eye disorders. En: Davis DM, editor. Textbook of adverse drug reactions. Oxford: Oxford Medical Publications, 1991: 567-76.
2. Davison SI. Reports of ocular adverse reactions. Trans Ophthalmol Soc UK, 1973; 94:487.
3. D'Arcy PF. Drug-induced disorders of the eye. En: D'Arcy PF, Griffin JP, editores. Iatrogenic diseases. Oxford: Oxford Medical Publications, 1986: 680-712.
4. Ingram DV. Ocular effects in long-term Amiodarone therapy. Am Heart J, 1983; 106:902-5.
5. Smolinske SC et al. Toxic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs in overdose. An over review of recent evidence on clinical effects and dose-response relationships. Drug Saf 1990; 5(4): 252-74.
6. Dravet C et al. Interaction between carbamazepine and triacetyloleandomycin. Lancet 1977; i: 810-11.

Reacciones adversas producidas por fármacos oftalmológicos

Pocos son los medicamentos de uso exclusivo en Oftalmología. La mayoría de ellos son empleados en otros campos de la medicina, y sus efectos tóxicos y sus contraindicaciones están perfectamente establecidos. Son, sin embargo, sus peculiares formas de presentación oftalmológica como colirios y pomadas lo que provoca una falsa sensación de seguridad; esto explica que durante mucho tiempo se haya realizado un uso poco responsable de sustancias potencialmente peligrosas.

A medida que su uso se ha generalizado, han comenzado a aparecer reacciones adversas sistémicas, algunas de ellas de extrema gravedad, que son perfectamente explicables por la enorme capacidad de absorción de la mucosa conjuntival y la mucosa nasal. La capacidad de absorción de estas mucosas y la rapidez de paso de algunas drogas a la circulación sistémica tras su administración por vía tópica hacen equiparable esta vía a la vía intravenosa (1).

Estas circunstancias obligan al oftalmólogo y al médico que utiliza estos fármacos a enfrentarse con problemas relacionados con la salud general y la calidad de vida. Pese a la enorme tecnificación de especialidades como la Oftalmología, queda reforzado una vez más el papel preponderante que la historia clínica y la cuidadosa anamnesis deben ocupar en todas las especialidades médicas.

Betabloqueantes en Oftalmología

La incorporación de los beta-bloqueantes tópicos en Oftalmología supuso un enorme avance en el tratamiento del glaucoma crónico simple.

Actualmente constituyen las drogas de primera elección en los pacientes glaucomatosos. Basicamente disponemos de cuatro beta-bloqueantes comercializados: el maleato de timolol, el levobunolol, el betaxolol y el carteolol (en otros países existe alguno más).

Todos estos beta-bloqueantes, excepto el betaxolol, son capaces de actuar sobre receptores beta 1 y beta 2. El beta

xolol presenta 100 veces más selectividad por los receptores beta-1 que por los beta-2. Sin embargo, el concepto de selectividad es relativo, ya que a altas dosis el betaxolol es capaz de bloquear todos los subtipos de receptores beta.

El mecanismo de acción es común: disminución de la producción del humor acuoso, dando lugar así, a una disminución de la presión intraocular; todo ello sin producir los incómodos efectos locales que producían los antiglaucomatosos clásicos. En contrapartida, debido a su notable paso a la circulación general, son capaces de provocar graves efectos indeseables sistémicos.

Efectos adversos

La absorción sistémica de estos fármacos es la causa de la mayor parte de sus efectos secundarios y la razón de la mayoría de las intolerancias. Un dato que merece la pena recordar es que estos efectos adversos son dependientes de la dosis.

Sistema nervioso central. La lista de efectos adversos es muy larga, pudiéndose señalar entre esos efectos: depresión, fatiga, letargo, alucinaciones, pesadillas, pérdida de memoria, insomnio, psicosis, vértigo, confusión y suicidio. Aparecen entre el 3 y el 10% de los pacientes tratados y casi el 50% de los síntomas son de naturaleza psiquiátrica.

Sistema cardiovascular. Las complicaciones más importantes aparecen entre un 3 a un 5% de los pacientes y con intensidad suficiente como para tener que suspender el tratamiento. Los principales efectos cardiovasculares son: bradicardia, hipotensión, arritmias y síncope.

Sistema respiratorio. Broncoespasmo, disnea y parada respiratoria.

Sistema Español de Farmacovigilancia

En la tabla 1 aparecen las 211 sospechas de reacciones adversas producidas por fármacos oftalmológicos recogidas en el período de tiempo comprendido entre 1984 y 1991.

En esta tabla están incluidas tanto las reacciones adversas locales o en el punto de aplicación como las reacciones sistémicas. Asimismo, aunque la mayoría de los fármacos son de aplicación tópica, en la tabla aparecen algunos medicamentos que se aplican por vía oral (bendazaco, acetazolamida y aciclovir).

Ciclopentolato, fenilefrina, atropina y Midriático Llorens® son todos de aplicación tópica y se emplean fundamentalmente para obtener midriasis (con fines diagnósticos y terapéuticos) o parálisis del músculo ciliar (especialmente en niños, previa a la refracción). De las 40 reacciones notificadas para este grupo, 29 (72,5%) son reacciones de tipo sistémico. El ciclopentolato, el más utilizado con fines diagnósticos en el niño, es el que más efectos sistémicos ha provocado (19): agitación, alucinaciones, delirio, confusión, afasia, ataxia... Se trata de una reacción bien conocida y gráficamente denominada como «borrachera ciclopléjica».

El grupo de los antibióticos aparece implicado en 67 reacciones adversas, si bien en este caso sólo 11 (16%) son reacciones sistémicas. Dentro de los antibióticos que aparecen recogidos en la tabla, sobresale el cloranfenicol con 15 reacciones adversas, de las cuales 10 corresponden a reacciones sistémicas, lo que supone un 90% de todas las que aparecen en el grupo de los antibióticos. Algunas de estas reacciones son suficientemente graves como para dedicarles un comentario posterior.

Como cabía esperar, los antiglaucomatosos (timolol, acetazolamida, pilocarpina, Mikelán® y levobunolol) están ampliamente representados en la tabla de reacciones adversas.

TABLA 1

Sospechas de reacciones adversas producidas por fármacos oftalmológicos (grupo S01)

fármacos	número de reacciones
ciclopentolato	21
timolol	21
bendazaco	20
acetazolamida	12
Oftalmotrin®	12
cloranfenicol	10
gentamicina	9
Midriático Llorens	8
Oft. Cusí Aureomicina®	7
Boraline®	7
cromocarbo	6
fenilefrina	6
rifamicina	6
atropina	5
Colircusí de Icol®	5
Colircusí Gentadexa®	5
Oftalmowell®	5
cianocobalamina	4
aciclovir	4
Pom Oculos Aureomicina®	4
Colircusí Anestésico®	3
Cromoftol®	3
pilocarpina	3
sulfacetamida	3
Mikelan®	3
Maxitrol®	3
Colircusí Medrivás®	2
fluoresceína	2
levobunol	2
Pom. Oculos Epitelizante®	2
sodio cloruro	2
tibroquinol	2
tobramicina	2
clortetraciclina	2
Total	211

Como puede observarse en la tabla 1 un gran número de fármacos completa la larga lista de productos utilizados en Oftalmología capaces de producir reacciones adversas.

En la tabla 2 se han recogido aquellos efectos adversos sistémicos de especial relevancia por su gravedad. Cinco son los principios activos implicados: timolol, acetazolamida, cloranfenicol, bendazaco y medroxiprogesterona.

La sal de lisina de bendazaco se presenta como un agente antidesnaturalizante protéico capaz de interferir con el proceso de formación de la catarata senil (4). Se usa de forma crónica a dosis de 500 mg tres veces al día por vía oral. La notificación de casos de grave toxicidad gástrica y hepática por el uso de esta droga unido a la escasez de ensayos clínicos realizados con los objetivos apropiados para establecer su eficacia tal como recomienda la OMS (4), invita al replanteamiento de su utilización.

El cloranfenicol (cloranfenicol, Colircusí de Icol®, Medrivás-Antibiótico®) es utilizado por vía tópica para el tratamiento de procesos habitualmente banales. Aplicado tópicamente es absorbido por el humor acuoso, mucosa nasal y mucosa gástrica (1). Su capacidad de producir toxicidad hematológica está claramente demostrada (1,5). La consideración de la relación riesgo/beneficio debe preceder siempre a la prescripción de esta droga, pues el hematólogo no puede identificar los pacientes de alto riesgo antes del tratamiento. Sólo la historia familiar de toxicidad de médula ósea relacionada con drogas puede ponerlos sobre aviso.

TABLA 2

Sospecha de reacciones adversas graves o mortales producida por fármacos usados en Oftalmología (S01)

Principios Activos	Reacción	Gravedad*	Conocimiento previo
bendazaco	ulcera duodenal	4	SI
	hemorrágica	4	SI
cloranfenicol	apnea	5	SI
	aplasia médula ósea	4	SI
Colircusí de Icol	agranulocitosis	4	SI
	anemia	4	SI
	anemia aplásica	4	SI
	leucopenia	4	SI
Colircusí Medrivás Antibiótico	agranulocitosis	4	SI
timolol	coma	4	SI
	bloqueo AV	4	SI
	paro cardiaco	4	SI
	Sin. Stoke Adams	4	no
acetazolamida	edema pulmonar	4	SI
	agranulocitosis	4	SI
	trombocitopenia	4	SI

* 4, amenaza la vida del paciente

* 5, mortal.

Todas estas circunstancias, especialmente teniendo en cuenta la continua introducción de nuevos antibióticos de amplio espectro relativamente atóxicos por vía tópica, ha provocado en algunos países la caída en desuso del cloranfenicol en Oftalmología.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica como la acetazolamida continúan siendo utilizados en el tratamiento del glaucoma. Se estima que el 50% de los pacientes en tratamientos prolongados con acetazolamida no toleran sus efectos secundarios sistémicos (náuseas, diarreas, abdominalgias, depresión, disminución de la libido...) lo que obliga a la suspensión del tratamiento (2,6). Debido a la estructura química de acetazolamida que incluye en su molécula un grupo sulfonamida, pueden aparecer serias reacciones tóxicas idiosincrásicas como las que aparecen recogidas en la tabla 4 (agranulocitosis y trombocitopenia).

Como cabía esperar, el timolol aparece como agente causal de reacciones adversas tan graves como el bloqueo AV, paro cardíaco, síndrome de Stoke-Adams o coma. No se debe olvidar de todas formas que, aparte de estos efectos cardiovasculares, puede provocar también serias alteraciones en el aparato respiratorio y sistema nervioso central.

La absorción sistémica del timolol es clínicamente significativa (2), y se ha estimado en un 80% de la dosis aplicada tópicamente en ausencia de maniobras tales como la oclusión del conducto nasolagrimal o el cierre palpebral forzado. La dosis intravenosa habitual del timolol, proporciona unos niveles plasmáticos de 10 ng/ml a las dos horas, aun-

que se puede conseguir un bloqueo beta bastante importante con concentraciones de 3 a 4 ng/ml. Pues bien, tras 2 gotas de timolol al 0,5%, en un adulto, los niveles de timolol en plasma están en el rango de 5 a 9,6 ng/ml y una hora después de la instilación son todavía de 0,87 a 2,45 ng/ml. Por supuesto en los niños las concentraciones son mucho más elevadas debido a su menor volumen plasmático.

BIBLIOGRAFIA

1. Selvin BL. Systemic effects of topical ophthalmic medications. En: Lamberts DW, Potter DE, editores. *Clinical Ophthalmic Pharmacology*. Boston: Little, Brown and Company, 1987: 463-82.
2. Pastor JC, Maquet JA. Complicaciones del tratamiento del glaucoma. Secretariado de publicaciones, Universidad de Valladolid, 1991.
3. Polak BCP. Drugs used in ocular treatment. En: Dukes MNG, editor. *Meyler's side effects of drugs*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV, 1988: 988-98.
4. Hockwin O. et al. Bendazac lysine in selected types of human senile cataract. *Ophthalmic Res* 1989; 21: 141-154.
5. Fraunfelder FT, Bagby GC Jr. Ocular chloramphenicol and aplastic anemia. *N Engl J Med* 1983; 308: 1536.
6. Shihab ZM. Antiglaucoma therapy. En: Lamberts DW, Potter DE, editor. *Clinical Ophthalmic Pharmacology*. Boston: Little, Brown and Company, 1987: 193-257.

NOTAS INFORMATIVAS

Bendazac y hepatitis

El bendazac es el principio activo de la especialidad Bendalina®. Es un antiinflamatorio no esteroideo cuya indicación, en nuestro país, es el tratamiento de las cataratas por vía oral, a dosis de 500 mg/3 veces al día; se aconsejan tratamientos periódicos de 3 a 6 meses de duración. En otros países se usa por vía tópica para el tratamiento de trastornos dermatológicos.

En la literatura médica aparecen recogidos dos casos de hepatitis en pacientes con tratamiento oral con bendazac. La relación causal fue definida en el primer caso y de altamente probable en el segundo. En la base de datos de la OMS para bendazac hay seis reacciones filiadadas como trastornos del sistema biliar e hígado: una coluria, dos de función hepática anormal, dos de daño hepatocelular y una ictericia. En el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEF) aparecen recogidas siete reacciones hepáticas adversas: dos hepatitis, una hiperbilirrubinemia, un aumento de GAMMA-GT, un aumento de SGOT, dos aumentos de SGPT.

En nuestro Centro se ha notificado una reacción de hepatitis colestásica en una mujer de 92 años y 70 kg que to-

mó Bendalina 1 gr/día, por vía oral, durante un año por cataratas y al cabo de este tiempo le aparece dicha reacción adversa de la que se recupera en 15 días tras retirar el medicamento.

Su eficacia en el tratamiento de las cataratas no está establecida. Los ensayos clínicos no incluyen un número suficiente de pacientes, son de corta duración y presentan otras deficiencias metodológicas. Esto, junto con su hepatotoxicidad, le confiere una pobre relación beneficio/riesgo.

Clomifemo y neuritis óptica

El clomifeno es un antiestrógeno que se utiliza para el tratamiento de la infertilidad por insuficiencia de la ovulación. Se administra en ciclos de 5 días comenzando con dosis de 50 mg/día, por vía oral. Si se presenta la ovulación sin concepción se prosigue el tratamiento durante 3 o 4 ciclos; si no se presenta la ovulación se aumenta la dosis a 100 mg/día, 5 días, repetidos si se presenta la ovulación sin concepción.

Los efectos adversos comunicados para el clomifeno parecen estar relacionados con la dosis empleada. Los más frecuentemente descritos en la literatura médica son: aumento del tamaño del ovario, rubefacción semejando síntomas menopáusicos y malestar o dolor abdominal o pélvico acompañados algunas veces de náuseas o vómitos. Se han descrito también trastornos oculares como: visión borrosa, diplopía, fosfenos, escotoma, fotofobia, algún caso de cataratas y raramente disminución de la agudeza visual.

En nuestro Centro se ha recibido una notificación sobre este producto:

— Una mujer de 35 años de edad y 62 kg que tomó clomifeno 100 mg/día, por vía oral, durante 5 días por anovulación y sufrió una neuritis óptica del ojo derecho (pérdida de la agudeza visual) a los 19 días del comienzo del tratamiento; se recuperó a los 15 días, siendo tratada con corticoides.

En la base de datos de la OMS aparecen recogidos tres casos de neuritis óptica, producidas por clomifeno, de un total de 924 reacciones adversas comunicadas para este producto. Se recomienda retirar el tratamiento y hacer una evaluación oftalmológica completa cuando existe alguna alteración ocular.

La relación causal resulta difícil establecer al presentarse la reacción días después de haber terminado el ciclo de tratamiento.

Timolol y bloqueo cardiaco

El timolol es un agente betabloqueante no selectivo. El maleato de timolol en colirio se utiliza para hacer descender la presión intraocular en pacientes con glaucoma.

Se ha recibido en nuestro centro una reacción de fatiga y bloqueo cardiaco asociado a la administración de timolol colirio 0.5% en un hombre de 82 años y 80 kg de peso, 2x2 gotas/día. La reacción apareció a los seis meses de iniciado el tratamiento y el paciente se recuperó a los tres días de suprimir la administración del colirio.

El agravamiento o precipitación de ciertas alteraciones cardiovasculares, pulmonares y otro tipo de trastornos relacionados con los efectos sistémicos de los bloqueantes adrenérgicos beta pueden aparecer durante la administración tópica de timolol.

Cerrar los párpados durante unos minutos aumenta el tiempo de contacto con el ojo y reduce la posibilidad de reacciones sistémicas, puede mejorarse este efecto presionando con el dedo para bloquear el conducto lacrimal.

Colircusí Medrivás® y metrorragia

Colircusí Medrivás® es un colirio compuesto por medroxiprogesterona acetato 20 mg y tetrazolina 0.5 mg, utilizado para el tratamiento de procesos inflamatorios superficiales y congestivos del polo anterior del ojo como la conjuntivitis primaveral y alérgica. La medroxiprogesterona es un progestágeno utilizado como antiinflamatorio ocular. La tetrazolina es un agente alfa adrenérgico con acción vasoconstrictora y descongestionante.

Se recibió en nuestro centro una notificación de reacción adversa en una mujer de 42 años y 67 kg de peso que estaba

siendo tratada de una conjuntivitis por adenovirus con Medrivás colirio, una gota/6 h. A los 14 días de iniciado el tratamiento consulta por la aparición de hipermenorrea y metrorragia, dos meses y medio después se retira la medicación, la hipermenorrea y la metrorragia cesaron de forma progresiva en unos siete días tras la retirada del colirio.

Los cambios de flujo menstrual, amenorrea y adelanto de la menstruación son reacciones descritas para la medroxiprogesterona, pero siempre referidas a su administración oral o intramuscular.

Dynamogén®

En el boletín número cuatro se incluía la especialidad Dynamogén® como sospechosa de haber producido somnolencia. La reacción se consideró como no conocida.

El Boletín de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana publica una nota sobre este medicamento que transcribimos.

«El Dynamogén® es una especialidad indicada como anorexígeno que contiene glutodina, arginina aspartato y sacarina como excipiente. De la composición descrita anteriormente llama la atención la existencia de 3 mg por ampolla de glutodina, principio activo no identificable, puesto que no se trata de DCI (denominación común internacional). Sin embargo el prospecto informa que se trata de alfa ceto glutarato de ciproheptadina, un antihistamínico H1 con propiedades anti-serotoninicas. El hecho de que los repertorios habitualmente utilizados por médicos y farmacéuticos utilicen denominaciones no aceptadas para un principio activo de Dynamogén® dificulta el conocimiento del verdadero perfil farmacológico de esta especialidad y puede favorecer la aparición de reacciones adversas debidas o no a interacciones farmacológicas.

Sería deseable que el laboratorio fabricante modificara la información que ofrece el Vademecum Internacional MEDICOM y el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas y la adecuara a los conocimientos actuales sobre fármacos antihistamínicos».

Omeprazol y ginecomastia

En el boletín anterior se informaba sobre dos notificaciones llegadas a nuestro Centro que relacionaban trastornos de la función sexual masculina con la administración de omeprazol.

El sistema de notificación espontánea patrocinado por la OMS ha recogido 15 casos de impotencia y 15 de ginecomastia asociados al consumo de omeprazol (1).

Hemos recibido una nueva comunicación, relativa al omeprazol:

— Un hombre de 36 años y 65 kg de peso que desarrolló ginecomastia unilateral derecha después de haber tomado 20 mg/día de omeprazol, durante 14 días, en Octubre de 1991. No se le conoce ingesta de otros fármacos salvo la toma de forma esporádica de antiácidos. La ginecomastia desapareció en febrero de 1992.

(1) Lindquist M, Edwards R. Endocrine adverse effects of omeprazole. *BMJ* 1992; 305: 451-2

Acuerdos adoptados por la Comisión Nacional de Farmacovigilancia en su reunión de 2 de julio de 1992.

Durvitán®

La Comisión Nacional de Farmacovigilancia considera que no está justificada la existencia de especialidades farmacéuticas publicitarias que contienen dosis elevadas de cafeína (300 mg/cápsula) como único principio activo para administración oral.

Se recomienda reducir la dosis de cafeína de estas especialidades a 50 mg. y revisar la información que contienen los apartados indicaciones y advertencias del prospecto.

Vicks Vaporub®

La Comisión considera necesario revisar la información dirigida al paciente, tanto en el material de acondicionamiento como a través de la publicidad, de la especialidad farmacéutica Vicks Vaporub®.

Se propone incluir un apartado de precauciones que contenga: antecedentes de asma, fiebre alta, tos y niños menores de 6 años.

Contrastes radiológicos

La Comisión, tras revisar los datos de Farmacovigilancia y los estudios publicados en la literatura sobre la seguridad de los medios de contraste radiológicos de alta y baja osmolaridad, acuerda no adoptar por el momento ninguna medida restrictiva respecto a la utilización de los contrastes de alta osmolaridad.

Gangliósidos

La Comisión recomienda a la Dirección General de Farmacia la retirada de los gangliósidos del mercado, a la vista del informe elaborado por el Grupo de Trabajo que ha evaluado las notificaciones de sospechas de síndrome de Guillain-Barré relacionadas con la administración de gangliósidos.

Triazolam

La Comisión ratifica la decisión de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de prorrogar por otro período de 6 meses la suspensión cautelar de TRIAZOLAM 0,25 mg.

Midazolam

La Comisión Nacional de Farmacovigilancia recomienda:

1.º Acelerar el registro de la formulación diluida (1mg/ml) de Midazolam Inyectable.

2.º Revisar la ficha técnica o elaborar un SPC común a nivel europeo incluyendo la información siguiente:

— Especificación de los datos recomendados para indicación y grupo de riesgo.

— Advertencias sobre la monitorización adecuada de los pacientes y disponibilidad de equipos de reanimación.

— Inclusión del riesgo de parada respiratoria y jerarquización de las reacciones adversas de acuerdo con su gravedad.

3.º Elaborar una nota informativa con recomendaciones sobre la utilización adecuada de este medicamento que se circulará a través de las Comisiones de Farmacia de Hospital.

Estos acuerdos son provisionales hasta el momento en que el Acta sea aprobada, según el reglamento interno de la Comisión.



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 GERMINVL, S. Coop. Ltda.