

BOLETIN

DE LA
TARJETA
AMARILLA

Número cuatro. Enero 1992. Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León

SUMARIO

1 Editorial

La nueva receta

2 Perfiles

- 2.1. Alteraciones del sueño producidas por fármacos
- 2.2. Efectos adversos de los medicamentos utilizados en el tratamiento del insomnio

3 Notas Informativas

- 3.1. Síndrome de Guillain-Barré y gangliósidos
- 3.2. Hepatopatía asociada a droxicam
- 3.3. Sultamicilina por vía oral y diarrea
- 3.4. Omeprazol e impotencia
- 3.5. Pigmentación de encías con ferroglicina sulfato.
- 3.6. Naproxeno y alteraciones de la menstruación.
- 3.7. Muerte por D-penicilamina.

EDITORIAL

La nueva receta

El 1 de febrero de 1990, una Orden Ministerial, publicada en el «B.O.E» el 9 de febrero, establecía el nuevo modelo de receta médica para la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. La intención era que la nueva receta se fuera implantando progresivamente en todo el territorio nacional a lo largo de 1990. Sin embargo hasta el 1 de mayo de 1991 no ha entrado en vigor, con carácter definitivo, el nuevo modelo.

El propósito de la Administración parece claro: favorecer a los pacientes y mejorar el funcionamiento del Sistema de Salud. El objetivo de beneficiar al paciente probablemente se intente conseguir mediante una serie de medios, que se pueden deducir a partir de la estructura de la nueva receta:

— Por una parte se le facilita información ya que los dos modelos de receta (el de prescripción ordinaria y el de tratamiento de larga duración) llevan una hoja adosada o volante de instrucciones donde se le indica la forma de seguir el tratamiento y el diagnóstico «si procede».

— Con el modelo de tratamiento crónico se pretende evitar que los beneficiarios tengan que acudir con frecuencia a los ambulatorios, exclusivamente para resolver este trámite burocrático.

Por lo que respecta al objetivo de mejorar el Sistema de Salud, este se persigue a través de una serie de novedades que pueden fácilmente deducirse en los cambios que se incorporan:

— Con el modelo de receta de tratamiento de larga duración; pues se supone que los ambulatorios y Centros de Salud quedarán más descongestionados, pudiendo dedicar más tiempo a labores estrictamente sanitarias, de atención primaria.

— Estableciendo, por primera vez, un canal de comunicación entre el médico y el farmacéutico, mediante el espacio consignado de «advertencias al farmacéutico».

— Posibilitando una participación mayor de los farmacéuticos de oficina, ya que con su firma avalan que la prescripción sea correcta. Además, la posibilidad de que el médico

receta mediante DCI (denominación común internacional o nombre genérico), en vez de marca comercial, puede facilitar la tarea profesional del farmacéutico (y, probablemente, también la del propio médico).

— Ampliando la información que contiene la receta: edad del paciente, duración del tratamiento, posología. Estos datos, si se consignan correctamente, pueden ser muy importantes de cara a realizar estudios de consumo y utilización de medicamentos en nuestro país, que permitan conocer la realidad sobre el buen o el mal uso de los fármacos.

Lógicamente todos estos buenos propósitos han de ser evaluados en la práctica. Algunos profesionales sanitarios ya se han quejado de que el cambio puede suponer en realidad más «papeleo», es decir un exceso de burocracia. Asimismo parece ser que, al menos en estos primeros meses de utilización de la nueva receta suele ser habitual que los pacientes no se lleven su hoja de instrucciones, que falten con frecuencia las advertencias al farmacéutico u otros datos o que el modelo de tratamientos crónicos se use para comprar todos los envases de una vez, con lo cual aumenta el peligro de acumular medicamentos en el hogar.

Sin embargo, y a pesar de todos estos problemas y alguno más que pueda ir surgiendo, creemos que la nueva receta puede ser un instrumento válido de cara a racionalizar las prescripciones, convirtiéndolas en verdaderos actos sanitarios en los que estén implicados tanto el médico como el farmacéutico y el paciente. Quizás fuera conveniente hacer hincapié en algunos aspectos positivos del nuevo modelo

que, si se aprovechan, ofrecen ciertas posibilidades de realizar una prescripción más científica y racional. En este sentido convenía destacar la facultad de recetar mediante genéricos que puede facilitar el uso de guías terapéuticas o el llevar a cabo una política de selección de medicamentos en ambulatorios y Centros de Salud. Por lo que respecta al diagnóstico, hubiera sido muy útil que este se consignase siempre y no, como ahora, «si procede», pues este epígrafe podría ser un instrumento esencial a la hora de realizar estudios epidemiológicos sobre utilización de medicamentos que permitieran conocer y mejorar su uso en nuestro medio; no obstante, razones de tipo cultural pueden explicar la forma en que el nuevo modelo de receta plantea la recogida del diagnóstico.

Por lo que atañe al paciente, sería muy deseable que se potenciara su participación activa en el acto sanitario que debe ser toda prescripción. En primer lugar, debería conocer que esa otra hoja que se le facilita no es un papel más, sino un documento en el cual figura un apartado fundamental: instrucciones al paciente. Este puede ser un vehículo importante, de educación sanitaria y de racionalización del uso de los medicamentos. El paciente debería ser capaz de percibir que este «volante de instrucciones» puede ser un instrumento eficaz en la mejora de ese acto final, la prescripción, con el que suele concluir la relación médico-paciente.

N de la R.— En las últimas semanas, el propio ministro de Sanidad y Consumo ha reconocido la conveniencia de cambiar nuevamente el modelo de receta.

PERFILES

Alteraciones del sueño producidas por fármacos

El sueño es uno de los estados básicos del ritmo circadiano y depende de una difícil y delicada arquitectura. La duración del sueño varía a lo largo de la vida, siendo de 16 a 20 horas en los recién nacidos, de 10 a 12 horas en los niños, de 7 a 8 horas en los adultos y alrededor de 6.5 horas en los ancianos. El patrón del sueño también cambia con la edad; la proporción de sueño REM (movimientos oculares rápidos) y de sueño no REM en los recién nacidos es del 50%, en los adultos el sueño REM representa el 25% (1).

La arquitectura del sueño puede verse fácilmente alterada por diferentes estímulos. Es conocido en nuestro medio, aunque no siempre tenido en cuenta, que el café puede impedirnos el sueño. En realidad, la cafeína puede llegar a producir: un aumento de la latencia de aparición del sueño, más «despertares» y una reducción del tiempo total de sueño, todo ello incluso después de pasadas 8 a 14 horas de su ingesta (2).

Existe una Clasificación Internacional de las Alteraciones del Sueño que incluye las alteraciones producidas por fármacos (3). Estas alteraciones están bien establecidas para algunos fármacos de uso corriente pero son menos conocidas para otros muchos productos.

Las alteraciones del sueño como reacciones adversas producidas tras la exposición a un fármaco, no obstante, son difíciles de conocer puesto que los animales de experimen-

tación no son buenos predictores para tales manifestaciones. Por otra parte, estas manifestaciones no son signos evidentes como las erupciones cutáneas, son síntomas que pueden resultar difíciles de relacionar con la medicación por parte del propio paciente.

Las alteraciones del sueño más frecuentes son las derivadas de un exceso (somnia) y las derivadas de un defecto de sueño (insomnia). Desde el punto de vista clínico, estas alteraciones no suelen ser consideradas ni graves, ni necesitadas de una atención urgente, aunque pueden angustiar al paciente y alterar su calidad de vida. Se ha observado que estas manifestaciones están relacionadas con la tasa de mortalidad, siendo ésta mayor en adultos que duermen menos de 4 horas o más de 9 (2), lo que no implica necesariamente un relación de causalidad.

Alteraciones del sueño en el Sistema Español de Farmacovigilancia

El Sistema Español de Farmacovigilancia (SEF), y durante el periodo 1984-1991, ha recogido 552 alteraciones del sueño sospechosas de haber sido producidas por fármacos; 316 se manifestaron en mujeres y 222 en hombres. Las alteraciones más frecuentes fueron somnolencia (328) e insomnio (173), seguidas de lejos por otras como alteración del sueño sin especificar (27), paroniria (15), sueños anormales (5), sonambulismo (4) y bostezos (2).

Tanto para la somnolencia como para el insomnio, los fármacos del «sistema nervioso» —grupo N de la clasificación anatómico-terapéutica—, que podrían ser superponibles a los psicótropos en un sentido amplio, son los más frecuentemente implicados. Este grupo es responsable del 29% de las sospechas de reacciones de somnolencia y del 27% de las sospechas de reacciones de insomnio. Es decir, casi un tercio de las reacciones de este tipo están producidas por fármacos psicótropos.

Uno de los hechos que llaman la atención en este grupo es la posibilidad que se da en numerosos casos de que un mismo fármaco o un mismo subgrupo de fármacos pueda producir ambas alteraciones del sueño (fig 1). La fig 1 muestra, a través de las notificaciones que se han recibido, la virtualidad que tienen los distintos subgrupos de psicótropos de producir somnolencia e/o insomnio. Este hecho está bien documentado y así las benzodiacepinas que se utilizan en clínica como hipnóticos y ansiolíticos pueden dar lugar, por un «fenómeno de rebote», a la aparición de insomnio. Este «fenómeno de rebote» no es sino una manifestación entre otras de un síndrome de abstinencia en el que aparecerían también otros signos y síntomas de hiperexcitabilidad.

La aproximación de tipo epidemiológico que se realiza a través de los datos de las notificaciones voluntarias, nos muestra una imagen muy similar a la conocida por la clínica. Tanto los ansiolíticos, comentados anteriormente, como los antipsicóticos y antidepresivos pueden producir ambas manifestaciones (4). Los antiépilépticos debido a su efecto sedante producen con más frecuencia somnolencia y los antiparkinsonianos, análogos muchos de ellos de la dopamina (neurotransmisor excitador) producen insomnio debido a su efecto estimulante. Los datos presentados en la fig. 1, no obstante, no han de ser interpretados en ningún caso como valores de las incidencias.

En las tablas 1 y 2 se presentan datos de sustancias individuales para las que se han notificado al menos tres reacciones de somnolencia o de insomnio.

Sustancias sospechosas de haber producido somnolencia

Para flunarizina y su congénere cinarizina se han notificado comparativamente un número elevado de reacciones (18

y 7 respectivamente). Estos productos se utilizan en clínica por su acción antagonista del calcio, aunque además de esa acción, debe considerarse que también son derivados piperazínicos con propiedades antihistamínicas H₁, de ahí que puedan producir somnolencia. También se encuentra en esa misma lista el ketotifeno que, entre otras, posee una acción antihistamínica y para el que se han recogido 5 reacciones.

La somnolencia producida por los antihistamínicos es una de las señas de identidad más claras de ese grupo y a la que se ha prestado mucha atención por las posibles repercusiones en la vida de las personas expuestas a esa medicación. El efecto sedante, y por tanto la posibilidad de producir somnolencia, es marcado y común para todos los llamados antihistamínicos «clásicos», con una incidencia del 25-60% o incluso más alta para fármacos como bromfeniramina, hidroxizina y pizotifeno (5). Todos los prospectos de estos medicamentos incluyen advertencias del riesgo que entraña la medicación cuando se conduce o se maneja maquinaria.

En la tabla 1 también figuran otros antihistamínicos a los que se ha bautizado con el nombre de «antihistamínicos no sedantes», en contraposición de los antihistamínicos «clásicos» que sí producirían sedación. Astemizol, cetirizina y terfenadina, están recogidos en la tabla y pertenecen a esa generación de nuevos antihistamínicos cuyo rasgo más notable sería el de no atravesar la barrera hematoencefálica y por tanto no poseer los efectos sedantes de sus precursores. En total, las reacciones producidas por estos fármacos fueron 16, a las que hay que añadir 2 más producidas por mequitazina, otro «antihistamínico no sedante». Aunque sin duda presentan diferencias significativas con los antihistamínicos «clásicos» en cuanto a la distribución en el organismo y en concreto a su paso a través de la barrera hematoencefálica, no debe excluirse *a priori* la posibilidad de aparición de somnolencia en algunos pacientes tratados con ellos (6). Hay que resaltar que a pesar de existir reacciones a estas sustancias que comprometen el sistema nervioso central, solo existen sobre ello datos aislados en la literatura científica o no existen datos al respecto, caso de cetirizina (tabla 1).

FIGURA 1

Somnolencia e insomnio y fármacos del grupo «sistema nervioso» (N)



Número de reacciones de somnolencia, 95;
Número de reacciones de insomnio, 46.

TABLA 1

Sustancias sospechosas de haber producido somnolencia.

Sustancia (1)	Número de reacciones	Situación en la literatura (2)
Flunarizina	18	+ +
Cleboprida	10	+
Astemizol	8	+
Diclofenac	8	+ +
Cinarizina	7	+ +
Carbamazepina	7	+ +
Buprenorfina	6	+ +
Indometacina	6	+ +
Metildopa	6	+ +
Tetrazepam	6	+
Triazolam	6	+ +
Cetirizina	5	-
Ketotifeno	5	+
Naproxeno	5	+
Amitriptilina	4	+ +
Ketazolam	4	+ +
Mianserina	4	+
Pluserix®	4	-
Alprazolam	3	+ +
Clonazepam	3	+ +
Clorazepato	3	+ +
Dynamogen®	3	-
Halazepam	3	+ +
Maprotilina	3	+ +
Nicardipina	3	+

(1) Se han considerado todos los productos para los que existieron al menos 3 reacciones comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia.

(2) (+ +) reacción bien establecida; (+) datos aislados; (-) sin datos en la literatura.

Tanto con los «clásicos» como con los «antihistamínicos no sedantes», la cantidad administrada en cada toma, la dosis diaria y la edad del paciente tienen una gran influencia en la aparición de sedación y sueño. Las personas de más edad son más vulnerables a esas reacciones.

Merece la pena mencionar que se han recogido 9 reacciones de somnolencia producidas por «descongestionantes y antiinfecciosos nasales y faríngeos» y 15 por «antigripales y antitusígenos». De estas 24 reacciones, 13 lo fueron por asociaciones a dosis fijas que incluían entre otros principios activos, antihistamínicos «clásicos». Todos los «descongestionantes y antiinfecciosos nasales y faríngeos», los incluían. De los 57 antigripales que se ofrecen al médico prescriptor en el Vademecum Internacional (7), 48 contienen un antihistamínico, uno de ellos contiene dos.

El Dynamogen, aparece implicado en tres casos de somnolencia, aunque no existen datos al respecto en la literatura. Lo mismo ocurre con la vacuna triple vírica que aparece implicada en reacciones tanto de somnolencia (Pluserix) como de insomnio (Vacuna Triple MSD).

Sustancias sospechosas de haber producido insomnio

En la tabla 2 destaca la teofilina como sustancia asociada a esta reacción y para la que se recogieron 15 casos. Si consideramos todas las metilxantinas esa cifra asciende a 21 casos.

Existe una gran variabilidad en la velocidad de eliminación de teofilina debida a factores genéticos y ambientales. Diferencias de hasta cuatro veces en los niveles plasmáticos son comunes (8). Entre los factores ambientales, la edad, el peso y la condición de fumador del paciente tienen una gran influencia en la velocidad de eliminación.

El margen terapéutico de estas sustancias es estrecho. Fuera de los límites de ese margen, se corre el riesgo de no alcanzar el efecto beneficioso que se busca o, si se sobrepasan, dar lugar a reacciones adversas, siendo el insomnio una de las más frecuentes. Se ha señalado que las dosis de mantenimiento deberían reducirse hasta en un 25% en pacientes ancianos para mantener las concentraciones plasmáticas en un rango terapéutico (9). La determinación de los niveles plasmáticos en pacientes individuales puede, por tanto, ser de una gran utilidad.

En la lista que se presenta (tabla 2) cabe destacar la mefloquina, un antipalúdico de reciente introducción en terapéutica, y el bezafibrato, análogo del clofibrato, para los que había recogidas 7 y 6 reacciones respectivamente y no se encontraron datos en la literatura sobre tal asociación.

También aparecen implicados triazolam y lorazepam (tabla 2). El «insomnio de rebote» es una reacción, como se comentó anteriormente, que puede aparecer con el uso de benzodiazepinas especialmente con las de vida media más corta (10).

La introducción en el mercado de fluoxetina, antidepresivo de segunda generación, ha dado lugar a que muchos pacientes hayan sido transferidos desde sus medicaciones anteriores a este nuevo producto. Se conoce a través de los ensayos clínicos de fluoxetina (11) y de comunicaciones de casos aislados, su potencialidad para producir convulsiones (12, 13). Esta potencialidad explica, tal vez, las tres reacciones de insomnio recogidas para este producto. Hay que señalar que el fabricante indica claramente el insomnio como reacción que puede aparecer en el 10 a 15% de los pacientes tratados con el producto (7).

Conviene señalar, igualmente, la implicación en la producción de insomnio de los corticoides, para los que había recogidos 6 casos.

Tanto para el insomnio como para la somnolencia puede resultar difícil en algunos casos discernir si la manifestación se debe al fármaco o a la enfermedad de base que se está tratando. Esto es especialmente cierto con psicotropos y alteraciones psiquiátricas.

Otras alteraciones del sueño

Además de somnolencia e insomnio se han recogido por el SEF otras alteraciones del sueño que ponen de manifiesto cómo la disrupción del patrón del sueño que producen algunos fármacos puede manifestarse en formas diferentes. Para los betabloqueantes, por ejemplo, se han notificado 5 reacciones de insomnio, 1 de somnolencia, 2 de sueños anormales, 1 de paroniria (pesadillas) y 1 alteración del sueño sin especificar.

Para cinarizina y flunarizina, también se han recogido 1 y 2 reacciones de pesadillas respectivamente.

Por último hay dos reacciones de bostezos que implican al mismo producto, flvoxamina.

TABLA 2

Sustancias sospechosas de haber producido insomnio.

Sustancia (1)	Número de reacciones	Situación en la literatura (2)
Teofilina	15	+ +
Mefloquina	7	-
Bezafibrato	6	-
Nifedipina	6	+
Triazolam	5	+ +
Buspirona	4	+
Atenolol	3	+
Cinarizina	3	+
Fluoxetina	3	+ +
Lorazepam	3	+
Naproxeno	3	+
Panax ginseng	3	+ +
Tietilperazina	3	+
Vacuna triple MSD *	3	-

(1) Se han considerado todos los productos para los que existieron al menos 3 reacciones comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia.

(2) (+ +) reacción bien establecida; (+) datos aislados; (-) sin datos en la literatura.

Efectos adversos de los medicamentos utilizados en el tratamiento del insomnio

El insomnio es una queja frecuente a la que se enfrenta el médico en la práctica diaria. La prevalencia de este problema en la población aumenta con la edad. Así, se ha estimado que más del 30% de los adultos sufren insomnio (1), que el 50% de las personas con edad comprendida entre los 65 y 79 años padecen trastornos del sueño (2) y que los ancianos utilizan el 40% de los hipnóticos que se prescriben. No obstante, para valorar en su justa medida estas cifras, procedentes generalmente de encuestas, es preciso tener en cuenta que la mayoría de las personas tiende a sobredimensionar su trastorno del sueño y a subestimar el tiempo total dormido.

De acuerdo con la clasificación de la Asociación Americana de Trastornos del Sueño (2) hay tres tipos de insomnio, según su forma y momento de aparición: dificultad para conciliar el sueño, para mantenerlo y despertar prematuro. El insomnio se considera crónico cuando se prolonga durante más de tres a cuatro semanas. Por lo que se refiere a la etiología de este problema, entre las causas más comunes destacan los trastornos psíquicos (reacción emocional, conflictos, estrés, etc.) y psiquiátricos, así como el alcoholismo y otras drogas dependencias, junto a una variedad de causas orgánicas. En el insomnio crónico que se cataloga como primario, por no encontrarse una causa subyacente, no es raro que un tratamiento médico con hipnóticos instaurado sin haber llegado a un diagnóstico certero, ejerza un papel perpetuador del problema.

BIBLIOGRAFÍA

- Adams RD, Victor M. Principles of Neurology, 3th. ed. New York: McGraw-Hill, 1985.
- Czeisler CA, Richardson GS, Martin JB. Disorders of sleep and circadian rhythms. En: Harrison, Ilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK, editores. Principles of internal medicine, 12th ed. New York: McGraw-Hill. 1991: 209-217.
- Weitzman ED. Sleep and its disorders. Ann Rev Neurosci 1981; 4: 381-417.
- Hartmann E. Efectos de los fármacos psicotrópicos sobre el sueño: las catecolaminas y el sueño. En: Lipton MA, DiMascio A, Killan KF, ed. Psicofarmacología. Barcelona: Espaxs. 1982.
- Tester-Dadelrup CBM. Antihistamínicos. En: Dukes MNG, ed. Side Effect of Drugs Annual 8. Amsterdam: Elsevier 1984; 165-169.
- Nicholson AN. Antihistamines and sedation. Lancet 1983; 2:211-212.
- Vademecum Internacional, 32ª ed. Madrid: Medicom. 1991.
- Rall TW. Drogas utilizadas en el tratamiento del asma. En: Goodman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P, editores. Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 8ª ed. Mexico: Panamericana, 1991. 605-623.
- Ellinwood EH, Rockwell WJK. Central nervous system stimulants and anorectic agents. En: MNG Dukes, editor. Meyler's Side Effect of Drugs 11th ed. Amsterdam: Elsevier, 1988: 1-26.
- Kales A, Scharf MB, Kales JD. Rebound insomnia: a new clinical syndrome. Science 1978; 201: 1039-1041.
- Blackwell B, Simon J. Antidepressant drugs. En Dukes MNG, editor. Side Effects of Drugs. Annual 11. Amsterdam: Elsevier, 1987:12-23.
- Ware MR, Stewart RB. Seizures associated with fluoxetine therapy. DICP. Ann Pharmacother 1989; 23:428.
- Weber JJ. Seizure activity associated with fluoxetine therapy. Clin Pharm 1989; 8: 296.

El tratamiento farmacológico del insomnio debe restringirse a las situaciones estrictamente necesarias, cuando el problema suponga una alteración grave para el enfermo o cuando el médico considere que puede tener un efecto pernicioso sobre la salud, seguridad y bienestar del paciente, y una vez descartadas y tratadas las posibles causas originarias del trastorno. Hoy en día, las benzodiazepinas constituyen la medicación hipnótica de elección. Los barbitúricos están desaconsejados por su efecto depresor central y capacidad de crear dependencia, su uso como hipnóticos no está actualmente justificado. Otros ansiolíticos e hipnóticos, no barbitúricos, que se ofertan para el tratamiento del insomnio son el meprobamato, clometiazol, doxilamina y metacualona, así como dos principios de reciente introducción: zopiclona y zolpidem.

Benzodiazepinas

Todas las benzodiazepinas comparten mecanismos y aplicaciones similares (3), el que se presenten principalmente como ansiolíticos o hipnóticos responde más a estrategias comerciales que a diferencias de acción farmacológica. El efecto de las benzodiazepinas depende de la dosis a la que se empleen y de la duración de la actividad, que está condicionada por la absorción, distribución y eliminación. Así, como hipnóticos suelen utilizarse fármacos de acción corta, absorción oral rápida y a dosis más altas que las que se utilizan como ansiolíticos.

Las benzodiazepinas son medicamentos depresores del sistema nervioso central (SNC), y pueden producir desde ligera sedación hasta hipnosis, coma o la muerte dependen-

do de la dosis. Aunque su mecanismo de acción no está totalmente esclarecido, parece que potencian la acción inhibidora del ácido gamma aminobutírico en todas las regiones del SNC (4).

Ante un paciente con insomnio para el que se considera absolutamente necesario el tratamiento farmacológico, el médico dispone en nuestro país de una oferta de casi 90 especialidades farmacéuticas diferentes. Por lo que respecta a las benzodiacepinas, hay 23 principios activos diferentes comercializados, de los cuales 6 se presentan específicamente como hipnóticos: flurazepam, nitrazepam, flunitrazepam y quazepam, entre los de acción larga; lormetazepam y triazolam, de acción corta.

Efectos adversos

Los efectos adversos más comúnmente descritos en la literatura de las benzodiacepinas son somnolencia, sedación diurna, sensación de resaca al día siguiente y ataxia. Cuando se administran para facilitar el sueño, la persistencia de los efectos hipnóticos y sedación durante el día (efecto residual) se considera como adverso. Otras reacciones menos frecuentes son visión borrosa, diplopia, hipotensión, amnesia anterógrada, balbuceo, temblor, incoordinación motora, confusión, disartria, sequedad de boca, incontinencia urinaria y estreñimiento. La dependencia física únicamente puede apa-

recer cuando se utilizan dosis elevadas durante largos periodos; en este caso la retirada brusca del medicamento puede ocasionar manifestaciones de excitación central. En cambio, es relativamente rápido el desarrollo de tolerancia a las benzodiacepinas, en un plazo de unas semanas a tres meses.

También se han referido reacciones paradójicas de estimulación con irritabilidad, insomnio, hiperactividad e incluso reacciones violentas de rabia y hostilidad (4,5,6). Ansiedad, irritabilidad, euforia, desasosiego, alucinaciones, comportamiento extravagante, así como depresión e ideas suicidas son otros efectos adversos descritos, si bien su incidencia es muy baja.

El insomnio de rebote es un fenómeno descrito para las benzodiacepinas cuando se utilizan como hipnóticos, que consiste en una exacerbación del insomnio, de una o dos noches de duración, cuando se retira la medicación. Aparece con más frecuencia cuando se utilizan benzodiacepinas de acción corta o intermedia y a dosis altas. Para aminorar este efecto se recomienda que no se tome la medicación durante más de cuatro semanas y de forma intermitente siempre que sea posible.

Los ancianos sufren más fácilmente alteraciones cognitivas y motoras como efecto adverso de la medicación, así como ataxia. Las benzodiacepinas, especialmente las de semivida larga, pueden facilitar las caídas, tan frecuentes y peligrosas en las personas mayores.

TABLA I

Benzodiacepinas. Características de los pacientes, tratamiento y efectos adversos, según la indicación.

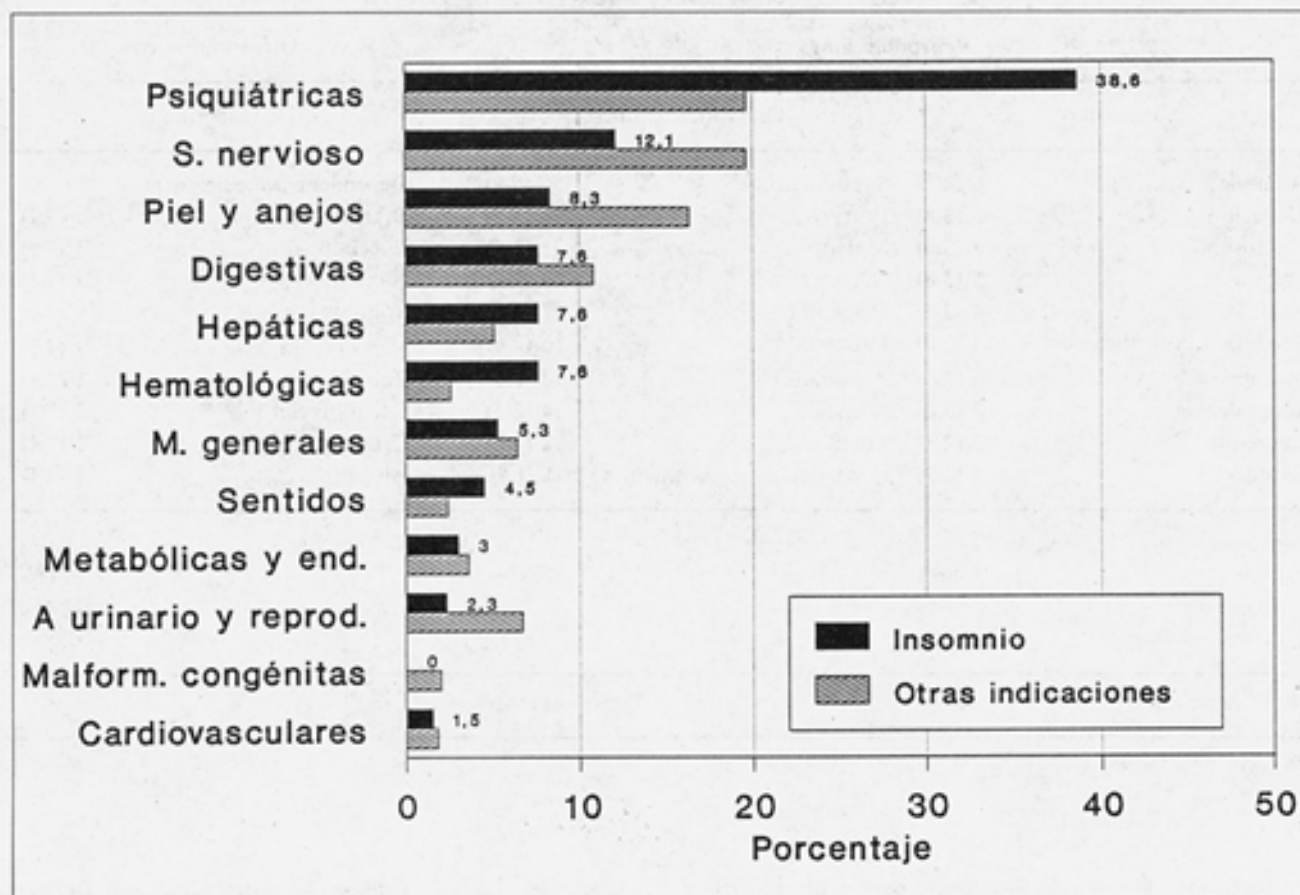
	Insomnio			Otras indicaciones			Todas indicaciones		
	Nº	%	Media (DE)	Nº	%	Media (DE)	Nº	%	Media (DE)
Pacientes	71			332			403		
Edad Media			57.9(17.6)			49.4(18.6)			50.1(17.9)
Razón varones / mujeres		46/54			37/63			39/61	
Tratamiento									
Duración tratamiento			22.5(62.8)			25.8(70.4)			25.5(69.6)
Fármacos (*)									
Alprazolam	0	0.0		28	8.4		28	6.9	
Bromazepam	1	1.4		13	3.9		14	3.5	
Clorazepato	7	9.9		79	23.8		86	21.3	
Diazepam	5	7.0		81	24.4		86	21.3	
Flunitrazepam	9	12.7		12	3.6		21	5.3	
Flurazepam	4	5.6		0	0.0		4	1.0	
Ketazolam	1	1.4		17	5.1		18	4.5	
Lorazepam	5	7.0		20	6.0		25	6.2	
Lormetazepam	4	5.6		2	0.6		6	1.5	
Medazepam	0	0.0		21	6.3		21	5.2	
Oxacepam	2	2.8		0	0.0		2	0.5	
Tetrazepam	1	1.4		51	15.4		52	12.9	
Triazolam	34	47.9		18	5.4		52	12.9	
Reacciones Adversas									
Notificaciones	71			332			403		
Reacciones	132			613			745		
P. inducción			20.6(76.4)			19.2(64.6)			19.3(65.9)
Duración reacción			9.5(16.5)			20.7(74.9)			19.3(70.4)

DE = Desviación estándar

(*) La lista no es exhaustiva, sólo recoge los fármacos que han aparecido con mayor frecuencia.

FIGURA 1

Benzodiazepinas. Reacciones adversas. Distribución por órganos y sistemas



Número total reacciones: 132 (BZDP en insomnio) y 613 (BZDP otras indicaciones)

Otras reacciones adversas de las benzodiazepinas descritas en la literatura son hipotensión, parada cardiaca, depresión respiratoria (especialmente cuando se administran por vía intravenosa), ictericia, sequedad de boca y eritema. Las interacciones más frecuentes ocurren cuando se toman al mismo tiempo alcohol o barbitúricos.

Sistema Español de Farmacovigilancia

Fármacos utilizados en el insomnio

En los datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEF), hasta noviembre de 1991 se han registrado 80 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos utilizados en el tratamiento del insomnio, que reflejan 146 reacciones. En la mayoría de las notificaciones (89%), el medicamento implicado es una benzodiazepina, y solamente en 9 casos se trata de otros ansiolíticos e hipnóticos, que principalmente son barbitúricos en asociaciones.

De las 80 notificaciones en las que la indicación del tratamiento es insomnio, 43 (54%) corresponden a mujeres y 37 (46%) a hombres. Esta distribución por sexo se mantiene igual ya sean benzodiazepinas o bien otros hipnóticos los fármacos responsables. Por lo que respecta a la edad de los pacientes, más del 50% de las notificaciones refieren una edad

superior a los 56 años. La edad media se sitúa en torno a los 58 años.

Los médicos generales enviaron el 64% de las notificaciones, el 25% es de origen hospitalario, el 5% fueron remitidas por especialistas, mientras que el 6% restante es de procedencia diversa.

En conjunto, el 45% de las reacciones adversas a medicamentos utilizados en el tratamiento del insomnio son leves, el 10% menos leves, 38% moderadas, 7% son graves y no se ha registrado ninguna mortal. Las características de gravedad, duración del efecto adverso y duración del periodo de inducción de las reacciones en promedio no presenta variaciones apreciables ya sean benzodiazepinas (Tablas 1 y 2) u otros hipnóticos los fármacos responsables.

RAM a benzodiazepinas de acuerdo con la indicación

A fin de analizar posibles diferencias, se han estudiado también los efectos adversos de las benzodiazepinas cuando se utilizaron para indicaciones diferentes del insomnio. La tabla 1 muestra las características generales para cada uno de estos grupos, así como las de otros ansiolíticos e hipnóticos empleados para tratar el insomnio.

TABLA 2

Reacciones adversas más frecuentes a hipnóticos. Distribución según indicación y gravedad

	Benzodiacepinas		Otros hipnóticos		
	Insomnio	Otras indicaciones	Insomnio		
Amnesia	6 (4.5)	Somnolencia	36 (5.9)	Dependencia medicamentos	2 (14.3)
Agitación	5 (3.8)	Prurito	24 (3.9)	Diarrea	1 (7.1)
Confusión	3 (3.8)	Mareo	21 (3.4)	Encefalopatía	1 (7.1)
Prurito	5 (3.8)	Galactorrea	19 (3.1)	Náuseas	1 (7.1)
Ansiedad	4 (3.0)	Dispepsia	17 (2.8)	Vómitos	1 (7.1)
Dependencia medicamentos	4 (3.0)	Urticaria	16 (2.6)	Nerviosismo	1 (7.1)
Insomnio	4 (3.0)	Agitación	14 (2.3)	Rubefacción	1 (7.1)
Somnolencia	4 (3.0)	Erupción	14 (2.3)	Edema facial	1 (7.1)
Depresión	3 (2.3)	Vómitos	12 (2.0)	Urticaria	1 (7.1)
Temblor	3 (2.3)	Dependencia medicamentos	11 (1.8)	Alt. visión	1 (7.1)
Gravedad					
Leve	55.0%		58.2%		55.6%
Moderada	36.6%		32.2%		44.4%
Grave	8.5%		9.6% (*)		0.0%
Núm. reacciones	132		613		14

(*) 5 Reacciones mortales

En la base de datos del SEF hay recogidas 403 notificaciones de reacciones adversas a benzodiacepinas. En el 18% de los casos (71 sospechas) la indicación para utilizar el medicamento es insomnio, mientras que en las 332 restantes se refieren indicaciones diversas, fundamentalmente relacionadas con trastornos de tipo ansiógeno. Aunque las diferencias no son muy marcadas, es posible identificar características peculiares, tanto de los pacientes como de los tratamientos utilizados y efectos adversos notificados, según que la administración de las benzodiacepinas sea por insomnio o bien se trate de otras indicaciones.

Así, el grupo en que la indicación es insomnio lo componen enfermos de edad más avanzada que el de otras indicaciones. En el primer caso no hay ningún paciente menor de 26 años, el 24% está comprendido entre los 46 y 55 años y el 36% son mayores de 65 años. En el grupo de otras indicaciones el reparto por edades es bastante homogéneo entre los 26 a 35 años y los 46 a 65, con aproximadamente un 18% de pacientes en cada intervalo de edad, y los mayores de 65 años no superan el 20%. La edad media, en consecuencia, es más elevada en el grupo que recibió el tratamiento por insomnio (57.9 años) que por otras causas (49.4). Cuando la indicación es insomnio no hay grandes diferencias en el reparto por sexo de los enfermos: el 54% son mujeres y el 46% restante hombres. Sin embargo, la proporción de mujeres es más elevada (63%) cuando se trata de otras indicaciones. Estos atributos de edad y sexo diferenciadores entre ambos grupos, coinciden con las características epidemiológicas que en general se describen en cada uno de los dos trastornos fundamentales, ansiedad e insomnio.

Los fármacos implicados como sospechosos de haber provocado los efectos adversos en uno y otro caso son también

diferentes (Tabla 1), aunque esta distribución posiblemente refleje más la diferente orientación comercial, los hábitos de utilización de fármacos ansiolíticos e hipnóticos en España y la influencia de su evolución a lo largo del tiempo, que verdaderas diferencias en la capacidad de producir efectos adversos entre medicamentos. En conjunto, las benzodiacepinas para las que se han recibido más notificaciones son clorazepato y diazepam (21% en cada caso), seguidas de tetracepam y triazolam (13% cada una). Cuando la indicación es insomnio, el triazolam supone casi la mitad (48%) de los fármacos sospechosos; otros medicamentos implicados con cierta frecuencia son flunitrazepam (13%) y clorazepato (10%), y no se han recibido notificaciones para los medicamentos de reciente introducción, ya sean benzodiacepinas (quazepam) o no (zopiclona y zolpidem). Como ansiolíticos, los más frecuentemente implicados son diazepam, clorazepato, tetracepam y alprazolam.

La duración media del tratamiento con benzodiacepinas no varía en función de la indicación, en ambos grupos la media es de alrededor de 24 días (Tabla 1), pero se aprecia un rango de valores muy amplio que puede ir desde una única toma a más de dos años de administración continuada del medicamento.

Perfiles de efectos adversos

El perfil general de efectos adversos de acuerdo con los órganos afectados (Figura 1) y las reacciones más frecuentes (Tabla 2) difiere entre las dos categorías consideradas. En el insomnio, casi el 40% de las reacciones son de tipo psiquiátrico, entre ellas las más frecuentes son amnesia, agitación, confusión, ansiedad, insomnio, somnolencia, depen-

TABLA 3

Benzodiacepinas en el tratamiento del insomnio. Reacciones adversas moderadas y graves

REACCION ADVERSA Y ORGANOS AFECTADO	TRIAZOLAM	FLUNITRAZEPAM	OTRAS	TOTAL
S.N central y periférico	1 (1.4)	1 (6.2)	1 (2.2)	3 (2.3)
Coma	—	1	—	1
Temblores	1	—	1	2
Psiquiátricas	17 (24.3)	4 (25.0)	6 (13.0)	27 (20.5)
Agitación	1	1	—	2
Alucinaciones	1	—	—	1
Amnesia	2	—	—	2
Ansiedad	2	—	1	3
Confusión	2	—	—	2
Dependencia medicamentos	1	1	2	4
Delirio	1	—	—	1
Depresión	3	—	—	3
Insomnio	2	1	1	4
Nerviosismo	1	1	—	2
Paroniria	—	—	1	1
Síndrome abstinencia	1	—	—	1
Alteraciones sueño	—	—	1	1
Hepáticas	4 (5.7)	0 (0.0)	2 (4.3)	6 (4.5)
Hepatitis	1	—	—	1
Ictericia	1	—	—	1
Hipertransaminasemia	2	—	2	4
Hematológicas y cardiovasculares	1 (1.4)	0 (0.0)	11 (23.9)	12 (9.1)
Anemia	—	—	3	3
Agranulocitosis	1	—	1	2
Leucopenia	—	—	2	2
Púrpura	—	—	2	2
Pancitopenia	—	—	1	1
Trombocitopenia	—	—	1	1
Vasculitis	—	—	1	1
Metabol., endocrin. y reprod.	0 (0.0)	1 (6.2)	4 (8.7)	5 (3.8)
Fosf. alcalinas aumento	—	—	1	1
Galactorrea	—	1	1	2
Hiperprolactinemia	—	—	1	1
Alt. secrec. ADH	—	—	1	1
Digestivas	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (4.3)	3 (2.3)
Generales	3 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)
Otras	4 (5.7)	0 (0.0)	1 (2.2)	5 (3.8)
Total				
Nº Total reacciones	70 (100.0)	16 (100.0)	46 (100.0)	132 (100.0)
Reacc. moderadas y graves	31 (44.3)	6 (37.5)	27 (58.7)	64 (48.5)

dencia del medicamento, depresión y temblor, mientras que en el grupo de otras indicaciones este tipo de reacciones, a pesar de estar entre los dos más frecuentes, no llega al 20%. Las manifestaciones de la esfera psíquica (psiquiátricas y nerviosas) son predominantes cuando las benzodiacepinas se utilizaron como hipnóticos. En cambio para otras indicaciones y todas en conjunto hay una mayor proporción de efectos adversos de tipo más inespecífico con afectación cutánea (prurito, urticaria, erupción, etc.), digestiva (dispepsia, vómitos, náuseas) y manifestaciones generales, y en este grupo, dentro de las psíquicas, predominan las reacciones que afectan al sistema nervioso (mareos, temblor, cefalea, vértigo) frente a las psiquiátricas, al contrario que en el insomnio.

En la tabla 2 se presentan también las reacciones más frecuentes provocadas por otros ansiolíticos e hipnóticos utilizados como terapia del insomnio. Debido a su escaso número no es posible identificar un patrón propio.

La tabla 3 detalla las reacciones más severas a benzodiacepinas utilizadas en el insomnio. Destaca el elevado porcentaje de reacciones que se han calificado de moderadas y graves, que en total suponen casi la mitad. Las más frecuentes son las psiquiátricas, que no son sólo numerosas sino también severas, y las discrasias sanguíneas. Las reacciones importantes de los dos medicamentos que aparecen implicados con mayor frecuencia (triazolam y flunitrazepam) son

mayoritariamente de tipo psiquiátrico, mientras las hematólogicas fueron ocasionadas por flurazepam, clorazepato y nitrazepam.

Triazolam

Para triazolam se ha descrito un perfil específico de efectos adversos centrales (7) que incluye estados de hiperexcitabilidad (ansiedad, insomnio de rebote) y alteraciones cognitivas, que pueden ser amnesia, confusión, delirio, trastornos de comportamiento y otros síntomas psiquiátricos. Se le han achacado reacciones de agresividad e implicación en conductas homicidas y otros trastornos graves de personalidad, que han originado una fuerte polémica en numerosos países y ha ocasionado la retirada del medicamento del mercado en el Reino Unido.

En la base de datos española se constata esta elevada frecuencia de alteraciones psiquiátricas (46%), que contribuye de manera decisiva a que éstas sean mayoría dentro del total para las benzodiazepinas en uso hipnótico, y nerviosas (11%). Las más frecuentes son amnesia, ansiedad, confusión, depresión y somnolencia. También son los trastornos psiquiátricos los más numerosos dentro de los graves, junto con las alteraciones hepáticas. Sin embargo, si se compara con otras benzodiazepinas sus efectos adversos en conjunto no revisiten más gravedad que los de otras (Tabla 3), sino que es si-

milar a flunitrazepam y más leve que los de clorazepato, lorazepam o flurazepam, por citar algunos de los más frecuentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consensus Conference. Drugs and insomnia: the use of medications to promote sleep. JAMA 1984; 251:2410-14.
2. Czeisler CA, Richardson GS, Martin JB. Disorders of sleep and circadian rhythms. En: Wilson JD et al., eds. Harrison's principles of internal medicine. 12th ed New York: McGraw-Hill, 1991:209-217.
3. USP DI. Benzodiazepinas: Acción sistémica. En: Información de medicamentos. Tomo I. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1989:422-438.
4. Rall TW. Hipnóticos y sedantes: etanol. En: Goodman Gilman A et al. Goodman y Gilman, las bases farmacológicas de la terapéutica. 8ª ed. México: Panamericana, 1991:345-356.
5. Jerram T. Hypnotics and sedatives. En: Dukes MNG, ed. Meyler's side effects of drugs. 11th ed. Amsterdam: Elsevier, 1988: 90-102.
6. American Medical Association. Drugs used for anxiety and sleep disorders. En: Drug Evaluations: Annual 1991. Milwaukee: AMA, 1991.
7. Kales A. Benzodiazepine hypnotics and insomnia. Hosp Pract 1990; Sep 25, suppl 3:7-23.

NOTAS INFORMATIVAS

Síndrome de Guillain-Barré y gangliósidos

Los gangliósidos se obtienen a partir de la corteza cerebral de bóvidos. Se utilizan como supuestos restauradores de la conducción nerviosa, aunque su utilidad clínica no está bien establecida. En noviembre de 1989, la Comisión Nacional de Farmacovigilancia se reunió con el laboratorio fabricante, requiriéndole ensayos clínicos que demostraran la eficacia de los gangliósidos. La Comisión volvió a tratar el asunto el 3 de abril de 1991, valorando 23 ensayos clínicos, concluyendo que los mismos no permitían establecer que sean eficaces en el tratamiento de ningún tipo de patología.

El interés por este producto, cuya eficacia no ha sido demostrada, proviene del hecho de que en 1989 se produjera en Alemania una alerta, al notificarse 6 casos de Síndrome de Guillain-Barré que podían estar relacionados con la administración de gangliósidos. El producto fue retirado del mercado alemán.

Posteriormente se han seguido comunicando casos en todo el mundo. Un estudio reunió 19 casos de Síndrome de Guillain-Barré o de esclerosis lateral amiotrófica susceptibles de estar relacionados con la administración de gangliósidos. De ellos, 4 pacientes murieron. En casos recientemente comunicados se ha verificado la presencia de anticuerpos

anti-GM1 gangliósido, aunque se ha discutido la posibilidad de que los gangliósidos no fueran inmunogénicos y que estos anticuerpos aparecieran también tras una infección por *Campylobacter*.

En septiembre de 1990 se notificó al Centro de Farmacovigilancia del País Vasco el primer caso en España de sospecha de Síndrome de Guillain-Barré asociado al uso de gangliósidos, en un paciente tratado con NEVROTAL (único producto que contiene gangliósidos en el mercado español) desde dos semanas antes del diagnóstico. Posteriormente se han continuado notificando otros casos similares en pacientes tratados con NEVROTAL. En la actualidad hay 8 sospechas comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia.

La relación causal entre el medicamento y la sintomatología propia del Síndrome de Guillain-Barré no ha sido bien establecida, sobre todo porque las indicaciones para las que se usa el NEVROTAL presentan a veces manifestaciones clínicas compatibles con las del propio Síndrome, por lo cual cabe pensar en la posibilidad de que los gangliósidos fueran administrados en la fase prodrómica o ante los primeros síntomas de la enfermedad. Sin embargo pensamos que, dado el enorme interés sanitario que tiene el poder evaluar correctamente este problema, se debería permanecer atentos ante pacientes tratados con NEVROTAL, así como sería conveniente revisar los antecedentes farmacológicos de los pacientes diagnosticados de Guillain-Barré, por si hubieran sido expuestos previamente a un tratamiento con gangliósidos.

Hepatopatía asociada a droxicam

El droxicam es un profármaco del piroxicam; es decir, se trata de una molécula que se hidroliza, tras ser administrada, dando piroxicam. Su objetivo es intentar evitar los efectos adversos gástricos del piroxicam, ya que el principio activo (piroxicam) se genera más allá de la mucosa gástrica, en la luz intestinal. Según el laboratorio fabricante, sólo el piroxicam sería biodisponible, de tal modo que ambos productos (piroxicam y droxicam) deberían tener unos perfiles similares de reacciones adversas.

El droxicam, sintetizado en España, fue comercializado en julio de 1990. Un año después habían sido notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEF) 15 sospechas de hepatopatías, en pacientes a los que previamente se les había suministrado droxicam, entre las que predominaban la hepatopatía con componente colestático. De estos casos comunicados, 7 eran graves y, del total, en 4 casos se realizó biopsia hepática, cuyos resultados fueron compatibles con toxicidad medicamentosa. Uno de los casos de hepatitis colostática, con biopsia compatible con toxicidad medicamentosa, ha sido comunicado a nuestro Centro. Con posterioridad hemos recibido comunicaciones de otros dos casos, uno de ellos también con biopsia compatible con toxicidad hepática medicamentosa.

Aunque se han publicado varios casos de hepatitis atribuidas al piroxicam, este principio activo ha sido considerado tradicionalmente como poco hepatotóxico. En el SEF hay hasta el momento 7 casos de hepatopatías atribuidas al piroxicam. Si bien los datos de los estudios farmacológicos previos a la comercialización de droxicam sugieren que estas sospechas de hepatopatías habrían de ser atribuidas al piroxicam (ya que es el único principio activo biodisponible tras la hidrólisis del droxicam), sería conveniente seguir estudiando el problema, para intentar conocer si existe una hepatotoxicidad diferente para uno y otro producto.

Sultamicilina por vía oral y diarrea

La sultamicilina es un profármaco que, tras ser administrado, se hidroliza dando lugar a ampicilina y a sulbactam (un inhibidor de beta-lactamasas). Está comercializada en España desde hace un año aproximadamente, ya que a finales de 1990 salió al mercado la especialidad Bacimex y, a comienzos de 1991, Unasyn.

En nuestro Centro se vienen recibiendo con asiduidad notificaciones de diarreas (algunas de ellas de cierta gravedad) sospechosas de haber sido producidas tras la administración oral de sultamicilina. Según la literatura, la sultamicilina por vía oral presenta una alta incidencia de reacciones adversas gastrointestinales, y en algunos estudios realizados apareció diarrea entre los pacientes tratados en un porcentaje eleva-

do. Esto hace que su uso por vía oral sea seguramente limitado, aconsejándose la administración intramuscular o intravenosa como vías de elección.

Omeprazol e impotencia

El omeprazol es un fármaco que suprime la secreción de ácido gástrico. Las indicaciones de este principio activo según la FDA son: el tratamiento a corto plazo (4 a 8 semanas) del reflujo esofágico, grave o refractario, y el tratamiento a largo plazo de los cuadros de hipersecreción patológica, tales como el síndrome de Zollinger-Ellison, los adenomas endocrinos múltiples y la mastocitosis sistémica.

Todavía existen dudas sobre la seguridad a largo plazo de los fármacos que, como el omeprazol, consiguen una inhibición completa de la secreción gástrica en tratamientos de larga duración. En estudios realizados sobre animales de experimentación se sabe que estos potentes inhibidores producen cáncer de estómago. La FDA recomienda que ante la posibilidad de efectos cancerígenos a nivel gástrico debe limitarse su uso a los casos necesarios.

En tratamientos cortos el omeprazol es bien tolerado y sus efectos adversos prácticamente se reducen a náuseas ocasionales, cefaleas, diarreas, constipación y erupciones cutáneas.

En nuestro Centro se han recibido dos notificaciones en las que el omeprazol puede estar implicado en la aparición de trastornos de la función sexual masculina:

— Hombre de 45 años, inicia un tratamiento con ranitidina por úlcus gástrico y manifiesta anorgasmia. Se suprimió la ranitidina y comenzó un tratamiento con omeprazol. La anorgasmia se mantiene. Este paciente padece artritis reumatoide y desde hace diez años está siendo tratado con Urbasón e Indonilo.

— Hombre de 67 años que comienza un tratamiento con omeprazol y después de iniciado sufre una falta de erección de la que se recupera tres días después de retirar el omeprazol.

En estos dos casos la relación entre la aparición de los efectos adversos y la administración de omeprazol no es demasiado clara, de tal modo que la imputabilidad (relación de causalidad fármaco-reacción) no ha podido ser bien establecida. Sin embargo, hemos considerado de interés recoger estas sospechas por si sirven para alertar ante la aparición de más casos similares, teniendo en cuenta que la valoración del binomio beneficio/riesgo para un fármaco como el omeprazol es de gran interés.

Hasta el momento se han recogido en los distintos países que colaboran en el programa de Farmacovigilancia auspiciado por la O.M.S., 13 casos de ginecomastia y 15 de impotencia sospechosos de haber sido producidos por omeprazol.

Pigmentación de encías con ferroglicina sulfato

Glutaferro contiene ferroglicina sulfato. Este producto pigmenta las heces de negro y las preparaciones orales líquidas pueden ennegrecer los dientes o colorear el esmalte dental, por lo que se aconseja que las preparaciones sean bebidas con una pajita. Estas alteraciones son usualmente reversibles y aparecen recogidas en la literatura médica anglosajona. Sin embargo no son mencionadas ni en el Vademecum Internacional ni en el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, en los cuales no se hace referencia tampoco sobre las precauciones que deben seguirse en su administración.

En nuestro Centro hemos recibido una notificación sobre este producto:

— Un niño de 9 años de edad y 28 kilos de peso que a los 4 días de empezar a tomar Glutaferro (1 cc/día) por ferropenia, le apareció pigmentación oscura sobre placa dentaria y encías que le disminuyó al retirar el medicamento.

Si bien se trata de un efecto adverso sin trascendencia clínica y que, además, suele ser reversible; convendría no obstante advertir a los pacientes, tanto de la posibilidad de que aparezca (por ser muy perceptible), así como el modo de evitarlo (administración con pajita).

Naproxeno y alteraciones de la menstruación

Antalgin tiene como principio activo naproxeno sódico. El Vademecum Internacional considera entre sus indicaciones terapéuticas la dismenorrea y la menorragia primaria y secundaria a un dispositivo intrauterino.

En la literatura médica aparece descrita también la disminución del sangrado menstrual tras la administración de ácido mefenámico y tolfenámico.

En la dismenorrea, el naproxeno reduce los niveles de prostaglandinas en el útero con disminución de la frecuencia y severidad de las contracciones uterinas, pero fuera de esto su modo de acción es desconocido.

En nuestro Centro se ha notificado una reacción de disminución de la duración y cantidad de la menstruación en una mujer de 37 años y 62 kilos que tomó Antalgin, un solo comprimido, por dismenorrea, apareciéndole este efecto en tres meses consecutivos tras la toma de la misma cantidad y el mismo producto. Al cuarto mes no tomó ningún medicamento y la menstruación volvió a ser normal. La paciente no tenía colocado un dispositivo intrauterino.

Muerte por D-Penicilamina

Se ha comunicado recientemente a nuestro Centro una muerte, sospechosa de haberse producido tras exposición a D-penicilamina. La descripción resumida del caso es la siguiente:

Mujer de 55 años, tratada desde hace 6 meses con 250 mg diarios de D-penicilamina por artritis reumatoide. En los 6 meses anteriores había sido tratada con dosis de 375 mg del mismo fármaco. No presentaba otra patología concomitante, salvo colon irritable, diagnosticado un año antes. En los meses anteriores a su fallecimiento no tomó ninguna otra medicación.

El día anterior a su ingreso hospitalario tomó aspirina por dolor de muelas. El ingreso se produjo por presentar desde hacía 10 días púrpura petequial en extremidades inferiores, así como hematomas en abdomen y tórax (tras rascado). La paciente refería también astenia, cefalea, epistaxis y discretas hemorragias gingivales. Se le diagnosticó aplasia medular, falleciendo a los 50 días del ingreso.



**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

BOLETÍN

Consejo de Redacción: Alfonso Carvajal García-Pando, Luis H. Martín Arias, Ana Álvarez Requejo. Colaboran en este número: Alejandra García Ortiz, Ana Sánchez Sánchez y Juan Ramón Prieto Recio

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

GRÁFICOS GERMANY, S. Coop. Ltda.