

# BOLETIN

DE LA  
TARJETA  
AMARILLA

Número dos. Julio 1990. Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León

## SUMARIO

- 1 **E**ditorial  
Selección de medicamentos
- 2 **N**otificaciones  
2.1. Qué hay que notificar  
2.2. Cómo notificar
- 3 **P**erfiles  
3.1. Eritema Multiforme y Síndrome de Stevens-Johnson asociados a medicamentos.  
3.2. Captopril y enalapril  
3.3. Calcitonina
- 4 **N**ota **I**nformativa  
Prazosin y ginecomastia
- 5 **C**omisión **N**acional de **F**armacovigilancia  
5.1. L-Triptófano  
5.2. Gangliósidos  
5.3. Cefazolina-dibencialamina  
5.4. Estudios de Farmacovigilancia

## EDITORIAL

### Selección de medicamentos

La prescripción racional, objetivo último de los programas de farmacovigilancia, no solo es la consecuencia de los conocimientos y buena voluntad del médico individual, sino que se ve influida por otros factores que a nuestro juicio revisten una gran importancia. Estos factores serían por ejemplo el marco en que se ejercen las tareas profesionales, las expectativas de los propios pacientes y la oferta de medicamentos.

Diversos trabajos en nuestro medio han puesto de manifiesto las variaciones en la prescripción, tanto en cantidad como en calidad, cuando cambia la relación que se establece con el paciente, fundamentalmente cuando se emplea un tiempo suficiente para realizar una exploración adecuada. Por otra parte, resulta a veces difícil sustraerse a las deman-

das de medicación por parte de los pacientes, constituyendo estas demandas un porcentaje considerable de las atendidas durante una consulta en atención primaria.

Por lo que respecta a la oferta, el médico prescriptor en nuestro país dispone de 8.650 especialidades correspondientes a 1.980 principios activos, si bien en su práctica diaria la prescripción se centra sobre unas pocas decenas, lo que plantea al médico el problema de la elección de ese reducido número de principios que prescribe.

Existe la tentación de pensar que todos los nuevos fármacos que se nos ofrecen representan una mejora sobre los anteriores. Sin embargo esto no siempre es cierto. En España se comercializaron durante 1989, 181 especialidades correspondientes a 118 principios activos, de los que solo 24 lo eran por primera vez en nuestro país. Sin entrar en una valoración profunda de esos 24 principios, podríamos considerar varios de ellos, de acuerdo a la terminología anglosajona, como fármacos «me too» (yo también), tratándose de productos similares a otros ya existentes y que aportan

poca o ninguna novedad terapéutica.

Adoptar un criterio de uso de medicamentos, es decir decidir el uso de unos principios activos y no otros, nos lleva a lo que se ha dado en llamar «selección de medicamentos». La selección de medicamentos tal y como es entendida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), «... es un proceso continuo en el que se tienen en cuenta las modificaciones en el orden de prioridades de la salud pública y en las condiciones epidemiológicas, así como los adelantos de los conocimientos farmacológicos y farmacéuticos». Esta selección ha de ser realizada a nivel internacional, nacional y local.

En el nivel internacional, las listas de medicamentos esenciales que periódicamente publica la OMS son una referencia importante para que los distintos países adopten políticas en materia de medicamentos, no siendo estas listas excluyentes, sino orientativas. A nivel nacional y en lo concerniente a nuestro país la publicación de la Guía Farmacológica para la Asistencia Primaria en 1987 constituyó una propuesta cultural en materia de medicamentos de gran utilidad en el ámbito de aplicación al que se dirigía.

A nivel local, la progresiva implantación de Centros de Salud ha concentrado recursos tanto materiales como hu-

manos y no sería exagerado decir que ha creado también centros o unidades científicas. Para documentar este aserto bastaría remitirse a los índices de algunas revistas médicas españolas, donde puede constatarse la gran proliferación de trabajos que se publican provenientes de estos Centros. Se ha abierto la posibilidad en ese marco de que las prácticas profesionales sean contrastadas con los compañeros. Esto supone un cambio radical con la situación tradicional de aislamiento en que se ha desarrollado la práctica profesional de los médicos rurales.

En lo concerniente a los medicamentos, existe la posibilidad de que en estos Centros se realicen selecciones de medicamentos. Estas selecciones, pueden por ejemplo, hacerse sobre grupos de fármacos que son utilizados para las patologías prevalentes. En cualquier caso un ejercicio de este tipo significa la adopción de un criterio de forma colectiva, lo que exige el plantearse las ventajas y los inconvenientes de una medicación, es decir el beneficio y el riesgo. Por otra parte, y especialmente interesante, resultaría la adquisición de una experiencia colectiva sobre los productos elegidos lo que permitiría fundamentar razones para incluir o excluir medicamentos.

## NOTIFICACIONES

### ¿Qué hay que notificar?

Ante todo sería conveniente —al fijar algunas normas generales sobre cuales deben ser los criterios a la hora de notificar sospechas de reacciones adversas— precisar que *objetivos* tiene el Programa de la Tarjeta Amarilla:

1. Un programa como este pretende antes que nada producir *alertas*, con la mayor rapidez posible; sobre todo respecto a medicamentos nuevos o bien de reacciones graves producidas por medicamentos de amplio uso desde hace tiempo que, quizás por su baja incidencia, han podido pasar desapercibidas. Frente a la limitación que ofrecen los ensayos clínicos (pocos pacientes estudiados) o la lentitud propia de la comunicación a revistas médicas (más de un año de promedio desde que se recoge la información hasta que se publica), la tarjeta amarilla puede ser, con la colaboración de todos, un método rápido que ofrece la ventaja de llegar a la totalidad de los médicos prescriptores y, por tanto, prácticamente a toda la población de nuestra región.
2. El programa *no* pretende conocer la *incidencia* de reacciones adversas ni tampoco el *riesgo relativo* de padecer un determinado episodio adverso con un fármaco. Sería absurdo intentar obtener datos a este respecto, porque es evidente que, por desgracia, solo se notifica una pequeña parte de las manifestaciones clínicas no deseadas que ocurren en la realidad. Pero *sí* puede servir para conocer problemas, señalar hipótesis y, por tanto, para permitir el desarrollo de otros métodos de Farmacovigilancia (estudios de cohortes y de casos y controles, por ejemplo) que evalúen desde el punto de vista epidemiológico estos problemas. Por eso la OMS señala que el Programa de la Tarjeta Amarilla es la *base* de un Sistema de Farmacovigilancia, en el que unos métodos se complementan con otros.

Teniendo en cuenta estos objetivos, se indican a continuación los criterios para notificar que contribuirían al me-

jor rendimiento del Programa:

1. Sería conveniente notificar *todas* las manifestaciones clínicas que se observen en la práctica médica, sospechosas de haber sido producidas por un medicamento en los casos siguientes:
  - 1.1. Cuando se trate de un medicamento de *reciente introducción* en el mercado. En este caso sería necesario comunicar *todas* las reacciones adversas, incluso las banales o sin importancia clínica y las que figuran en el prospecto o, supuestamente, son conocidas. El alcance del término «reciente introducción» es difícil de precisar, y queda a criterio del médico, ya que no puede ser idéntico para cada fármaco. Por ejemplo, no es lo mismo un principio activo totalmente nuevo que una nueva molécula de un grupo farmacológico ya muy conocido y utilizado desde hace tiempo, y que no aporta ninguna novedad ni en cuanto a eficacia, ni en cuanto a riesgo. En el primer caso el período en que se considera de reciente introducción será más largo.  
Pero tampoco puede ser este un criterio rígido, porque en algún caso puede interesar observar y comparar durante más tiempo dos principios activos de un mismo grupo (el «viejo» y el «nuevo»). En general, podemos establecer este período de «reciente introducción» en un intervalo de 3-5 años.
  - 1.2. Siempre que se trate de reacciones *graves*, aunque sean muy conocidas o estén producidas por fármacos que llevan utilizándose mucho tiempo (por ejemplo, hematemesis o melenas por antiinflamatorios no esteroideos, choque anafiláctico por antibióticos, etc.).
  - 1.3. Cuando sean sospechas raras *desconocidas* o poco *habituales* para un medicamento determinado, aunque las manifestaciones clínicas sean banales o de poca importancia. Por ejemplo, coloración verde de la piel tras aplicación de piroxicam por vía tópica. En estos casos es recomendable notificar cualquier sospecha aunque parezca rara o disparatada, como, por

ejemplo, debió parecerles la tos por captopril a los primeros que la notificaron.

2. El resto de las sospechas pueden ser notificadas, valorando cada caso concreto y teniendo en cuenta lo siguiente:
  - 2.1. Ante la *duda*, lo mejor es *notificar*. Si no se está seguro sobre si la información recogida puede tener interés, es preferible siempre comunicarla para evitar que se pierda.
  - 2.2. Si se dispone de tiempo y de posibilidades, nosotros animamos a *notificarlo* todo, incluso lo ya conocido o lo que viene en el prospecto, pues esa información es muy útil para comparar medicamentos utilizados desde hace tiempo con otros de reciente introducción en terapéutica, del mismo grupo o de distintos grupos pero con las mismas indicaciones. Un ejemplo puede ser la comparación de perfiles de reacciones adversas entre la amoxicilina sola y la combinación amoxicilina-ácido clavulánico que publicamos en nuestro Boletín n.º 1. Fue posible comparar estos perfiles porque se han continuado notificando reacciones adversas ya conocidas como, por ejemplo, erupción cutánea o diarrea por amoxicilina.

La cuestión sobre qué notificar no se puede responder, por tanto, categóricamente. Queda en parte a criterio del médico prescriptor, dependiendo del interés y las disponibilidades de cada caso. De cualquier modo, y dado el indudable interés sanitario de un programa como este, animamos a la colaboración por parte de todos.

## ¿Cómo hay que notificar?

1. La información que se pide en la tarjeta amarilla es la *mínima* necesaria para poder evaluar la sospecha

notificada, por lo cual rogamos encarecidamente que, siempre que se pueda, se cumplimenten *todos los datos*. Especialmente importante es que se indiquen correctamente las *fechas* de inicio y final, tanto del tratamiento como de las manifestaciones clínicas sospechosas de ser reacciones adversas.

Las fechas son importantes porque sirven para establecer la secuencia temporal entre la toma del fármaco y la aparición del episodio sospechoso (un dato vital para establecer la «imputabilidad» o relación causal fármaco-reacción) y también porque, a la hora de realizar un estudio más detenido, es importante tener datos tales como duración de las reacciones, tiempo previo de exposición al fármaco, tiempo transcurrido desde la retirada hasta la recuperación, etc.

2. Es también importante notificar no solo el fármaco *sospechoso*, sino todos los medicamentos que esté tomando o haya tomado el paciente en los tres meses anteriores. Esto es especialmente interesante en las reacciones graves o desconocidas, y en cualquier caso sirve para descartar o bien sospechar interacciones (conocidas o no), así como para, en algunas ocasiones, implicar a otros fármacos que en principio no resultaron sospechosos, pero que, por ejemplo, al revisar una serie amplia de casos pueden resultar incriminados.
3. Como ya hemos señalado la información que se solicita en la tarjeta es la mínima necesaria, pero siempre que se tenga más información sería necesario reseñarla en el apartado «observaciones adicionales». Estos datos complementarios (pruebas de laboratorio, antecedentes clínicos del paciente, etc.) son de gran utilidad a la hora de evaluar la sospecha y establecer la imputabilidad respecto de un fármaco.
4. En cualquier caso si *no se dispone de algún dato*, incluso respecto a la información mínima solicitada, *no hay que dejar de notificar por ello*, porque el hecho de que esa sospecha se pueda evaluar con mayor dificultad es siempre preferible a perder la información.

## PERFILES

### Eritema Multiforme y Síndrome de Stevens-Johnson asociados a medicamentos

El Eritema Multiforme y el Síndrome de Stevens-Johnson constituyen dos cuadros de afectación cutánea, graves, que pueden aparecer como consecuencia de la exposición a fármacos.

La etiología de estas afecciones es desconocida, si bien se admite una base inmunológica. En casi la mitad de los casos no se conoce el factor desencadenante y cuando se conoce, la asociación más frecuente se hace con infecciones producidas por virus (herpes simple) o micoplasmas (neumonía atípica), y con medicamentos (1). En algunas fuentes se quita importancia a la asociación con medicamentos argumentando que estos se utilizan para tratar las infecciones de base y por tanto constituirían verdaderos factores de confusión. Sin embargo, en un estudio reciente diseñado con el fin de conocer la incidencia de estos cuadros, se estimó que el 58%

de los que se atendieron en un hospital, que cubría una población de 260.000 personas de todas las edades, eran de origen medicamentoso (3), siendo penicilinas y sulfamidas los grupos farmacológicos que aparecen implicados con mayor frecuencia. La incidencia de Eritema Multiforme y Síndrome de Stevens-Johnson producido por fármacos fue según el mencionado trabajo de 24.8 y 9.4 casos respectivamente por millón de personas-año, lo que extrapolado a España significarían 942 y 357 casos al año.

La terminología referente a estas afecciones ha sido muy confusa debido a que se aplican nombres diferentes a grados de intensidad del mismo proceso. El Eritema Multiforme es una erupción aguda autolimitada de la piel y mucosas caracterizada por la típica lesión en «blanco de tiro» o «iris». En algunos casos la enfermedad progresa hasta afectar varias superficies mucosas y órganos internos, acompañándose de síntomas graves, denominándose a ese grado, Eritema Multiforme Mayor o más comúnmente Síndrome de Stevens-Johnson.

#### Manifestaciones clínicas

Los síntomas prodrómicos son variables e inespecíficos, sugiriendo una infección respiratoria de vías aéreas superiores. Aunque a veces los pacientes se quejan de ardor o esco-

zor, la erupción es generalmente asintomática.

En cuanto a las lesiones cutáneas, son maculopápulas aplanadas, pueden aparecer inicialmente en la forma ya mencionada de «blanco de tiro» o «iris», de manera abrupta y con una distribución en partes acras y simétrica. Clásicamente se afectan el dorso de las manos, las palmas, las muñecas, los antebrazos, los pies, los codos y las rodillas, con menor frecuencia la cara, el cuello y el tronco. El curso total rara vez sobrepasa las 4 semanas.

En algunos casos, pueden presentarse placas de urticaria que, al revés de la urticaria propiamente dicha, no desaparecen, ni se desplazan ni se expanden en pocas horas como cabría esperar. Las lesiones en este caso se presentan como placas eritematosas, a menudo con una ampolla central y un anillo marginal de vesículas.

El Síndrome de Stevens-Johnson es una enfermedad grave y de comienzo brusco, aunque puede haber síntomas prodrómicos sistémicos entre 1 y 13 días antes de que aparezca la erupción. Se afectan numerosos órganos; en una revisión de 81 casos (4), las lesiones tenían la siguiente distribución: boca (100%), ojos (91%), piel (83%), genitales masculinos (57%), mucosa anal (5%), bronquitis (6%) y neumonitis (23%). El dolor de la enfermedad de la mucosa bucal es grande y hace difícil alimentarse y respirar. El índice de mortalidad del Síndrome de Stevens-Johnson no tratado es del 5 al 15%. La enfermedad suele ceder por lo general en 2 a 3 semanas.

### Sistema Español de Farmacovigilancia

Desde el año 1984 en que comienzan de manera coordinada las tareas de farmacovigilancia en el Estado español, se han recogido 42 casos de Eritema Multiforme y 39 de Síndrome de Stevens-Johnson sospechosos de haber sido producidos por fármacos. En la Tabla 1 se aprecian los grupos farmacológicos más frecuentemente implicados en estas reacciones. El cotrimoxazol (sulfametoxazol + trimetoprim) es el fármaco en el que se concentran el mayor número de reacciones de este tipo seguido de la amoxicilina (Tablas 2 y 3). Las sulfamidas y las penicilinas se han señalado por distintos autores como los medicamentos más frecuentemente asociados a estos cuadros (1, 2, 3). Tanto el Eritema Multiforme (1.2), como el Síndrome de Stevens-Johnson (1.5) se han notificado más en hombres que en mujeres. Esta mayor incidencia en hombres concuerda con datos de la literatura científica donde se señalan incidencias del 60% (2), tres o cuatro veces superior (1) y 70% (5), siempre en hombres.

### BIBLIOGRAFIA

1. Rook A, Wilkison DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL. Tratado de Dermatología. 4.ª ed. Barcelona: Doyma, 1988; 1187-1190.
2. Elías PM, Fritsch PO. Eritema Multiforme. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF eds. Dermatología en Medicina General. Buenos Aires: Panamericana, 1980. 365-372.
3. Heng-Leong C, Stern RS, Arndt KA, Langois J, Jick SS, Jick H, Walker AM. The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. Arch Dermatol 1990; 126: 43-47.
4. Ashby DW, Lazar T. Erythema multiforme exudativum major (Stevens-Johnson syndrome). Lancet 1951; 1: 1091-1095.
5. Bottiger LE, Strandberg I, Westerholm B. Drug induced febrile mucocutaneous syndrome. Acta Med Scand 1975; 198: 229-233.

**TABLA 1**

### Fármacos implicados en la producción de Eritema Multiforme y Síndrome de Stevens-Johnson

Fármacos Implicados	Eritema Multiforme		Síndrome de Stevens Johnson	
	N.º	%	N.º	%
Sulfamidas	13	30,95	9	23,07
Betalactámicos	10	23,80	8	20,51
Analgésicos	5	11,90	10	25,64
Otros	14	33,33	12	30,76
Total	42	100	39	100

**TABLA 2**

### Eritema Multiforme. Relación de fármacos implicados

<i>Sulfamidas</i> .....	13
Cotrimoxazol .....	8
Bronquidiazina ® .....	1
Bronquimuzil ® .....	1
Broncovir ® .....	1
Mentol ® .....	1
Seprtrin balsámico ® .....	1
<i>Betalactámicos</i> .....	10
Amoxicilina .....	5
Amox./ac. clavulánico .....	1
Bencilpenicilina .....	1
Cefaclor .....	1
Ceftazidina .....	2
<i>Analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos</i> ....	5
Algidol ® .....	1
Indometacina .....	1
Paracetamol .....	1
Piroxicam .....	1
Acemetacina .....	1
<i>Otros</i> .....	14
Ac. pipemídico .....	2
Cianamida .....	2
Deanase ® .....	1
Fenobarbital .....	1
Hidroclorotiazida .....	1
Neurocordin ® .....	1
Pankreoflat sedante ® .....	1
Polividona .....	1
Rea tos ® .....	1
Ton was ® .....	1
Tuberculina .....	1
Vincosedan UTP ® .....	1

**TABLA 3**

**Síndrome de Stevens-Johnson. Relación de fármacos implicados**

<i>Sulfamidas</i> .....	9
Cotrimoxazol .....	5
Bronquidiazina ® .....	1
Momentol ® .....	1
Sulfadoxina .....	1
Sulfasalazina .....	1
<i>Betalactámicos</i> .....	8
Amoxicilina .....	6
Amox./ac. clavulánico .....	1
Cefonicida .....	1

*Analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos* .... 10

Acido acetilsalicílico .....	2
Diclofenaco .....	1
Dolo-Tanderil ® .....	1
Fenalgin ® .....	1
Fluxol ® .....	1
Frenadol ® .....	1
Ketoprofeno .....	1
Naproxeno .....	1
Paracetamol .....	1

*Otros* ..... 12

Cloranfenicol .....	1
Doxiciclina .....	1
Epilantin ® .....	1
Fenobarbital .....	1
Lisado Polibacteriano .....	1
Pirimetamina .....	1
Primidona .....	1
Quinina .....	1
Terbasmin expectorante ® .....	1

## Captopril y enalapril

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) son utilizados desde hace tiempo en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) y de la insuficiencia cardíaca congestiva aguda y crónica. El primer IECA que comenzó a utilizarse fue el captopril, a comienzos de los años 80. Muy poco tiempo después fue autorizado también el enalapril en los EE.UU., y recientemente le ha ocurrido lo mismo al lisinopril, un derivado del enalapril. El captopril fue pronto comercializado en España; el enalapril lo ha sido recientemente y el lisinopril todavía no está introducido en el mercado español.

Los tres parecen ser igualmente eficaces en el tratamiento de la HTA (1). El captopril fue lanzado inicialmente sólo para el tratamiento de la HTA grave, a causa de una posible toxicidad renal y hematológica, pero poco después fue aprobado en los EE.UU. su uso en dosis bajas para tratar la HTA leve o moderada en pacientes sin alteraciones de la función renal. Desde entonces se ha discutido si los IECA podrían ser fármacos de primera elección en el tratamiento de la HTA, sustituyendo en el «primer escalón» a las tiacidas y a los betabloqueantes. Se publicaron estudios sobre la probabilidad de que el captopril no resultara más eficaz que un diurético tiacídico, pero que en cambio resultara mejor tolerado (2).

También se ha encontrado en otros estudios que el enalapril podría tener una eficacia equivalente a la de la hidroclorotiazida (3), resultando asimismo al menos tan eficaz en el tratamiento de la HTA leve o moderada como el propranolol u otros betabloqueantes (4); con la ventaja de que la tolerancia por este fármaco fue superior.

No obstante, y pese a estos datos (eficacia similar y mejor tolerancia), se ha propuesto que mientras no se disponga de datos suficientes sobre la seguridad a largo plazo de los IECA, las tiacidas y los betabloqueantes sigan siendo los fármacos de elección para el tratamiento de la HTA (5). También se ha señalado (6) que deberían utilizarse los IECA sólo cuando las tiacidas y los betabloqueantes:

1. Estén contraindicados.
2. No sean bien tolerados.

3. Resulten insuficientes para reducir la presión arterial de manera satisfactoria.

Respecto a las reacciones adversas que los IECA pueden producir se han señalado las siguientes:

1. Reacciones cutáneas (erupciones, prurito) con una frecuencia del 4-7% de los tratamientos, que pueden acompañarse de fiebre y eosinofilia (7). También se ha comunicado la aparición de angioedema, en cuyo caso debe interrumpirse el tratamiento.
2. Se ha descrito la aparición, desde la primera dosis, de hipotensión sintomática, que suele producirse sobre todo en pacientes que están siendo tratados con diuréticos o con restricción salina. Por eso se recomienda interrumpir el tratamiento con diuréticos unos cuantos días antes de administrar el IECA, continuando más tarde el tratamiento si es necesario. También se han señalado los vómitos y la diarrea como causantes de la hipotensión.
3. La aparición de tos fue descrita para el captopril en 1982 (8). Sin embargo estudios posteriores, de 1985 (9) no la citan como reacción adversa producida por los IECA. Si bien durante algún tiempo se discutió, hoy es ampliamente aceptado que los IECA pueden producir tos seca, irritativa, persistente y paroxística, aproximadamente en el 3-10% de los pacientes tratados. La tos empeora a veces cuando el paciente está tumbado, no tiene relación con la eficacia del tratamiento ni, aparentemente, con la dosis. Obliga en un alto porcentaje de casos a suspender el tratamiento, ya que no cede con antitusígenos. Sin embargo, una vez suspendido el tratamiento con IECA, la tos suele desaparecer antes de 2 a 3 semanas, aunque se han notificado casos aislados de persistencia de la tos durante varios meses.

Un dato importante es que se notifican casos de tos persistente durante muchos meses, a veces tratadas con antitusígenos y que han requerido exploraciones complementarias en busca de una patología causal, mientras se mantenía el tratamiento con IECA. Quizás esto se deba a que no se pensó en el IECA como factor causal de la tos, lo cual no es extraño pues en la información que acompaña a las presentaciones con captopril, que aparecen en el «Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 1990» y el «Vademecum

Internacional-Medicom 1990», no figura la tos como efecto adverso. En el caso del «Vademecum» la información sobre reacciones adversas en presentaciones con captopril es llamativamente escasa. Hay que señalar que, tanto en el «Catálogo» como en el «Vademecum», sí figura la tos seca y persistente, que puede obligar a la suspensión del tratamiento, para las presentaciones con enalapril, si bien se señala que su incidencia es menor del 2%. También hay que considerar que la tos es un signo que no se suele atribuir a un medicamento, porque hay pocos fármacos que la produzcan como reacción adversa, y porque es un signo muchas veces inespecífico y de alta incidencia basal.

Sobre el mecanismo responsable de la tos por IECA, hay que señalar que no se conoce con exactitud, aunque existen datos que implican a la bradicinina y las prostaglandinas, ya que se produce un incremento de sus niveles durante el tratamiento con IECA y, además, se han publicado trabajos en los que se señala que algunos antiinflamatorios no esteroideos, como el sulindac (inhibidor de la prostaglandina sintetasa), suprimen o disminuyen la tos (7).

- Otras reacciones adversas son: neutropenias (un 0,3% de los tratados con captopril), cansancio y astenia (2-3%), náuseas, diarrea y calambres (menos del 2%), hiperpotasemia (sobre todo cuando se utilizan concomitantemente con diuréticos ahorradores de potasio), proteinuria, síndrome nefrótico, insuficiencia renal aguda, agranulocitosis, anemia y hepatitis (generalmente de tipo colostático). Recientemente el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña (Boletín Octubre-Diciembre 1989) comunicó la posibilidad de que los IECA puedan producir pancreatitis, basándose en dos casos comunicados en Cataluña, en otros 4 casos (3 captopril y 1 enalapril) notificados en Australia y en la comunicación de un caso a una revista médica, publicado en 1988. Rogaríamos que se permaneciera atentos ante esta sospecha y se comunicaran, de existir, cuadros similares.

Respecto a las interacciones de los IECA, puede ser interesante señalar las siguientes:

- Con diuréticos tiazídicos (tanto el captopril como el enalapril): aumento del riesgo de insuficiencia renal, sobre todo en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales; y posible hipotensión.
- Con antiinflamatorios no esteroideos: disminución del efecto hipotensor, por una posible disminución de la síntesis de prostaglandinas.
- Con diuréticos ahorradores de potasio: posible hiperpotasemia.

Se han revisado para este Boletín las notificaciones recibidas hasta la fecha en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEF), tanto para el captopril como para el enalapril. Como resultado hemos obtenido estos per-

files (figura 1) que recogen las reacciones adversas más frecuentemente notificadas.

Como puede apreciarse el efecto adverso notificado con mayor frecuencia, tanto para el captopril como para el enalapril, es la tos. Aunque en todas las reacciones adversas recogidas en estos perfiles la frecuencia es ligeramente mayor para los pacientes de sexo femenino, esta diferencia es mucho mayor en el caso de la tos (figura 2), lo cual coincide con datos obtenidos en otros países. Así, en Nueva Zelanda, de los casos de tos notificados, un 76,9% correspondían a mujeres.

Teniendo en cuenta que algunas reacciones adversas, tales como erupciones, alteraciones del gusto y neutropenia, han sido atribuidas al grupo sulfhidrilo, presente en la molécula del captopril pero no en la del enalapril; se ha discutido la posibilidad de que el enalapril produjera con menos frecuencia que el captopril estos efectos adversos. Hemos revisado las notificaciones recibidas a través del SEF, obteniendo los siguientes resultados (los porcentajes se han calculado sobre el total de las sospechas notificadas):

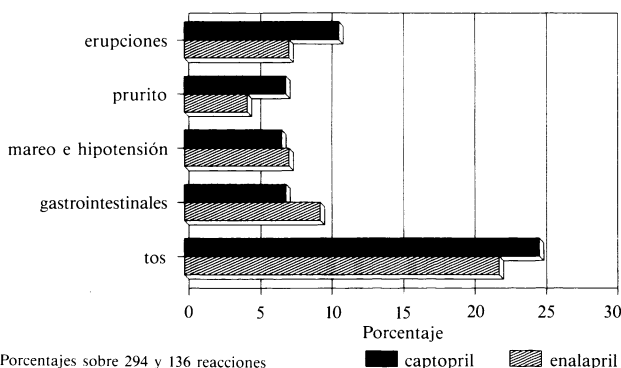
	Captopril	Enalapril
Erupciones	10.8%	7.3%
Alteraciones del gusto	3.0%	1.4%
Neutropenias	1.3%	0%

Estas diferencias porcentuales se repiten respecto a las notificaciones recibidas en otros países.

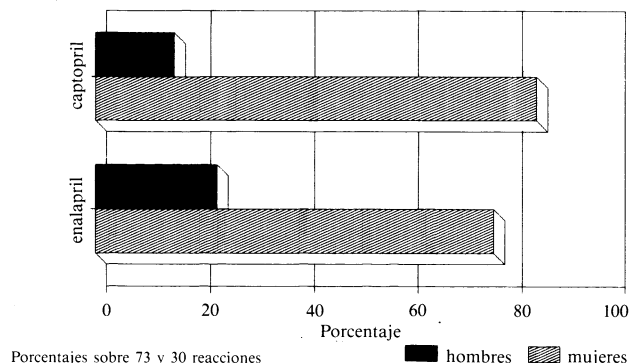
## BIBLIOGRAFIA

- Anónimo. Fármacos para el tratamiento de la hipertensión. *Med Lett Drugs Ther* (ed. esp) 1989; 11:51-2.
- Croog SH, Levine S, Testa MA, Brown B, Bulpitt CJ, Jenkins CD, Klerman GL, Williams GH, The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. *N Engl J Med* 1986; 314: 1657-64.
- Vidt DG. A controlled multiclinic study to compare the antihypertensive effects of MK-421, hydrochlorothiazide, and MK-421 combined with hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Hypertens* 1984; 2:81-8.
- Enalapril in Hypertension Study Group. Enalapril in essential hypertension: a comparative study with propranolol. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 51-6.
- Anónimo. El enalapril para el tratamiento de la hipertensión. *Med Lett Drugs Ther* (ed. esp) 1986; 8: 71-2.
- Anónimo. *Butll Inf Ter. ICS* 1989; 3: 26-8.
- Wood SM, Mann RD, Rawlins MD. Angio-oedema and urticaria associated with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Br Med J* 1987; 294: 91-2.
- Havelka J, Vetter H, Studer A. Acute and Chronic effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor captopril in severe hypertension. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1467-74.
- Anónimo. Captopril para la hipertensión. *Med Lett Drugs Ther* (ed. esp) 1985; 26: 109-10.

**Fig 1. Captopril y enalapril. Distribución de reacciones**



**Fig 2. Tos por captopril y enalapril. Distribución por sexo.**



# Calcitonina

La calcitonina es una hormona polipeptídica, elaborada por las células C del tiroides, que tiene un efecto fundamental hipocalcemiante. Su acción se debe esencialmente a la inhibición directa de la reabsorción ósea, lo que produce una disminución de la concentración de calcio y fósforo circulantes y un aumento correlativo de la excreción urinaria de estos dos elementos.

Además de estos efectos principales, se han descrito algunas acciones extraóseas de la calcitonina (1, 2), generalmente en órganos que intervienen en la homeostasis del calcio (riñón y tubo digestivo), pero también otras ajenas a ellos, como la antiálgica o antiinflamatoria.

Las indicaciones terapéuticas de la calcitonina se centran en los procesos patológicos asociados a un excesivo recambio metabólico óseo. La utilidad de este fármaco en el tratamiento de las hipercalcemias, la mayoría de las cuales son de origen tumoral, y en la enfermedad ósea de Paget está bien probada (3, 4). Asimismo resulta eficaz en el tratamiento del hiperparatiroidismo, hipercalcemia idiopática infantil, intoxicación por vitamina D y metástasis óseas osteolíticas.

Sin embargo, el mayor interés que suscita en el momento actual la calcitonina y el que acapara la atención del debate sobre sus efectos terapéuticos es la utilidad de esta hormona en la prevención y tratamiento de la osteoporosis, especialmente en el caso de la osteoporosis postmenopáusica.

En este terreno, los estudios realizados hasta la fecha no son concluyentes. Aunque la mayoría muestran un efecto beneficioso de la calcitonina en la reducción de pérdida de masa ósea en enfermos osteoporóticos (1, 2), otros trabajos y autores no pueden demostrar tal efecto beneficioso en muchas circunstancias (5).

En la actualidad, la prevención de la osteoporosis con calcitonina está indicada sólo en el caso de mujeres en situación de riesgo (menopausia precoz, antecedentes familiares de osteoporosis, tratamiento prolongado con corticoides, hormona tiroidea o con anticonvulsivantes, etc.) y que tienen contraindicaciones al empleo del tratamiento profiláctico habitual con estrógenos (2, 6).

Asimismo, es discutible el efecto de la calcitonina en el tratamiento de la osteoporosis establecida, pues si bien esta hormona, generalmente asociada con calcio, puede frenar la pérdida de hueso cortical y aumentar el trabecular, el efecto se agota al cabo de un cierto tiempo de tratamiento, por lo que se hace necesario utilizar el fármaco a intervalos (6).

## Reacciones adversas

Los principales efectos adversos de la calcitonina son los sofocos, la rubefacción o vasodilatación cutánea (que aparece inmediatamente tras la aplicación de la inyección del producto y dura unos pocos minutos), las náuseas, vómitos y el dolor y enrojecimiento local en el punto de la inyección. Todos ellos tienden a desaparecer con el uso continuado del medicamento.

En el Sistema Español de Farmacovigilancia hay recogidas hasta este momento 134 reacciones adversas a la calcitonina, procedentes de 51 notificaciones de efectos adversos. La figura 1 muestra las reacciones adversas más frecuentes registradas en España, la mayoría de las cuales afectan al aparato digestivo (38,8%) (náuseas, vómitos, dispepsia), cardiovascular (13,4%), sistema nervioso (12,7%) y a la piel y anejos cutáneos (10,4%). Llama la atención el hecho de que en esta base de datos no hay recogida ninguna reacción de tipo local en el lugar de aplicación de la inyección, efecto ampliamente descrito en la literatura.

Respecto a la gravedad de las reacciones adversas a la calcitonina, en la figura 2 se observa que más de la mitad (53%) son de carácter leve, pero que un 34,3% revisten una gravedad moderada, lo que significa que han impedido al enfermo realizar su actividad habitual o bien han requerido atención hospitalaria, el resto son reacciones menos leves (11,9%) y sólo una (0,7%) tiene la consideración de grave.

De todo lo anterior, se desprende que la utilización de la calcitonina en la atención primaria ha de ser muy cuidadosamente valorada y aplicarse solamente en aquellos casos en los que constituye una indicación sin otra alternativa más asequible, puesto que se trata de un medicamento muy caro, que muchas veces se administra en procesos para los que no es eficaz y que, como se ha visto, no está desprovisto de efectos indeseables.

## BIBLIOGRAFIA

1. Miravet L. La calcitonina. *Rev Clin Esp*, 1990; 196 (supl. 1): 4-9.
2. Bouillon R, Van Assche FA. Miscellaneous hormones and prostatic hormones. In Dukes MNG, Beeley L (eds). *Side effects of drugs*, Annual 13. Amsterdam: Elsevier, 1989; 902-909.
3. Haynes RC, Murad F. Agentes que afectan la calcificación: calcio, hormona paratiroidea, calcitonina, vitamina D y otros compuestos. En: Goodman y Gilman (ed). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 7.ª ed. México: Panamericana, 1986; 1447-1449.
4. Bouillon R. Miscellaneous hormones. In Dukes MNG (ed). *Meyler's side effects of drugs*. 11th ed. Amsterdam: Elsevier, 1988; 903.
5. Guía farmacológica para la asistencia primaria, 1987. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1987; 152.
6. Figueroa Pedrosa, M. Tratamiento de la osteoporosis involutiva. *Información Farmacoterapéutica Vasca*, 1989; 2: 45-47.

Fig 1. Reacciones adversas a calcitonina

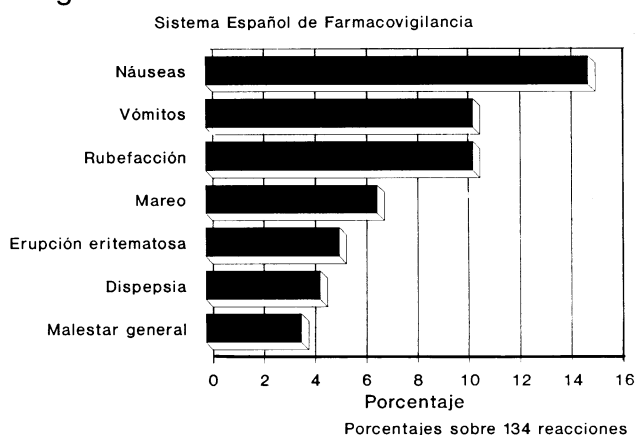
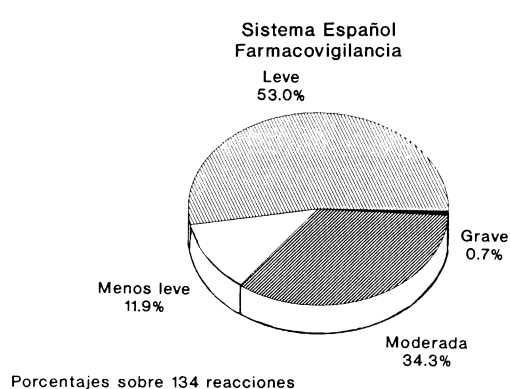


Fig 2. Calcitonina  
Gravedad de las reacciones





## Prazosin y ginecomastia

Se han notificado a nuestro Centro dos casos de ginecomastia con la sospecha de que ha podido ser producida tras un tratamiento antihipertensivo con prazosin. Debido a que se trata de los dos únicos casos recogidos hasta el momento en el Sistema Español de Farmacovigilancia mediante el Programa de la Tarjeta Amarilla, y que en la literatura no hay datos sobre la relación causal entre el principio activo prazosin y ginecomastia, hemos considerado conveniente des-

cribir estas sospechas, con el ruego de que, si se tiene algún otro caso se nos comunique, o bien que se permanezca atento a esta posible causa de hipertrofia de mama en varones.

El primer caso es un paciente de 67 años, que tras nueve meses de tratamiento con prazosin (Minipres®) presenta una ginecomastia, sobre cuya evolución no se tienen datos.

El segundo caso es un paciente de 66 años que tras diez meses de tratamiento con 2 mg. diarios de prazosin (Minipres®), presenta una ginecomastia bilateral dolorosa, que desaparece a los dos meses de suspender el tratamiento con prazosin.

## COMISION NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

### L-Triptófano

El Comité de Especialidades Farmacéuticas de la Comunidad Europea ha sido advertido de la aparición en Estados Unidos de un importante número de casos de un síndrome atribuido a la ingesta masiva de L-Triptófano, procedente de suplementos dietéticos.

Las dos características principales de este síndrome son eosinofilia y mialgia acompañada algunas veces de artralgia, edema periférico, fiebre o disnea. No se conoce la causa de este síndrome, pero dado el carácter epidémico del brote y la larga disponibilidad del producto en el mercado, no parece probable que el triptófano sea responsable por sí mismo del problema y pudiera ser debido a la presencia de algún contaminante aún no identificado.

En Europa sólo se han comunicado unos pocos casos en Alemania y en Francia. No se tiene conocimiento de ningún caso relacionado con la infusión parenteral de L-Triptófano.

El Comité considera que los profesionales sanitarios deben estar enterados de este síndrome y deben informar a los Centros de Farmacovigilancia o a las Autoridades Sanitarias de cualquier incidencia que conozcan.

### Gangliósidos

La Comisión Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) debatió, en su sesión del 28 de noviembre de 1989, acerca de los datos provenientes de Alemania Federal, que señalaban la suspensión temporal de la comercialización de la especialidad Cronassial hasta Diciembre de 1990. La especialidad equivalente en España es la denominada «Nevrotal ampollas», de Laboratorios Viñas.

Las autoridades alemanas decretaron la suspensión de la especialidad, tras relacionarse su empleo con la aparición de varios casos de un síndrome parecido al «Guillain Barré», caracterizado por polineuropatía y en algunas ocasiones parálisis flácida. Durante el periodo de suspensión, se considerará en la RFA la conveniencia de tomar otras medidas, en base a la evidencia que se obtenga.

CNFV valoró la carencia de notificaciones de este tipo a través del Sistema Español de Farmacovigilancia. Sin embargo, dado que pudiera existir un riesgo en el empleo de preparados biológicos extractivos, y que su actividad farmacológica parece no estar suficientemente probada, se consideró oportuno aconsejar a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios lo siguiente: que seña-

la al Laboratorio Viñas, la necesidad de presentar una actualización de los ensayos clínicos que permita conocer, con precisión, la eficacia clínica del producto al objeto de valorar de nuevo su relación beneficio-riesgo.

### Cefazolina-Dibencilamina

La Comisión Nacional de Farmacovigilancia ha tenido conocimiento de la notificación de reacciones adversas producidas por la especialidad farmacéutica «DAREN vial», comercializada por Antibióticos Farma, S.A.

El problema notificado consiste en la aparición de dolor intenso o lesión en el punto de inyección, con una frecuencia relativamente elevada.

No se han notificado reacciones de este tipo para otros productos similares, si bien el producto «DAREN» es una sal de cefazolina y dibencilamina, que sólo está presente en el mercado español en esta especialidad.

Tras debatirse el caso, la CNFV consideró que existen alternativas terapéuticas a la cefazolina-dibencilamina, que no presentan el perfil de toxicidad local de este producto. Por ello, la Comisión ha propuesto a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios la retirada del mercado de la especialidad DAREN.

### Estudios de farmacovigilancia

Ante la creciente importancia que los estudios de farmacovigilancia o post-comercialización están adquiriendo en España, la CNFV ha decidido elaborar unas *directrices* acerca del alcance y propósitos de tales estudios, así como sobre su ética, metodología, realización, financiación y difusión. La CNFV confía en disponer de un borrador de las directrices hacia febrero de 1990, siendo su intención invitar a las distintas organizaciones y sectores implicados a participar en la elaboración definitiva. Mientras no estén disponibles las aludidas directrices u orientaciones, la CNFV cree conveniente recordar que los estudios farmacológicos post-comercialización no deben en ningún caso constituir un ejercicio promocional, existiendo ya canales promocionables bien establecidos. Por el contrario, los estudios deben abordar una cuestión clínicamente relevante, de forma éticamente correcta y científicamente válida.



**Junta de  
Castilla y León**

Consejería de Cultura  
y Bienestar Social



**MINISTERIO DE  
SANIDAD Y CONSUMO**

Dirección General de  
Farmacia y Productos Sanitarios

Sistema Español de Farmacovigilancia

**BOLETIN**



**CENTRO REGIONAL DE  
FARMACOVIGILANCIA  
DE CASTILLA Y LEON**

Facultad de Medicina • VALLADOLID