

R.A.M.

Reacciones Adversas a Medicamentos

Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid

Volumen 3 N.º 2

Septiembre 1995

Indice

1.- FENOMENOS DE RETIRADA CON FARMACOS ANTIDEPRESIVOS

2.- REACCIONES ADVERSAS A NUEVOS FARMACOS COMERCIALIZADOS DURANTE 1993.

1.- FENOMENOS DE RETIRADA CON FARMACOS ANTIDEPRESIVOS

En los últimos 30 años han aparecido numerosas publicaciones que sugieren que los pacientes tratados con antidepresivos pueden experimentar signos y síntomas asociados a la interrupción de la medicación. A este conjunto de acontecimientos adversos relacionados con la suspensión del tratamiento antidepresivo se le denomina de forma global como «síndrome de retirada», siendo en ocasiones difícil de diferenciar de una recurrencia de la depresión, pánico u otros síntomas para los que originalmente fue prescrito el fármaco (Anónimo, 1986). En este artículo revisaremos las características clínicas, causas y consecuencias de este síndrome para cada uno de los grupos de fármacos antidepresivos empleados en la actualidad.

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS.

Las situaciones en las que se han descrito fenómenos de retirada relacionados con antidepresivos tricíclicos (ATC) son variadas, en algunos casos estos fenómenos aparecieron después de suspender bruscamente el tratamiento pero en otros aparecieron tras una reducción paulatina del fármaco, e incluso simplemente con el olvido de la ingesta de alguna de las dosis por el paciente.

Los síndromes de retirada más intensos y graves se han descrito tras la suspensión brusca del tratamiento con ATC. En un estudio clínico realizado con 9 pacientes que tomaban

Dirigir la correspondencia a:
Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid.
Departamento de Farmacología y Terapéutica.
Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma.
C/ Arzobispo Morcillo s/n. 28029 MADRID.
Fax: 315-00-75
Tfn.: 397-53-34

Este Boletín es una publicación gratuita destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia.

Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

clomipramina y suspendieron el fármaco de forma brusca, 3 pacientes presentaron fenómenos de retirada graves, elevación de la temperatura corporal, aumento de sudoración, ideación suicida, empeoramiento de la depresión existente y conductas obsesivo-compulsivas (Diamon BL., 1989). En la mayoría de casos los signos y síntomas de retirada aparecieron entre 24 y 70 horas después de suspender el tratamiento y se resolvieron cuando el fármaco ATC se reinstauró.

Ya en 1980 Santos y McCurdy describieron el caso de un paciente en tratamiento durante dos semanas con doxepina (150 mg/día) en el que se suspendió dicho tratamiento por falta de respuesta y dos días después presentó un cuadro clínico de delirio sin una patología orgánica que lo justificara y que mejoró gradualmente, resolviéndose a los 7 días de su inicio (Santos AB., 1980). De forma similar se han descrito casos graves de hipomanía tras suspender bruscamente la administración de desipramina (Nelson CS., 1983), de ataques de pánico acompañados de hipertensión arterial, palpitaciones y dolor torácico tras dejar el tratamiento con amitriptilina (Gawin FH., 1981) y de cefalea, vértigo, mialgias, ansiedad, irritabilidad, náusea, anorexia y trastornos progresivos del sueño que respondieron al tratamiento con atropina (Dilsaver SC., 1989).

En diferentes estudios se ha evaluado la aparición de síndromes de retirada en el curso de una suspensión progresiva del tratamiento con ATC. Kramer y col. siguieron a 45 pacientes que suspendieron el tratamiento con imipramina. Los pacientes con tratamiento prolongado durante más de 2 meses mostraron síntomas de retirada con más frecuencia, 22 de 26 pacientes (85%), que los que habían recibido tratamiento durante menos de 2 meses, 3 de 19 pacientes (16%). En un análisis más detallado de 25 de los 26 pacientes tratados durante más de 2 meses, se encontró que el tiempo de reducción de la dosis influía en la frecuencia de aparición de síntomas de retirada. Así, de los 12 pacientes que redujeron lentamente su tratamiento durante un período de dos semanas, sólo 2 (17%) tuvieron síntomas de retirada, mientras que éstos aparecieron en 8 de los 13 pacientes (62%) que redujeron el tratamiento con mayor rapidez, en menos de dos semanas. Todos los síntomas aparecieron en las primeras 48 horas de la última dosis y consistieron en náuseas 64%, cefalea 40% y/o vértigo 40% (Kramer JC., 1961).

Otras manifestaciones descritas son alteraciones del sueño tras suspender el tratamiento con amitriptilina a lo largo de un período de tres semanas (Minin SM., 1981). Brown y col. describieron el caso de un varón de 41 años que había tomado desipramina 1 g/día durante 12 años y al que se le redujo progresivamente la dosis durante 17 días. Cuando estaba tomando 0'5 g/día experimentó dolor musculoesquelético, nerviosismo y cefalea. Al disminuir la dosis a 0'2 g/día manifestó síntomas de trastornos del sueño, dolor y nerviosismo. A pesar de la sintomatología se suspendió el fármaco y la clínica desapareció a las tres semanas de la última dosis (Brown GM., 1987).

También se han descrito síndromes de retirada con antidepresivos tricíclicos en pacientes que han olvidado

tomar una o varias dosis de fármaco. Se han descrito 2 casos en que el olvido de una de las dosis se acompañó, en uno de los pacientes, de un cuadro de vértigo y náuseas leves y en el otro de náuseas graves. En ambos casos el cuadro se resolvió con la ingesta de la siguiente dosis del fármaco (Stern SL., 1980). En otro caso se describió aparición de bradicardia y rigidez tras la suspensión de una dosis de antidepresivo tricíclico por el hallazgo de concentraciones plasmáticas elevadas de desipramina con una dosis de 420 mg/día, que se resolvieron al readministrar el fármaco (Garner EM., 1993).

La retirada de los fármacos antidepresivos tricíclicos en la población pediátrica puede originar cuadros clínicos diferentes a los mostrados por los adultos. Se ha descrito un cuadro de malestar gastrointestinal, insomnio, irritabilidad, anorexia y fatiga en niños de edades comprendidas entre 6 y 10 años, a los que se suprimió una dosis alta de imipramina (dosis media de 4.39 mg/kg/día) en un plazo de 3 a 10 días, siendo de mayor intensidad cuando la retirada del fármaco se había producido en menos de 6 días (Law W., 1981). En un niño de 8 años el cese brusco del tratamiento con un ATC causó un cuadro de náuseas graves, vómitos y retortijones que comenzó 2 días después de la suspensión del fármaco (Gualtieri CT., 1979).

Todavía no se conoce completamente el mecanismo subyacente a la producción del síndrome de retirada de ATC, aunque todas las teorías existentes apuestan por la importancia que desempeñan los efectos antimuscarínicos de estos fármacos. Se considera que el bloqueo colinérgico es proporcional a la afinidad del ATC por el receptor muscarínico (amitriptilina tendría la mayor afinidad y desipramina la menor). El bloqueo colinérgico podría causar un fenómeno de mayor expresión de receptores muscarínicos, esto explicaría, por una parte la aparición de tolerancia a los efectos adversos de los ATC y por otra, que tras la suspensión del tratamiento se desarrollara una sobreactividad colinérgica, que justificaría la aparición del síndrome de retirada (Dilsaver SC., 1994).

INHIBIDORES DE LA ENZIMA MONOAMINA-OXIDASA (IMAO).

En 1985 Liskin y col. describieron el caso de dos pacientes que desarrollaron un cuadro psicótico agudo tras la retirada del tratamiento con fenelzina. Una de las pacientes desarrolló un cuadro de parestesias durante la reducción gradual de la dosis de fenelzina, lo que motivó la suspensión brusca del tratamiento, esta suspensión dio lugar a un cuadro de hostilidad, agresividad y agitación junto a desorientación temporoespacial y alucinaciones visuales y auditivas, de 3 días de duración. Este cuadro de delirio se acompañó de hiperreflexia, miosis, mioclonus, ataxia, atetosis, habla dificultosa e insomnio. La otra paciente que suspendió bruscamente el tratamiento con fenelzina por la aparición de hipotensión ortostática severa, presentó un cuadro de confusión y desorientación de 4 días de evolución (Liskin B., 1985).

Otro caso descrito es el desarrollado por una mujer de 35 años tratada por depresión con 60 mg diarios de fenelzina que al suspender bruscamente el fármaco presentó alucinaciones auditivas que le incitaban al suicidio junto a la sensación de sentirse observada y perseguida, el cuadro duró 9 días (Roth SD., 1985).

Con tranilcipromina también se han descrito series de casos o casos aislados de síndrome de retirada. Al disminuir la dosis de fármaco en 16 pacientes tratados por depresión, éstos desarrollaron síntomas de un síndrome depresivo superiores en su gravedad al estado previo al inicio del tratamiento, junto a alteraciones moderadas-severas de cognición (Dilsaver SC. 1994). Una mujer de 24 años desarrolló un cuadro paranoide días después de suspender bruscamente el tratamiento con tranilcipromina (Frenkel DA., 1995). Además, tranilcipromina, debido a sus propiedades simpaticomiméticas centrales, es potencialmente un fármaco de abuso, estando descrito el caso de un hombre de 34 años que presentó signos psicológicos y fisiológicos de adicción con fatiga, debilidad, somnolencia diurna, depresión, ansiedad, apatía y pesadillas que desaparecieron con la reintroducción del fármaco (Le Gassicke J., 1965).

La fisiopatología de los fenómenos de retirada de los IMAO no se conoce con claridad. Los IMAO pueden ejercer efectos similares a las anfetaminas: la tranilcipromina se convierte en anfetamina por la reducción de un enlace entre dos átomos de carbono. De hecho, existen similitudes entre los síntomas que aparecen tras la retirada de los IMAO y los síndromes desarrollados tras sobredosis de anfetaminas. Se ha propuesto la hipótesis de que los IMAO o sus metabolitos actuarían como agonistas de los receptores de catecolaminas favoreciendo su desensibilización mientras dura el tratamiento. La suspensión brusca del tratamiento con IMAOs favorecería un aumento en la sensibilidad de los receptores a las catecolaminas endógenas (dopamina y noradrenalina) que daría lugar a la clínica característica de los fenómenos de retirada. (Dilsaver SC. 1988)

INHIBIDORES DE LA RECAPTACION DE SEROTONINA.

Existe escasa información acerca del posible efecto de retirar los nuevos antidepresivos que actúan inhibiendo la recaptación de serotonina a nivel neuronal. Probablemente la escasez de información sea simplemente un reflejo del poco tiempo que llevan estos fármacos utilizándose de forma generalizada.

Se han publicado 8 casos de pacientes con signos y síntomas aparentemente relacionados con la retirada de paroxetina. Todos, excepto uno, habían recibido una pauta de descenso progresivo de entre 7 y 10 días. El comienzo de los síntomas osciló entre 1 y 10 días siendo lo más frecuente la aparición de la clínica al tercer día del inicio del descenso de la dosis. Los síntomas más frecuentes fueron un cuadro vertiginoso que apareció en 7 de los pacientes, náuseas y

vómitos en 3, fatiga y diarrea en 2 y mialgias, rinorrea, insomnio, alteraciones visuales tipo migrañoso, parestesias y cefalea, cada uno de ellos en 1 paciente. Estos síntomas persistieron entre 4 y 14 días, aunque en 5 de los pacientes la clínica se había resuelto al séptimo día (Barr LC, 1994, Keuthen, 1994).

Puede observarse que la sintomatología de algunos de los pacientes asemeja un cuadro de influenza (rinorrea, mialgias...) que también se ha observado asociado a la suspensión brusca del tratamiento con antidepresivos tricíclicos. Es posible que paroxetina cause estos síntomas actuando sobre receptores colinérgicos, ya que muestra una afinidad por el receptor muscarínico similar a la desipramina (Barr LC., 1994). Otros síntomas como vértigo, náuseas, vómitos y fenómenos visuales son más sugestivos de un mecanismo que implique a la serotonina. La administración crónica de los inhibidores de la recaptación de serotonina se ha asociado con una desensibilización de los receptores serotoninérgicos (Blier P., 1988).

CONCLUSION.

Se ha descrito la aparición de un cuadro clínico asociado a la discontinuación de los fármacos más frecuentemente utilizados en el tratamiento de la depresión, que en ocasiones, es difícil diferenciar del cuadro que originó la prescripción del fármaco.

Debe interrumpirse de forma progresiva el tratamiento antidepresivo, aunque este procedimiento no evita completamente la posibilidad de desarrollar un síndrome de retirada.

La disminución progresiva será más lenta cuanto más tiempo haya estado el paciente en tratamiento, especialmente si las dosis del fármaco eran altas. El paciente y los familiares deberán ser prevenidos acerca de la posibilidad de aparición, tanto de recurrencia como de un síndrome de retirada.

No hay pautas fijas para reducir las dosis. Los signos y síntomas que pueden aparecer tras suspender el tratamiento con un IMAO son muy graves. Por lo tanto, no debe reducirse más de 10 mg de tranilcipromina o 15 mg de fenelzina cada 2 semanas. Con los antidepresivos tricíclicos se recomiendan pautas de retirada de al menos 4 semanas, si el tratamiento duró más de 2 meses.

BIBLIOGRAFIA

- Anónimo. Problems when withdrawing antidepressives. Drug Ther Bull. 1986;24(8):29-30.
- Barr LC., Goodman WK., Price LH. Physical symptoms associated with paroxetine discontinuation. Am J Psychiatry. 1994;151(2):289.
- Blier P., Chaput Y., De Montigny C. Long-term 5-HT reuptake blockade,

but not monoamine oxidase inhibition, decreases the function of terminal 5-HT autoreceptors: An electrophysiological study in the rat brain. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1988;337:246-254.

- Brown GM., Stancer HC., Moldofsky H. et al. Withdrawal from long-term high dose desipramine therapy. *Arch Gen Psychiatry.* 1987;35:1261-1264.

- Diamond BI., Borison RL., Katz R., et al. Rebound withdrawal reactions due to clomipramine. *Psychopharmacol Bull.* 1989;25:209-212.

- Dilsaver SC. Antimuscarinic agents as substances of abuse: a review. *J Clin Psychopharmacol.* 1988;8:14-22.

- Dilsaver SC. Antidepressant withdrawal syndromes: phenomenology and pathophysiology. *Act Psychiatr Scand.* 1989;79:113-117.

- Dilsaver SC. Withdrawal phenomena associated with antidepressant and antipsychotic agents. *Drug Safety.* 1994;10(2):103-114.

- Frankel DA., Raskin DE. Psychosis following phenelzine discontinuation. *J Clin Psychopharmacol.* 1995;5:360.

- Garner EM., Kelly MW., Thompson DF. Tricyclic antidepressant withdrawal syndrome. *Ann Pharmacother.* 1993;27:1068-1071.

- Gawin FH., Markoff RA. Panic anxiety after abrupt discontinuation of amitriptyline. *Am J Psychiatry.* 1981;138:117-118.

- Gualtieri CT., Staye J. Withdrawal symptoms after abrupt cessation of amitriptyline in an eight year old boy. *Am J Psychiatry.* 1979;136:457-458.

- Keuthen NJ., Cyr P. Medication withdrawal symptoms in obsessive-

compulsive disorder patients treated with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol.* 1994;14(3):206-207.

- Kramer JC., Klein DF., Fink M. Withdrawal symptoms following discontinuation of imipramine therapy. *Am J Psychiatry.* 1961;118:549-550.

- Law W., Petti TA., Kazdon AE. Withdrawal symptoms after graduated cessation of imipramine in children. *Am J Psychiatry.* 1981;138:647-649.

- Le Gassick J., Ashcroft GW., Eccleston D., Evans JI. et al. The clinical state, sleep and amine metabolism of a tranylcypromine ('parnac') addict. *Br J Psychiatry.* 1965;3:357-364.

- Liskin B., Roose SP., Walsh BT., Jackson WK. Acute psychosis following phenelzine discontinuation. *J Clin Psychopharmacol.* 1985;5:46-47.

- Mirin SM., Schatzberg AF., Creasey DE. Hypomania and mania after withdrawal of tricyclic antidepressants. *Am J Psychiatry.* 1981;138:87-89.

- Nelson JC., Schottenfeld RS., Conrad ED. Hypomania after desipramine withdrawal. *Am J Psychiatry.* 1983;140:624-625.

- Roth SD. More on psychosis following phenelzine discontinuation. *J Clin Psychopharmacol.* 1985;5:360-361.

- Santos AB., McCurdy L. Delirium after abrupt withdrawal from doxepin: case report. *Am J Psychiatry.* 1980;137:339-240.

- Stern SL., Mundels J. Withdrawal symptoms during the course of imipramine therapy. *J Clin Psychiatry.* 1980;41:66-67.

2.- REACCIONES ADVERSAS A NUEVOS FARMACOS COMERCIALIZADOS DURANTE 1993.

La administración de un medicamento implica el seguimiento y evaluación de su eficacia en cuanto al control o desaparición de las manifestaciones clínicas que motivaron su administración. Conseguir estos efectos beneficiosos conlleva, en ocasiones, la aparición en el paciente de síntomas no deseados, a pesar de la utilización adecuada del tratamiento. Por tanto, el seguimiento del paciente también debe estar atento al papel que el tratamiento administrado pueda tener en la aparición de nuevas manifestaciones sindrómicas en un paciente.

El reconocimiento de estas complicaciones pasa a formar parte de la experiencia del médico en el manejo terapéutico de los pacientes. Este conocimiento individual puede hacerse colectivo mediante la publicación en revistas médicas y, sin ser excluyente, mediante la notificación a un programa sistematizado de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, en España el Sistema Español de Farmacovigilancia, que cuenta con un centro regional en cada una de las comunidades autónomas. La evaluación de la información obtenida mediante esta experiencia colectiva contribuye al mejor conocimiento de los medicamentos disponibles y del lugar que ocupan en el tratamiento de un paciente con características concretas, en función de la

nueva información generada.

A continuación se revisan las tarjetas amarillas recibidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia de los fármacos aparecidos por primera vez en España durante 1993, desde su comercialización hasta mayo de 1995. Los datos de consumo hasta diciembre de 1994 se han obtenido de la Base de Datos de Consumo de la Dirección General de Farmacia, esta fuente sólo contiene el consumo extrahospitalario.

Durante el año 1993 se introdujeron en España 42 nuevos principios activos. En la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia se ha comunicado al menos una notificación para 35 de ellos. La distribución de las notificaciones recibidas por grupo terapéutico aparece en la **tabla 1**.

Las notificaciones correspondientes a los grupos de fármacos antiinfecciosos, cardiovasculares, AINEs y del sistema nervioso, comprenden el 75% de las 376 notificaciones recibidas durante este período, además incluyen 20 de los fármacos comercializados durante 1993, por lo que el siguiente análisis descriptivo va a centrarse en ellos (**Tabla 2**).

ANTIINFECCIOSOS.

Los dos nuevos macrólidos comercializados fueron azitromicina y diritromicina. Tanto el número de notificaciones como el consumo de azitromicina es muy superior al de diritromicina. Con ambos el mayor porcentaje de notificaciones corresponde a mujeres. La edad de los pacientes en las notificaciones con diritromicina es mayor que la de los pacientes con azitromicina. Se consideraron leves todas las notificaciones de este antibiótico. Con azitromicina dos notificaciones fueron graves, en ambos casos los pacientes recibían otros tratamientos que también se consideraron como posibles causantes. Una paciente presentó agranulocitosis con diarrea y fiebre durante el tratamiento con azitromicina, clorazepato dipotásico, haloperidol y n-acetilcisteína. El otro paciente, diagnosticado de sida, presentó pancitopenia durante el tratamiento múltiple con pentamidina, ddc y fluconazol junto con azitromicina.

Las reacciones adversas más frecuentemente comunicadas con ambos macrólidos son las gastrointestinales (diarrea, dispepsia, vómitos, dolor abdominal). Las reacciones cutáneas con azitromicina se comunican con más frecuencia que con diritromicina, en 13 ocasiones (30% de las notificaciones) y una ocasión (6% de las notificaciones) respectivamente. Con azitromicina se describen reacciones musculoesqueléticas en 2 notificaciones y hepáticas en 1.

La única quinolona comercializada en este período fue pefloxacino. Los casos comunicados son en adultos y la distribución por sexos es similar. La mayoría de las notificaciones fueron leves. Las manifestaciones gastrointestinales también son las más frecuentes con este antibiótico, se comunica este tipo de síntomas (náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea) en un 52% de las notificaciones (13). Le siguen en frecuencia las musculoesqueléticas en un 44% de las notificaciones (11), con manifestaciones de tipo tendinitis en 8 ocasiones, mialgia en 3, artralgia en 2 y debilidad muscular en 1. Se describen síntomas cutáneos de tipo fotosensibilidad o dermatitis en 4 (16%) de las notificaciones. En otras 4 (16%) síntomas psiquiátricos de tipo insomnio, agitación, alucinaciones y/o ansiedad y síntomas neurológicos como cefalea o mareo-vértigo, en otros 3 pacientes.

Las nuevas cefalosporinas comercializadas fueron ceftibuteno y cefpodoxima. Las 3 notificaciones recibidas con cefpodoxima y 7 de las 9 con ceftibuteno procedían del medio extrahospitalario. Con cefpodoxima las notificaciones corresponden a 3 casos leves de diarrea en mayores de 40 años. El intervalo de edad de las notificaciones con ceftibuteno es más amplio, de 4 a 68 años. Respecto a los síntomas descritos, en tres notificaciones son de tipo gastrointestinal, en 3 neurológicos (cefalea, mareo) y en 2 casos cutáneos (una urticaria aguda y un síndrome de Stevens Johnson considerado grave).

La didanosina es un antirretroviral de uso hospitalario. Tanto la distribución por sexo, masculino en 13, como la distribución por edad, mediana de 29 años, rango entre 24 y

Tabla 1.- Distribución de Notificaciones por Grupo Terapéutico.

GRUPO TERAPÉUTICO	FRECUENCIA	%
Antiinfecciosos	110	29,2
Cardiovascular	75	20,0
Antiinflamatorios no esteroideos	57	15,2
Sistema Nervioso	43	11,4
Respiratorio	28	7,4
Genitourinario	25	6,6
Agentes de diagnóstico	22	5,8
Digestivo	10	2,6
Dermatológico	1	0,2
Otros	5	1,3

46 años, refleja el patrón de distribución de los pacientes con sida en los que está indicada. La gravedad de 4 de las notificaciones se ha considerado moderada. En 2 pacientes el desenlace fue mortal, ambos presentaron un cuadro de insuficiencia hepática con hipoprotobinemia, aumento de amilasa e hipoglucemia. Por su enfermedad de base, estos pacientes estaban con tratamiento farmacológico múltiple. Las manifestaciones más frecuentes son de tipo metabólico en 8 notificaciones (hiperlipidemia, hipoglucemia, incremento de fosfatasa alcalina); generales en 4; de sistema nervioso en 3 (parestesia y neuritis) y digestivas en 3 (diarrea, vómitos).

FARMACOS CARDIOVASCULARES.

Entre los fármacos cardiovasculares se comercializaron 3 nuevos calcioantagonistas. De las notificaciones recibidas con ellos, sólo una corresponde a isradipino. De las comunicadas con lacidipino y nisoldipino, la mayoría corresponden a mujeres. Casi todas fueron leves y el porcentaje fue similar con cada uno de los fármacos. La distribución por edad es semejante con ambos fármacos, pacientes adultos con una mediana de 65 y 64 años, respectivamente.

Las manifestaciones más comunes con lacidipino son las cardiovasculares en un 46,5% de las notificaciones (20) que consisten en sofocos, taquicardia, palpitaciones, extrasístoles, hipertensión y edema de extremidades inferiores; le siguen en frecuencia las cutáneas en un 26% de las notificaciones (11), en forma de erupciones cutáneas, prurito y urticaria. En un 14 % de las notificaciones (6) se recogen síntomas neurológicos que consisten en mareo y cefalea; destacar que existe un caso comunicado de impotencia con este fármaco. Con nisoldipino las manifestaciones más frecuentemente comunicadas son también las cardiovasculares en un 50% de las notificaciones (5) y las de sistema nervioso en un 50% (5), sin embargo sólo se ha comunicado una manifestación cutánea en forma de erupción ampollosa.

Fosinopril fue el único inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina comercializado. Las notificaciones recibidas también corresponden a pacientes adultos con una me-

Tabla 2.- Número de Notificaciones de cada fármaco por Grupo Terapéutico.

Grupo Terapéutico	Notificaciones N°	Reacciones N°	Sexo M / F*	Edad Mediana (Rango)	Gravedad **			Consumo Comprimidos	Dosis mg
					L	M	G		
<u>ANTIINFECCIOSOS</u>									
Macrólidos									
- Azitromicina	43	79	16 / 25	31 (1-28)	35	6	2	4.893.828	250
- Diritromicina	15	31	3 / 12	66 (43-80)	15	--	--	175.500	250
Quinolonas									
- Pefloxacino	25	61	11 / 13	58 (31-86)	20	5	--	541.124	400
Antivirales sistémicos									
- Didanosina	14	33	13 / 1	29 (24-46)	8	4	2	----	---
Cefalosporinas									
- Cefitibuteno	9	14	3 / 6	27 (4-68)	7	1	1	1.690.091	400
- Cefpodoxima	3	3	1 / 2	-- (40-79)	--	--	--	4.373.640	100
Penicilinas									
- Tazobactam	1	1	----	----	--	--	--	----	---
<u>CARDIOVASCULAR</u>									
Calcioantagonistas									
- Lacidipino	43	75	7 / 36	65 (35-83)	38	5	--	7.495.348	4
- Nisoldipino	10	27	3 / 6	64 (47-79)	7	3	--	6.719.000	100
- Isradipino	1	2	----	----	--	--	--	----	---
IECAs									
- Fosinopril	12	17	5 / 7	62 (32-82)	12	--	--	9.982.700	20
β-Bloqueantes									
- Carvedilol	6	11	2 / 4	60 (44-82)	5	1	--	372.680	25
Dopaminérgicos									
- Ibopamida	3	3	2 / 1	--(67-79)	1	2	--	----	---
<u>ANTIINFLAMATORIOS</u>									
- Nabumetona	57	95	14 / 42	61 (24-80)	50	5	2	2.340.360	1.000
<u>SISTEMA NERVIOSO</u>									
Antiepilépticos									
- Lamotrigina	11	20	6 / 5	18 (2-76)	7	4	--	2.452.520	100
Neurolépticos									
- Clozapina	12	36	8 / 4	25 (18-32)	4	6	2	2.137.560	100
Antimigrañosos									
- Sumatriptán	8	16	3 / 5	39 (29-60)	7	1	--	71.604	6
Antidepresivos									
- Sertralina	12	15	1 / 11	63 (28-72)	9	2	1	3.285.390	100

* Sexo: M= Masculino, F= Femenino.

** Gravedad: L= Leve, M= Moderada, G= Grave.

El consumo está expresado en número de comprimidos de cada dosis hasta Diciembre de 1994.

diana de 62 años. Las reacciones adversas comunicadas fueron tos en 5 ocasiones, cefalea en 2, diarrea en 2, hipotensión, impotencia, insomnio, mareo, náuseas, síncope y vómitos en una ocasión cada una de ellas.

Con el nuevo β - bloqueante carvedilol se han comunicado 6 notificaciones con 11 reacciones adversas. Los síntomas descritos son sofocos en 2 ocasiones, cefalea, disnea, edema facial o periférico, insomnio, insuficiencia cardíaca, mareo, sequedad de boca y tos, cada uno en una ocasión.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS.

El único AINE comercializado en 1993 fue la nabumetona. Un alto porcentaje de las notificaciones corresponden a mujeres. La mediana de edad fue de 61 años. Las dos reacciones adversas graves fueron una úlcera duodenal con insuficiencia cardíaca y una anemia hemolítica.

Las reacciones gastrointestinales se comunicaron en un 44% (25) de las notificaciones (dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas o vómitos, estreñimiento, hemorragia gastrointestinal); las reacciones cutáneas, en forma de urticaria, erupciones cutáneas, prurito, fotosensibilidad y angioedema, en un 32% (18) de las notificaciones; las manifestaciones de sistema nervioso como cefalea, mareo, vértigo, temblor y convulsiones, aparecen en un 16% (9) de las notificaciones; alteraciones de la visión, dificultad de acomodación y acúfenos en 3 notificaciones y manifestaciones respiratorias como disnea y tos en 4 notificaciones.

FARMACOS DEL SISTEMA NERVIOSO.

La sertralina es el nuevo antiserotoninérgico comercializado durante 1993 para el tratamiento de la depresión. La mediana de edad es de 63 años y prácticamente todas las notificaciones son en mujeres. La mayoría de las notificaciones son leves, la única grave fue un eritema exudativo multiforme. Las reacciones adversas comunicadas consisten en diarrea e insomnio en 3 ocasiones cada una y en una ocasión cada una de las siguientes: ansiedad, cefalea, confusión, discinesia, dispepsia, alteración menstrual, secreción láctea e intento de suicidio.

Con el nuevo antimigrañoso sumatriptán las notificaciones recibidas fueron leves, excepto una notificación moderada. Los síntomas comunicados fueron dolor precordial y parestesia en dos ocasiones cada uno; broncoespasmo, cefalea, debilidad muscular, dolor, hemorragia conjuntival, hipotensión, mareo, miosis, síndrome colinérgico, sofocos, taquicardia y dolor torácico en una ocasión cada uno de ellos.

Con el antiepiléptico lamotrigina la proporción de notificaciones es semejante en mujeres y hombres. La mediana de edad es baja, de 18 años y el rango amplio, de 2 a 76 años. En cuanto a la gravedad, 7 se consideraron leves y 4 moderadas. Las reacciones cutáneas son las más frecuentemente comunicadas: erupciones cutáneas en 6 casos, prurito

en dos ocasiones, dermatitis en una y un síndrome de Stevens Johnson. Otros síntomas comunicados fueron cefalea, epistaxis, fatiga, linfadenopatía y reacción alérgica.

El antipsicótico clozapina se encuentra dentro de un programa de seguimiento especial de reacciones adversas fundamentalmente hematológicas, aunque no de forma exclusiva. No obstante, a través de notificación espontánea se han recibido 12 notificaciones de pacientes jóvenes en los que predominan los de sexo masculino. Dos de las notificaciones fueron consideradas graves, un síndrome neuroléptico maligno con leucopenia y un caso de angioedema con extrasístoles, alteración del habla, mareo y sofocos. Seis de las notificaciones se consideraron moderadas y 4 leves. En las notificaciones recibidas predominan los síntomas neurológicos y psiquiátricos.

SIGNIFICADO CLINICO DE ESTOS RESULTADOS.

El análisis de los resultados del programa de notificación espontánea exige tener presente los sesgos inherentes a la metodología de estudio.

Las notificaciones recibidas reflejan el patrón de reacciones adversas ya descrito con estos medicamentos. No obstante, un programa de estas características no recoge comunicaciones de reacciones adversas confirmadas, sino notificaciones de sospechas de reacciones adversas, en las que es suficiente la existencia de una secuencia temporal compatible, y que el notificador haya considerado el medicamento como causa en el diagnóstico diferencial, aunque pueden existir patologías de base o la administración conjunta de otros medicamentos que también contribuyan. Por tanto, la existencia del programa permite detectar reacciones adversas nuevas o de baja frecuencia, siempre que éstas se identifiquen y comuniquen.

La dificultad de reconocer una reacción adversa y la elevada tasa de infranotificación determina que el número de notificaciones de sospechas de reacciones adversas recibido con un medicamento sólo represente una punta de iceberg respecto a lo que realmente está ocurriendo. Por otra parte, la repercusión de este número de notificaciones está en relación con el número de pacientes que reciben el tratamiento. Puesto que esta información es directamente inaccesible, los datos de consumo de un medicamento pueden utilizarse como un índice grosero del grado de exposición.

Una aplicación potencial de un programa de este tipo, que abarca a todos los medicamentos comercializados, es la comparación de perfiles de reacciones adversas con fármacos de un mismo grupo terapéutico que comparten una misma indicación terapéutica, siempre que se tenga en cuenta la influencia que el tiempo de comercialización de un fármaco puede tener en el tipo y la gravedad de los efectos adversos comunicados, ya que, desde el propio programa, se recomienda notificar todo tipo de reacciones adversas con fármacos nuevos, mientras que con los más antiguos se hace hincapié en la comunicación de reacciones adversas graves, inesperadas o desconocidas.

Reacciones adversas que deben notificarse.

*** Todas las reacciones a medicamentos introducidos hace menos de tres años en el mercado.**

*** Para todos los medicamentos:**

- Reacciones graves, es decir, que determinen el fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa y hospitalización o prolongación de ésta.
- Reacciones adversas que no se hallen descritas en el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
- Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.

Comité Editorial:

Dr. Francisco Abad Santos, Dr. Antonio J. Carcas Sansuán, Dra. Carmen Esteban Calvo, Dr. Jesús Frías Iniesta, Dr. Ignacio Galicia de Pedro, Dr. Antonio García García, Dr. L. Emilio García Pérez, Dr. Pedro Guerra López, Dra. Carmen Ibáñez Ruiz, Dra. María Mendoza Rivera, Dr. Jesús de Rosendo González, Dr. Pedro Sánchez García, Dr. Arturo Soto Matos-Pita, Dr. Pedro Zapater Hernández.
Secretaría de Redacción: Dña. Amelia Baeza Picazo.

Comité Técnico del Centro de Farmacovigilancia de Madrid:

A. J. Carcas Sansuán (Farmacólogo Clínico. Hospital La Paz).
E. Cruz Martos (Farmacéutica de Área. Comunidad de Madrid).
C. Esteban Calvo (Farmacóloga Clínica. Centro de Farmacovigilancia).
J. Frías Iniesta (Director del Centro de Farmacovigilancia).
B. Ganjo López (Farmacóloga Clínica. Dtra. Médica Laboratorios Abbott).
I. Galende Domínguez (Farmacóloga Clínica. Servicio de Ordenación Farmacéutica. Comunidad de Madrid).

C. Martínez Garrido (Jefa de Sección. Servicio de Farmacia. Hospital Ramón y Cajal).
A. Gil Aguado (Jefe de Sección. Servicio de Medicina Interna. Hospital La Paz).
I. Lobato Casado (Jefe del Servicio de Ordenación Farmacéutica. Comunidad de Madrid).
E. Vargas Castrillón (Farmacólogo Clínico. Hospital Clínico San Carlos).



Dirección General de Farmacia
y Productos Sanitarios
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA
Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos