

+ hidroclorotiazida; la eyaculación prematura se comunicó con enalapril.

**Tabla 3. Casos de impotencia comunicados con antihipertensivos en el Sistema Español de Farmacovigilancia**

Fármacos	Reacciones	Dosis Usual
<b>β-Bloqueantes</b>	<b>13</b>	
Atenolol	10	50-100 mg
Metoprolol	1	300 mg
Oxprenolol	1	---
Propranolol	1	100 mg
<b>Calcioantagonistas</b>	<b>20</b>	
Diltiazem	2	80-240 mg
Nifedipino	14	30 - 40 mg
Nitrendipino	1	20 mg
Verapamilo	3	240 mg
<b>Diuréticos</b>	<b>16</b>	
Clortalidona	4	20 mg
Clortalidona + Espironolactona	1	---
Hidroclorotiazida	4	20-100 mg
Indapamida	3	2 ' 5 mg
Piretanida	1	6 mg
Xipamida	3	10 - 20 mg
<b>IECA</b>	<b>18</b>	
Captopril	9	25 - 50 mg
Enalapril	4	5 - 20 mg
Lisinopril	4	20 mg
Ramipril	1	---
<b>Simpaticolíticos Centrales</b>		
Metildopa	4	750 mg
<b>Especialidades Compuestas</b>		
Hidralacina + Propranolol	1	
Hidroclorotiazida + Captopril	3	
Clortalidona + Atenolol	1	

NOTA: El nº de reacciones (76) es mayor que las notificaciones (72) porque en 4 casos el paciente estaba con 2 antihipertensivos.

Analizando las notificaciones de impotencia, en 5 de ellas la impotencia se acompañó de disminución de la libido (una con diltiazem, una con enalapril, una con hidroclorotiazida, una con indapamida y otra con atenolol). La edad media de los pacientes es de 52 años, oscilando entre 31 y 75 años. En 36 notificaciones, el efecto comienza en el primer mes de tratamiento. En 5 notificaciones la reexposición fue positiva (hidroclorotiazida 2, enalapril 2, indapamida 1).

En la tabla 3 aparece la distribución por fármacos de las sospechas de impotencia comunicadas para antihipertensivos. Puede destacarse que el número de reacciones con los distintos grupos farmacológicos es semejante. De estos datos no puede estimarse información sobre las frecuencias absolutas de aparición, ni relativas entre grupos farmacológicos, sin tener información sobre los pacientes expuestos en cada grupo. Además en la comunicación de reacciones puede existir un sesgo por el que se comuniquen los casos aparecidos con fármacos para los que no se espera esta reacción. Sin embargo, estos datos ponen de relieve que la impotencia también aparece con calcioantagonistas, IECA y con atenolol y plantea la necesidad de realizar estudios específicos dirigidos a estimar la frecuencia de aparición en los pacientes tratados con nuevos antihipertensivos.

#### BIBLIOGRAFIA

- Anónimo. Drugs that cause sexual dysfunction: An update. *Med. Lett. Drugs Ther.*, 1.992; 34 (876): 73.
- Bausal S. Sexual dysfunction in hypertensive men: a critical review of the literature. *Hypertension* 1.988, 12: 1-10.
- Bulpitt C.J., Dollery C.T. & Carne S.: Change in symptoms of hypertensive patients after referral to hospital clinic. *Br. Heart. J.*, 1.976; 38: 121.
- Hogan M.J., Wallin J.K. & Baer R.M.: Antihypertensive therapy and male sexual dysfunction. *Psychosomatics*, 1.980; 21: 234.
- Perry H.M.: Treatment of mild hypertension: preliminary results of a two-year feasibility trial. *Cir. Res.*, 1.977; 40: 1.180.
- Slag M.F., Morley J.F., Elson M.K. et al.: Impotence in medical clinic outpatients. *JAMA*, 1.983; 249: 1.736.

### 3.- NOTAS INFORMATIVAS.

#### RECOMERCIALIZACION DE CLOZAPINA Y PROGRAMA DE SEGUIMIENTO.

El Ministerio de Sanidad y Consumo ha hecho pública una nota informativa relativa a la recomercialización de clozapina.

La clozapina es un derivado piperazínico del grupo de las benzodiazepinas que fue registrada en España en 1.975. Por aquellas fechas se detectaron en Finlandia diversos casos de agranulocitosis, algunos de los cuales fueron mortales. De acuerdo a diversos estudios, la frecuencia de agranulocitosis por clozapina es de 1,3% de los pacientes tratados.

Debido a esta alta frecuencia de aparición de

agranulocitosis, la clozapina fue progresivamente retirándose del mercado en diversos países. En España se retiró en 1.988 a propuesta de la industria farmacéutica responsable de su comercialización, en base a los problemas existentes para controlar la utilización segura del medicamento.

La clozapina es el único antipsicótico disponible que ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento convencional o con trastornos extrapiramidales incapacitantes. Esta fue probablemente, la causa de que la retirada de clozapina no redujera significativamente su utilización, obteniéndose el fármaco vía importación a través del sistema de medicamentos extranjeros.

La disminución del recuento leucocitario asociado al uso de clozapina suele ser gradual y se observa con mayor frecuencia durante los 6 primeros meses del tratamiento. Por este motivo, pueden evitarse granulocitopenias graves estableciendo una estrecha vigilancia hematológica de los pacientes, que permita suspender el tratamiento si se detectan descensos significativos del recuento granulocítico.

Dada la eficacia del medicamento y con el fin de facilitar su disponibilidad, las Autoridades Sanitarias Españolas han solicitado al laboratorio la reintroducción de clozapina en el mercado. Con el objetivo de mejorar la seguridad de su utilización este fármaco ha sido incluido entre los medicamentos sometidos a especial control médico, para lo que se ha elaborado un Programa de Seguimiento, que permitirá además conocer el impacto epidemiológico de su reintroducción en España.

La nueva comercialización de clozapina está sujeta a las siguientes limitaciones: 1- La prescripción se realizará exclusivamente por psiquiatras; 2.- La única indicación autorizada es el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes que no responden o no toleran adecuadamente el tratamiento con antipsicóticos clásicos y 3.- Se cumplimentará lo exigido en el programa de seguimiento, que básicamente comprende la realización de controles leucocitarios semanales durante las primeras 18 semanas y posteriormente mensuales a lo largo de todo el tratamiento.

Para poder cumplimentar este programa se ha elaborado una carpeta que se facilitará a los psiquiatras y en la cual se incluyen: hojas de recogida de datos autocalcables, sobres de franqueo en destino para remitir periódicamente información a la Administración Sanitaria, una cartilla para el paciente e instrucciones para el manejo correcto de todos estos componentes.

Al comenzar el tratamiento o al incluir un paciente en este programa, el psiquiatra rellenará y enviará al Servicio de Farmacovigilancia del Centro Nacional de Farmacobiología (Instituto de Salud Carlos III), una primera hoja de datos identificativos. Al mismo tiempo anotará la fecha de realización de la analítica y firmará en una cartilla que entregará al paciente. Este último deberá llevarla siempre a la consulta y mostrarla al farmacéutico dispensador, que se encargará a su vez de comprobar la realización de la analítica.

En los envíos posteriores, el psiquiatra deberá remitir dos hojas: una que contenga los controles leucocitarios, pauta(s) de administración y tratamiento(s) concomitante(s) y otra en la que se anotarán las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas que aparezcan durante los distintos períodos de tratamiento. Los dos primeros envíos cubrirán 9 semanas de tratamiento cada uno y el resto se enviará anualmente. Si el paciente suspende el tratamiento, se remitirán las hojas correspondientes indicando el motivo de la interrupción del mismo. El Servicio de Farmacovigilancia se encargará de evaluar esta información, confrontando el registro de médicos prescriptores con los listados remitidos

por los farmacéuticos.

Se ha constituido un Comité de Seguimiento para coordinar el Programa, velar por un desarrollo adecuado del mismo y estudiar de forma continua la relación beneficio/riesgo del fármaco en las condiciones de su aplicación real en España.

El buen desarrollo de este Programa requiere una colaboración recíproca entre los profesionales sanitarios, la administración sanitaria y el laboratorio responsable de la comercialización del medicamento.

### **CAPSULAS «REDUCCION Y CONTROL DE PESO DEL DR. BOGAS»**

Las cápsulas «Reducción y control de peso del Dr. Bogas» se registraron en España en 1.992 como planta medicinal con la siguiente composición: fucus vesiculosus (algas), orthosiphon stamineus, equisetum arberice (cola de caballo) y valeriana officinalis.

El interés por este producto surgió a partir de numerosas denuncias llegadas al Ministerio de Sanidad y Consumo que motivaron el análisis de las Cápsulas en el Centro Nacional de Farmacobiología, detectándose la presencia de principios activos no autorizados ni declarados en el registro de este preparado, entre los que se encontraron diazepam, clordiazepóxido, bumetanida y polvo de tiroides. Ante esta información el Ministerio de Sanidad y Consumo procedió a la inmovilización cautelar del producto el pasado 4 de Junio y a la apertura de un expediente al laboratorio fabricante.

En el Centro de Farmacovigilancia de Madrid se han recibido ocho notificaciones con sospechas de reacciones adversas al producto «Cápsulas reducción y control de peso Dr. Bogas», una de ellas se anuló por falta de información para poder evaluar la secuencia temporal.

De las 7 notificaciones evaluadas, la gravedad fue leve en 6 de ellas y moderada en una paciente de 75 años con cardiopatía reumática e insuficiencia cardíaca, que presentó dolor precordial después de ingerir la primera cápsula del Dr. Bogas. El resto de las notificaciones fueron mujeres entre los 18 y 52 años y los síntomas comunicados fueron: taquicardia, disnea, trastornos menstruales, trastornos del sueño, temblor, nerviosismo, astenia y síndrome de abstinencia.

Lo ocurrido con esta especialidad presenta unas connotaciones peculiares, pero pueden servir para llamar la atención sobre la posibilidad de que aparezcan efectos adversos con especialidades que generalmente no son consideradas medicamentos y que en muchos casos se consumen por autoprescripción.

Por tanto, ante la aparición de síntomas nuevos no explicados en un paciente hay que valorar la posibilidad de que estos productos sean la causa. Rogamos que se comuniquen todas las sospechas que aparezcan con este tipo de preparados, especialmente aquéllos dirigidos a la reducción de peso.

Por último comentar que, aunque el tratamiento de la obesidad con extracto de hormonas tiroideas es actualmente obsoleto, existe una especialidad (Lipograsil) que en su composición registrada contiene extracto de tiroides además de plantas, sales minerales, cafeína y fenotaleína.

#### 4.- NOTIFICACION DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS.

La notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas pretende detectar señales de alerta sobre la aparición de síntomas y signos con el uso de los medicamentos que o bien son desconocidos para ese fármaco, o aparecen en situaciones especiales (edad, patologías asociadas, sexo).

Se basa en la notificación a través de la tarjeta amarilla de síntomas que aparecen en el paciente cuando existe la sospecha clínica, aunque sea remota y no esté descrita, de que el medicamento puede ser la causa. La acumulación de casos desde distintos orígenes permitirá la generación de una alerta.

Las tarjetas amarillas se reciben en cada uno de los Centros de Farmacovigilancia de las Comunidades Autónomas, que garantizan la confidencialidad del médico y del paciente, cuya identidad no se difunde fuera de cada Centro

Regional. En cada Centro se evalúan las sospechas de reacciones recibidas, de forma individual y colectiva para detectar señales de alerta.

Es importante notificar todas las sospechas de reacciones:

- mortales, graves e irreversibles;
- que modifiquen la actividad diaria del paciente,
- que se produzcan en situaciones especiales como embarazo, enfermedades crónicas con la presencia de otros tratamientos,
- las nuevas o poco conocidas,
- todas las que aparezcan con fármacos de reciente comercialización.

#### Comité Editorial:

Dr. Francisco Abad Santos, Dr. Antonio Carcas Sansuán, Dra. Carmen Esteban Calvo, Dra. Mercedes Francés Foz, Dr. Jesús Frías Iniesta, Dr. Antonio García García, Dr. Carlos Govantes Esteso, Dr. Pedro Guerra López, Dra. Carmen Ibáñez Ruiz, Dra. María Mendoza Rivera, Dr. Jesús de Rosendo González, Dr. Pedro Sánchez García.  
Secretaría de Redacción: Dña. Amelia Baeza Picazo.

#### Comité Técnico del Centro de Farmacovigilancia de Madrid:

A. Carcas Sansuán (Farmacólogo Clínico, Hospital La Paz).  
E. Cruz Martos (Farmacéutica de Área de la Comunidad de Madrid).  
C. Esteban Calvo (Farmacóloga Clínico, Centro de Farmacovigilancia).  
J. Frías Iniesta (Director del Centro de Farmacovigilancia).  
C. Martínez Garrido (Jefa de Sección, Servicio de Farmacia del Hospital Ramón y Cajal).

A. Gil Aguado (Jefe de Sección, Servicio de Medicina Interna del Hospital La Paz).  
I. Lobato Casado (Jefe del Servicio de Ordenación Farmacéutica de la Comunidad de Madrid).  
E. Vargas Castrillón (Farmacólogo Clínico, Hospital Clínico San Carlos).  
V. Zunzunegui Pastor (Coordinadora de Epidemiología, Centro Universitario de Salud Pública).



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

**SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA**  
Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos