

# R.A.M.

## Reacciones Adversas a Medicamentos

Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid

Volumen 2 N.º 2

Agosto 1.994

## Indice

- 1.- PERFIL DE EFECTOS ADVERSOS A OMEPRAZOL Y ANTAGONISTAS H<sub>2</sub> A TRAVES DE NOTIFICACION ESPONTANEA.
- 2.- SINDROME DE STEVENS-JOHNSON Y NECROLISIS EPIDERMICA TOXICA INDUCIDOS POR MEDICAMENTOS.
- 3.- NEFROLITIASIS POR FARMACOS.

### 1.- PERFIL DE EFECTOS ADVERSOS A OMEPRAZOL Y ANTAGONISTAS H<sub>2</sub> A TRAVES DE NOTIFICACION ESPONTANEA.

La aparición de los antagonistas de receptores H<sub>2</sub> representó una revolución en el tratamiento de la úlcera péptica y de la esofagitis por reflujo. La cimetidina fue el primer fármaco del grupo en ser introducido en la práctica clínica en 1976. Posteriormente se desarrollaron otros fármacos de este grupo: ranitidina, famotidina y nizatidina. Durante la década de los 80 se ha desarrollado y comercializado un derivado benzimidazólico, el omeprazol, que es el primer

fármaco del nuevo grupo terapéutico de los inhibidores de la bomba de protones.

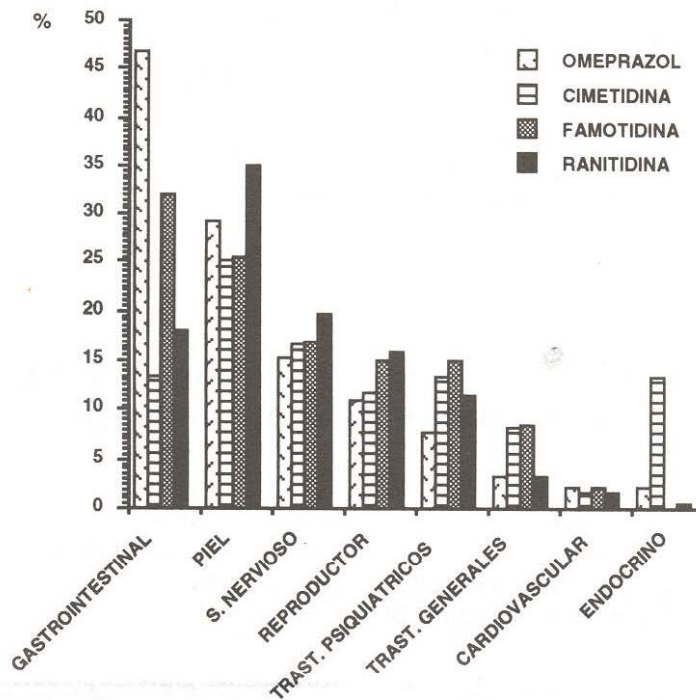
En los estudios clínicos comparativos la frecuencia de aparición y el tipo de acontecimientos adversos graves es semejante con omeprazol (1% de 4481 pacientes), cimetidina (1% de 1441 pacientes) y ranitidina (0,7% de 2566 pacientes). Paradójicamente, la aparición de acontecimientos adversos

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  
Tlf.: 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.

Figura 1.- Organos afectados con más frecuencia.



El % se refiere al nº de notificaciones para cada órgano. El % es superior al nº de notificaciones porque en cada una de ellas pueden comunicarse alteraciones en varios órganos. Cuando en una notificación se comunican varios síntomas en un órgano, éste se contabiliza una vez.

mienda desde el propio programa de tarjeta amarilla.

Estos hechos, la inexistencia de un programa al que notificar y la comunicación de reacciones graves o poco frecuentes, también podrían explicar el bajo número de notificaciones con cimetidina recogidas en la base de datos FEDRA, comparada con los otros fármacos de este grupo comercializados posteriormente.

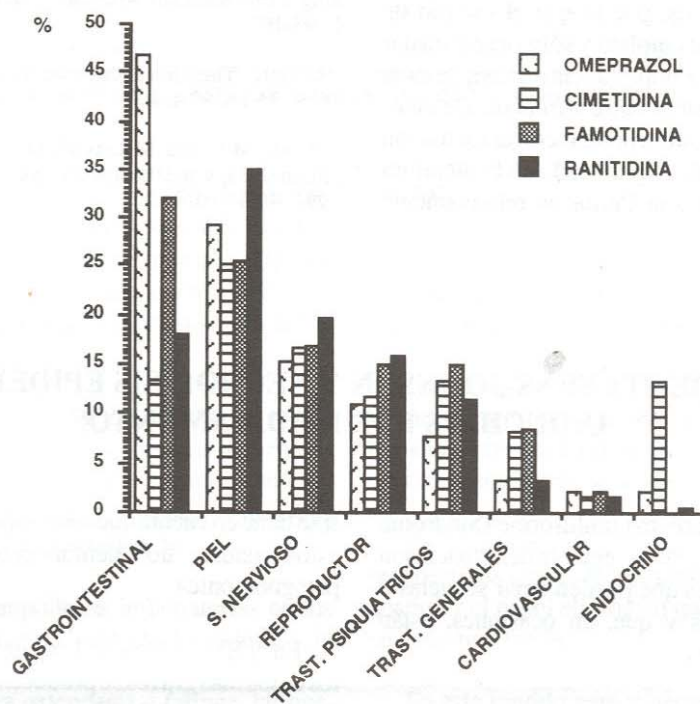
En relación con la distribución por órganos es de destacar que con omeprazol el porcentaje de notificaciones con afectación del sistema gastrointestinal es mayor que con el resto de los fármacos, pero en general la distribución de las notificaciones por órganos es similar (Figura 1).

Otra diferencia en los órganos afectados se refiere a las manifestaciones del sistema endocrino, en que con cimetidina son más frecuentes que con otros fármacos y refleja el alto porcentaje de casos comunicados de ginecomastia. La metodología en que se basa el programa de notificación espontánea no permite discernir si se debe a un sesgo en la comunicación de este tipo de efecto o bien, como sugieren

los datos de la literatura, a una mayor frecuencia de aparición de ginecomastia durante el tratamiento con cimetidina. En este sentido, se estima que la incidencia de aparición de ginecomastia oscila entre un 0,3% y un 4% de los pacientes tratados con cimetidina, mientras que con ranitidina no está bien establecida.

Los porcentajes de comunicación de cada tipo de reacción adversa respecto al total de reacciones adversas para cada fármaco es similar con omeprazol, famotidina y ranitidina. Las más frecuentes se recogen en la tabla 2. Los porcentajes de comunicación de reacciones con cimetidina, siguen reflejando la particularidad comentada anteriormente: la ginecomastia y la impotencia están entre los síntomas comunicados con más frecuencia, y dan lugar a que el porcentaje de notificaciones del sexo masculino sea superior con cimetidina que con el resto de fármacos. Por otra parte, el porcentaje de comunicación de síntomas bien conocidos para cimetidina cuando se estableció el programa de tarjeta amarilla en España como cefalea, prurito, dispepsia y vómitos es más baja y otros como dolor abdominal, estreñimiento y náuseas no se comunican.

Figura 1.- Organos afectados con más frecuencia.



El % se refiere al nº de notificaciones para cada órgano. El % es superior al nº de notificaciones porque en cada una de ellas pueden comunicarse alteraciones en varios órganos. Cuando en una notificación se comunican varios síntomas en un órgano, éste se contabiliza una vez.

mienda desde el propio programa de tarjeta amarilla.

Estos hechos, la inexistencia de un programa al que notificar y la comunicación de reacciones graves o poco frecuentes, también podrían explicar el bajo número de notificaciones con cimetidina recogidas en la base de datos FEDRA, comparada con los otros fármacos de este grupo comercializados posteriormente.

En relación con la distribución por órganos es de destacar que con omeprazol el porcentaje de notificaciones con afectación del sistema gastrointestinal es mayor que con el resto de los fármacos, pero en general la distribución de las notificaciones por órganos es similar (Figura 1).

Otra diferencia en los órganos afectados se refiere a las manifestaciones del sistema endocrino, en que con cimetidina son más frecuentes que con otros fármacos y refleja el alto porcentaje de casos comunicados de ginecomastia. La metodología en que se basa el programa de notificación espontánea no permite discernir si se debe a un sesgo en la comunicación de este tipo de efecto o bien, como sugieren

los datos de la literatura, a una mayor frecuencia de aparición de ginecomastia durante el tratamiento con cimetidina. En este sentido, se estima que la incidencia de aparición de ginecomastia oscila entre un 0,3% y un 4% de los pacientes tratados con cimetidina, mientras que con ranitidina no está bien establecida.

Los porcentajes de comunicación de cada tipo de reacción adversa respecto al total de reacciones adversas para cada fármaco es similar con omeprazol, famotidina y ranitidina. Las más frecuentes se recogen en la tabla 2. Los porcentajes de comunicación de reacciones con cimetidina, siguen reflejando la particularidad comentada anteriormente: la ginecomastia y la impotencia están entre los síntomas comunicados con más frecuencia, y dan lugar a que el porcentaje de notificaciones del sexo masculino sea superior con cimetidina que con el resto de fármacos. Por otra parte, el porcentaje de comunicación de síntomas bien conocidos para cimetidina cuando se estableció el programa de tarjeta amarilla en España como cefalea, prurito, dispepsia y vómitos es más baja y otros como dolor abdominal, estreñimiento y náuseas no se comunican.

En resumen, de los datos disponibles en FEDRA se puede concluir que las diferencias existentes en cuanto a seguridad de los fármacos más utilizados en el tratamiento de la úlcera péptica y otras enfermedades digestivas son poco relevantes, y que la mayoría de los efectos descritos son leves.

Por otro lado, como ya se expuso en el Volumen 1 n° 2, el sistema de notificación voluntaria no permite establecer incidencias ni riesgos relativos, por lo que el estudio de perfiles necesariamente es incompleto y sólo sirve para dar una idea aproximada del tipo e importancia relativa de cada efecto adverso en comparaciones entre fármacos. De cualquier forma, los perfiles para estos cuatro medicamentos son muy parecidos y no difieren de lo publicado en la literatura lo que permite suponer que son fármacos relativamente

seguros cuando se utilizan en las indicaciones y pautas recomendadas.

## BIBLIOGRAFIA

- Drugs Facts and Comparisons. St. Louis, Missouri, Drugs Facts and Comparisons, 46ª edición 1992; 1526.
- Joelson S., Joelson I.B., Lundborg P. et al. Safety experience from long term treatment with omeprazole. Digestion 1992; 51(suppl 1):93-101.
- Sölvell L. The clinical safety of omeprazole. Can. J. Gastroenterol. 1989; 3:91A-97A.
- Wilde M.I. and Mactavish D. Omeprazol. An update of its pharmacology and therapeutic use in acid-related disorders. Drugs 1994; 48(1): 91-132.

## 2.- SINDROME DE STEVENS-JOHNSON Y NECROLISIS EPIDERMICA TOXICA INDUCIDOS POR MEDICAMENTOS.

La forma más severa de eritema multiforme (Síndrome de Stevens-Johnson) y la necrólisis epidérmica tóxica son dos dermatosis agudas graves que pueden dejar secuelas o ser potencialmente mortales y que, en ocasiones, están desencadenadas por fármacos.

La incidencia de hospitalizaciones secundarias a Eritema Multiforme (EM), Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) varía, según la fuente bibliográfica consultada, entre 0,9 y 4,2 casos por millón de habitantes/año. Dicha disparidad puede atribuirse a las diferencias metodológicas de los estudios publicados y a los sesgos asociados a la selección de los pacientes, sobre todo

si se tiene en cuenta que los estudios son retrospectivos y que estos cuadros no cuentan con una prueba diagnóstica patognomónica.

En el EM, el 60% de los sujetos afectados son varones y los casos más graves se producen en adultos jóvenes y niños. Por el contrario, la NET es más frecuente en mujeres y afecta predominantemente a adultos, aunque también ha sido descrita en niños.

Los pacientes con SIDA, lupus eritematoso sistémico o que han recibido un transplante de médula ósea tienen mayor riesgo de desarrollar NET que el resto de la población. En este sentido, la incidencia de NET en pacientes con SIDA es de 1/100/año, frente a 1/1.000.000/año en la población general.

En la etiología del SSJ y de la NET se han implicado agentes infecciosos (virus del herpes simple y micoplasma pneumoniae) y fármacos. Aunque se estima que un 60%-90% de los casos son producidos por fármacos, dicha cifra puede estar sobrevalorada, ya que la determinación etiológica se complica por el empleo de fármacos para tratar los síntomas prodrómicos de estas enfermedades u otras patologías concomitantes.

En la **tabla 1** se resumen los fármacos implicados en la aparición de SSJ y NET.

La patogenia de estas enfermedades es en la actualidad desconocida, y aunque se señala un mecanismo de tipo inmunológico, continúa siendo un tema de especulación.

**Tabla 1.- Fármacos asociados con la aparición de SSJ y NET\*.**

- Acetazolamida	- D-Penicilamina	- Lincosamidas
- Adrenocorticotropina	- Difenilhidantoína	- Litio
- AINEs*	- Dipiridamol	- Meprobamato
- Alopurinol*	- Diuréticos Alto Techo	- Metotrexate*
- Atropina	- Estreptomina*	- Minoxidil
- Antipalúdicos	- Estrógenos	- Nistatina
- Barbitúricos*	- Etambutol*	- Nitrofurantoína*
- β-Bloqueantes	- Etosuximida	- Pentamidina
- β-Lactámicos*	- Fenitoína*	- Quinidina
- Busulfán	- Fenofaleína	- Quinolonas
- Ca-Antagonistas	- Fluconazol	- Rifampicina
- Carbamazepina*	- Furazolidona	- Sales de Oro*
- Ciclofosfamida	- Glucagón	- Sulfonamidas*
- Cimetidina	- Glucocorticoides	- Sulfonilureas
- Clofibrato	- Griseofulvina*	- Teofilina
- Cloranfenicol	- Hidroxiprogesterona	- Tetraciclina*
- Clordiazepóxido	- Hidroxiurea	- Tiabendazol
- Codeína	- IECA	- Tiazidas
- Cotrimoxazol	- Iodina	- Tiouracilo
- Danazol	- Isoniazida*	- Trimetadona
- Dapsona*	- Ketotifeno*	- Vancomicina*

**Tabla 2.- N° de asociaciones fármaco-reacción implicados en la producción de SSJ y NET FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas).**

GRUPOS FARMACOLOGICOS	SSJ	%	NET	%
- Analgésicos-AINEs	16	18.4	15	19.7
- β-lactámicos	14	16.1	14	18.4
- Anticonvulsivantes	14	16.1	10	13.2
- Sulfamidas	8	9.2	4	5.3
- Alopurinol	3	3.4	3	3.9
- Tiazidas	1	1.1	5	6.6
- Otros	31*	35.6	25*	32.9
<b>TOTAL</b>	<b>87</b>	<b>100</b>	<b>76</b>	<b>100</b>

\* 31 y 25 asociaciones en las que se han involucrado 25 y 24 fármacos distintos respectivamente.

La variante mayor de EM o SSJ se caracteriza por síntomas prodrómicos inespecíficos de fiebre, malestar, tos, dolor de fauces, dolor torácico, vómitos, diarrea, mialgias y artralgias. Unos días después se produce afectación de piel y mucosas con grados variables de compromiso visceral y síntomas constitucionales.

Las lesiones en blanco de tiro se desarrollan de forma brusca en distribución simétrica y acral sobre las superficies extensoras y con frecuencia, en palmas y plantas. También pueden aparecer placas urticariales y vesículas o ampollas en máculas, pápulas y ronchas preexistentes.

Se producen lesiones ampollosas inflamatorias en las mucosas; a menudo la mucosa oral, de los labios y la conjuntiva, suelen estar afectadas. En los casos más graves, las lesiones mucosas pueden extenderse a faringe, laringe, esófago, árbol respiratorio y genitales. La evolución de estas lesiones es lenta y en ocasiones puede producir complicaciones (estenosis, sinequias), siendo el índice de mortalidad de un 5-15%.

La NET comparte características clínicas con el SSJ y algunos autores creen que es la expresión máxima de este último síndrome. El comienzo de la NET es agudo en la mayoría de los casos, aunque pueden observarse síntomas prodrómicos como sensación de quemazón en las conjuntivas, sensibilidad cutánea, fiebre, malestar general y artralgia.

Unas pocas horas o 1-2 días después aparece una erupción morbiliforme predominante en cara y extremidades que confluye rápidamente, produciendo un eritema difuso. El eritema con frecuencia tiene un límite pálido que recuerda las lesiones en blanco de tiro del SSJ. Posteriormente se produce vesiculización de las lesiones y confluencia de las mismas, formándose grandes ampollas flácidas que se rompen fácilmente.

Como regla general, en la NET las mucosas están gravemente afectadas: labios, mucosa oral, conjuntiva y mucosa genital y anal tienen un eritema difuso, vesiculización y erosiones generalizadas. El cuadro puede acompañarse de shock hemodinámico, edema pulmonar e insuficiencia renal.

La reepitelización de las lesiones es lenta y existe una tendencia a la cicatrización. El índice de mortalidad es de un

25-50%.

Desde 1984 se han notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia, 113 casos de SSJ y NET, en los que se han involucrado 48 y 44 fármacos distintos respectivamente.

Las sulfamidas, β-Lactámicos, analgésicos, antiinflamatorios y anticonvulsivantes son, como otros autores han señalado en la literatura, los grupos farmacológicos más frecuentemente asociados a estos cuadros (Tabla 2).

En la actualidad se están llevando a cabo estudios prospectivos con el fin de precisar la incidencia real, pronóstico y el papel etiológico que desempeñan los fármacos en éstas patologías.

En este sentido parece necesario recordar que al comunicar casos de SSJ y NET sospechosos de haber sido producidos por medicamentos, se contribuye a conocer los fármacos más frecuentemente implicados y a evaluar la relación beneficio/riesgo del uso de dichos fármacos en nuestro medio.

## BIBLIOGRAFIA

- Breathnach S.M. and Phillips W.C. Epidemiology of bullous drug eruptions. Clin. Dermatol. 1993; 11: 441-447.
- Chan H-L., Stern R.S., Kenneth A. et al. The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. Arch. Dermatol. 1990; 126: 43-47.
- Fabbri P. and Panconesi E. Erythema multiforme («Minus» and «maius») and drug intake. Clin.Dermatol. 1993; 11: 479-489.
- Felix R.H. and Smith A.G. Skin disorders. En: Davies D.M. Textbook of Adverse Drug Reactions. New York, Oxford Medical Publications, 4ª Edición, 1991; 514-534.
- Fritsch P.O. and Elias P.M. Erythema multiforme and toxic epidermal necrolysis. En: Fitzpatrick T.B., Eisen A.Z., Wolff K. et al. Dermatology in General Medicine. New York, McGraw-Hill, 4ª Edición, 1993; 585-600.
- Lyell A. Drug-Induced toxic epidermal necrolysis. I. An overview. Clin. Dermatol. 1993; 11: 491-492.

- Nanda A. and Kaur S. Drug-induced toxic epidermal necrolysis in developing countries. Arch.Dermatol. 1990; 126: 125.
- Porteous D.M. and Berger T.G. Severe cutaneous drug reactions (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis) in human immunodeficiency virus infection. Arch. Dermatol. 1991; 127: 740-741.
- Roujeau J.C. Drug-Induced toxic epidermal necrolysis. II. Current aspects. Clin. Dermatol. 1993; 11: 493-500.
- Schöpf E., Stümer A., Rzany B. et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Arch.Dermatol. 1991; 127: 839-842.
- Stern R.S., Albengres E., Carlson J. et al. An international comparison of case definition of severe adverse cutaneous reactions to medicines. Drug Safety. 1993; 8(1): 69-77.
- Strom B.L., Carson J.L., Halpern A.C. et al. A population-based study of Stevens-Johnson Syndrome. Arch.Dermatol. 1991; 127: 831-838.

### 3.- NEFROLITIASIS POR FARMACOS

La patogenia de la nefrolitiasis depende de tres factores: primero, un aumento de los solutos urinarios; segundo, una disminución de los factores que inhiben la cristalización; y tercero, la presencia de materiales que sirven de nido para la cristalización. Aproximadamente un 2,5% de los cálculos renales están constituidos por fármacos que precipitan; además algunos fármacos pueden alterar estos factores y favorecer la formación de cálculos de calcio, oxalato, ácido úrico o xantina (tabla 1).

Los cálculos de calcio se pueden formar en aquellas condiciones que producen hipercalcemia, como: 1- la sobredosis de vitaminas D y A, especialmente en pacientes con función renal deteriorada y ancianos; 2- el síndrome de leche y alcalinos, especialmente con antiácidos de carbonato cálcico; y 3- el tratamiento con furosemida en niños prema-

turos. La acetazolamida reduce la excreción renal de citrato, un inhibidor de la cristalización, y alcaliniza la orina, con lo que se favorece la formación de cálculos de fosfato cálcico.

La ingesta prolongada de otros antiácidos como el trisilicato de magnesio, a pesar de que casi no se absorbe, se ha asociado a la aparición de cálculos de silicato, que se previenen suspendiendo este tipo de antiácidos.

Se pueden presentar cálculos de oxalato en los pacientes que han sido anestesiados con metoxiflurano, ya que se puede metabolizar a oxalato. El tratamiento con nutrición parenteral total en niños también se ha asociado a litiasis de oxalato. La sobredosis de vitamina C y el octeotrido, un análogo de la somatostatina, también pueden producir hiperoxaluria y litiasis.

La quimioterapia en pacientes con cáncer puede ocasionar hiperuricemia y litiasis de ácido úrico (síndrome de lisis tumoral), que se puede prevenir con alopurinol, hidratación y alcalinización de la orina. Los agentes uricosúricos (probenecid, benzobromarona, sulfipirazona, fenilbutazona y salicilatos a altas dosis) también pueden dar lugar a litiasis úrica. Los agentes acidificantes de la orina, como el ácido ascórbico, favorecen la precipitación de uratos en personas con hiperuricosuria. En los receptores de trasplante renal que reciben ciclosporina se ha encontrado un aumento de la incidencia de cálculos de ácido úrico.

El tratamiento con alopurinol aumenta la excreción renal de xantina e hipoxantina, que son mucho más solubles que el ácido úrico, por lo que sólo se han observado cristales de xantinas en aquellos casos en los que su concentración alcanza cifras muy elevadas, como son los pacientes con síndrome de Lesch-Nyhan o linfomas malignos que reciben quimioterapia.

**Tabla 1.- Fármacos que pueden producir Nefrolitiasis.**

<u>Cálculos de Calcio</u>	<u>Cálculos de Xantina</u>
- Acetazolamida	- Alopurinol
- Furosemida	
- Síndr. de leche y alcalinos	<u>Cálculos de Urato Amónico</u>
- Sobredosis Vitamina A y D	- Abuso de laxantes
	<u>Cálculos de Hematina</u>
<u>Cálculos de Oxalato</u>	- Anticoagulantes orales
- Metoxiflurano	<u>Cristaluria por fármacos</u>
- Nutrición parenteral total	- Aciclovir
- Octeotrido	- Acido Oxolínico
- Sobredosis Vitamina C	- Ceftriaxona
	- Mercaptopurina
<u>Cálculos de Acido Úrico</u>	- Metotrexato
- Benzobromarona	- Nitrofurantoina
- Fenilbutazona	- Sulfamidas
- Probenecid	- Sulfasalacina
- Salicilatos (altas dosis)	- Triamtereno
- Sulfipirazona	- Trisilicato de Magnesio
- Vitamina C	

El abuso de laxantes se ha relacionado con la aparición de cálculos de urato amónico, que son muy raros en otras situaciones.

Algunos fármacos pueden precipitar en la orina dando lugar a cristales (**tabla 1**). Entre ellos destacan las sulfonamidas, que precipitan en medio ácido. Se han comunicado varios casos de nefrolitiasis con sulfadiazina, debido al aumento de su utilización en pacientes con SIDA, pero también con sulfametoxazol y otras sulfamidas. Esta precipitación se puede prevenir manteniendo una diuresis alcalina de al menos 2 litros al día durante el tratamiento con estos fármacos.

Otros agentes que pueden formar cristales y dar lugar a nefrolitiasis son : el aciclovir cuando se administra a altas dosis por vía intravenosa; el metotrexato a altas dosis con ácido fólico, cuya precipitación se previene con diuresis alcalina; el triamtereno, un diurético ahorrador de potasio, principalmente en pacientes con alteraciones del metabolismo del ácido úrico. El tratamiento con ceftriaxona, principalmente en niños pero también en adultos, se ha asociado a colelitiasis y en algunos casos a nefrolitiasis, que aparece entre 4 y 20 días después de iniciar el tratamiento y se resuelve 1 a 2 semanas después de suspenderlo.

Se ha visto un aumento de la incidencia de nefrolitiasis en consumidores importantes de antiinflamatorios no esteroideos (aspirina, fenacetina, sulindac y otros). Estos fármacos producen necrosis papilar, que puede constituir un nido para la formación de cálculos.

La warfarina, un anticoagulante oral, puede producir pequeñas hemorragias a nivel renal que formarían cálculos de hematina o constituirían un nido para la formación de cálculos de calcio.

La influencia de los fármacos en la producción de nefrolitiasis es un fenómeno muchas veces poco reconocido, pero que hay que tener en cuenta para evitar la utilización de estos fármacos en pacientes con esta patología.

Ante la presencia de nefrolitiasis hay que pensar en la influencia potencial de los fármacos en su desarrollo, así

como comunicar las sospechas de asociación de ambos de manera que podamos conocer mejor la importancia que los fármacos tienen en la aparición de nefrolitiasis.

## BIBLIOGRAFIA

- Cantarell M.C., Capdevila L., Morlans M. et al. Letters to editor. Uric acid calculus in renal transplant patients treated with cyclosporine. *Clin. Nephrol.* 1991; 35(6): 288.
- Cassidy M.J.D and Kerr D.N.S. Renal disorders. En: Davies D.M. *Textbook of Adverse Drug Reactions*. New York, Oxford Medical Publications, 4ª Edición, 1991; 305-343.
- Christin S., Baumelou A., Bahri S. et al. Acute renal failure due to sulfadiazine in patients with AIDS. *Nephron.* 1990; 55: 233-234.
- Dukes M.N.G. *Gastrointestinal Drugs*. En: Dukes M.N.G and Aronson J.K. *Side Effects of Drugs*, Annual 15. New York, Elsevier Science Publishers, 1991; 390-405.
- Kenney I.J. Renal Sonography in long standing Lesch-Nyhan Syndrome. *Clin. Radiology.* 1991; 43: 39-41.
- Lee M-H., Lee Y-H., Hsu T.H. et al. Silica stone-development due to long time oral trisilicate intake. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1993; 27: 267-269.
- Miller J.I., McBeath R.B. and Drach G.W. Urinary hematin calculi. *J. Urol.* 1991; 141: 1043-1044.
- Schaad U.B., Wedwood-Krucho J. and Tschaeppeler H. Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Lancet.* 1988; 2(8625): 1411-1413.
- Sillar D.B. and Kleinig D. Sulphur calculi from ingestion of sulphasalazine. *Br. J. Urol.* 1993; 71: 750-759.
- Teillac P., Daudon M., De Dreuzy O. et al. A propos de treize cas de calculs médicamenteux. *Ann. Urol.* 1988; 22(4): 278-281.
- White D.J. and Nancollas G.H. Triamterene and renal stone formation. *J. Urol.* 1982; 127: 593-597.

### **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, Dra. Mercedes Francés Foz, Dr. Jesús Frías Iniesta, Dr. Ignacio Galicia de Pedro, Dr. Antonio García García, Dr. L. Emilio García Pérez, Dr. Carlos Govantes Estesó, 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 de la Comunidad de Madrid).  
C. Esteban Calvo (Farmacólogo Clínico, Centro de Farmacovigilancia).  
J. Frías Iniesta (Director del Centro de Farmacovigilancia).  
B. Garijo López (Farmacólogo Clínico, Dtra. Médica Laboratorios Abbott).  
I. Galende Domínguez (Farmacólogo Clínico, Servicio de Ordenación Farmacéutica de la Comunidad de Madrid).

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