

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. *Acta 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 Gassicke J., Ashcroft GW., Eccleston D., Evans JI. et al. The clinical state, sleep and amine metabolism of a tranylcypromine ('parnate') 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, clorzepato 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		
<b>ANTIINFECCIOSOS</b>									
<b>Macrólidos</b>									
- 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
<b>Quinolonas</b>									
- Pefloxacino	25	61	11 / 13	58 (31-86)	20	5	--	541.124	400
<b>Antivirales sistémicos</b>									
- Didanosina	14	33	13 / 1	29 (24-46)	8	4	2	----	---
<b>Cefalosporinas</b>									
- 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
<b>Penicilinas</b>									
- Tazobactam	1	1	----	----	--	--	--	----	---
<b>CARDIOVASCULAR</b>									
<b>Calcioantagonistas</b>									
- 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	----	----	--	--	--	----	---
<b>IECAs</b>									
- Fosinopril	12	17	5 / 7	62 (32-82)	12	--	--	9.982.700	20
<b>β-Bloqueantes</b>									
- Carvedilol	6	11	2 / 4	60 (44-82)	5	1	--	372.680	25
<b>Dopaminérgicos</b>									
- Ibopamida	3	3	2 / 1	--(67-79)	1	2	--	----	---
<b>ANTIINFLAMATORIOS</b>									
- Nabumetona	57	95	14 / 42	61 (24-80)	50	5	2	2.340.360	1.000
<b>SISTEMA NERVIOSO</b>									
<b>Antiepilépticos</b>									
- Lamotrigina	11	20	6 / 5	18 (2-76)	7	4	--	2.452.520	100
<b>Neurolépticos</b>									
- Clozapina	12	36	8 / 4	25 (18-32)	4	6	2	2.137.560	100
<b>Antimigrañosos</b>									
- Sumatriptán	8	16	3 / 5	39 (29-60)	7	1	--	71.604	6
<b>Antidepresivos</b>									
- 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  $\beta$ - 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. Garijo 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