

# BOLETIN

DE LA  
TARJETA  
AMARILLA

Número tres. Marzo 1991. Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León

## SUMARIO

- 1 **E**ditorial
- 2 **N**otificaciones
- 3 **P**erfiles
  - 3.1. Quinolonas
  - 3.2.
  - 3.3.
- 4 **N**ota Informativa
  - Glafenina
- 5 **C**omisión Nacional de Farmacovigilancia
  - 5.1. L-Triptófano
  - 5.2. Retinoides
  - 5.3. Vitamina A y embarazo

## EDITORIAL

### Ley del medicamento

El medicamento podría considerarse como un punto de confluencia de diferentes intereses y expectativas de nuestra sociedad. En tal sentido, ha de estar sujeto a regulaciones y normativas. La Ley del medicamento, que se aprobó el pasado mes de Diciembre, da coherencia a toda la legislación dispersa y trata por primera vez aspectos de los medicamentos no suficientemente

considerados con anterioridad. Tal es el caso de la Farmacovigilancia.

El capítulo sexto de la Ley, que lleva por título "Farmacovigilancia", dedica sus dos artículos a la obligación de declarar y al Sistema Español de Farmacovigilancia respectivamente. El primer artículo (art. 57) recoge esa obligación de la siguiente manera: "Los profesionales sanitarios tienen el deber de comunicar con celeridad a las autoridades sanitarias o a los centros especializados que aquellas designen, los efectos

inesperados o tóxicos para las personas o la salud pública que pudieran haber sido causados por medicamentos". Existen en este enunciado dos aspectos que nos gustaría comentar. Se habla de deber mientras que el programa de referencia adoptado por el Sistema Español de Farmacovigilancia se basa en la notificación voluntaria, es por ello que un desarrollo posterior de la Ley ha de explicitar los términos de tal obligación. Por otra parte, los efectos inesperados o tóxicos no se corresponden con lo que se está recogiendo a través del Programa de la Tarjeta Amarilla. Existen efectos que no por esperados dejan de ser indeseables y que por tanto se pide que sean notificados, pensemos por ejemplo en aquellas reacciones adversas que son una extensión de las acciones farmacológicas de la sustancia considerada. Los efectos tóxicos de los medicamentos, aquellos que son producidos por dosis superiores a las terapéuticas, no son considerados sin embargo, como reacciones adversas en este Programa.

La obligación de declarar también se hace extensiva a los fabricantes y titulares de autorizaciones sanitarias de medicamentos, "están obligados a declarar a la Administración del Estado y a las Comunidades Autónomas que ostenten competencias de ejecución en materia de productos farmacéuticos, los efectos inesperados o tóxicos de los que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causados por los medicamentos que fabrican o comercializan". En nuestro país a diferencia de otros, no existe tradición de notificación de reacciones adversas por parte de la industria farmacéutica, a pesar de ser esta una fuente de gran importancia. Al señalar la Ley del Medicamento, la obligación de comunicar, tanto para el personal sanitario individualmente, como para la industria farmacéutica, se subraya la importancia sanitaria que tiene la recogida de reacciones adversas y su posterior comunicación.

El artículo dedicado al Sistema Español de Farmacovigilancia menciona sus características más relevantes e indica el destino de la información que se genere, que no será otro sino el de ser finalmente evaluada por la Comisión Nacional de Farmacovigilancia compuesta por representantes de las Administraciones Sanitarias y expertos cualificados designados por dichas Administraciones.

## Resultados del primer año de funcionamiento del programa de notificación voluntaria de reacciones adversas a medicamentos en Castilla y León

Durante el primer año de funcionamiento del programa de la Tarjeta Amarilla (de abril de 1989 a abril de 1990) se han recogido 342 notificaciones, lo cual supone una tasa de notificaciones por 100.000 habitantes y año de 13,20; superior a la alcanzada en Cataluña (9,1 el primer año y 8,4 el segundo); pero inferior a la registrada en otras comunidades autónomas, como la Valenciana (20,9 el primer año y 21,7 el segundo). Respecto a otros países nuestra tasa es semejante, o ligeramente inferior a la de países con más experiencia en farmacovigilancia, como Finlandia (13,0) o Canadá (15,1) y es inferior a la de otros países con gran tradición y que llevan más tiempo participando en el programa de la Organización Mundial de la Salud, como el Reino Unido (19,3), Suecia (19,0) o Australia (18,8).

Un dato característico del programa en Castilla y León es la alta proporción de notificaciones procedentes de Atención Primaria: el 95,6%; frente al 75% en Cataluña y el 82% en la Comunidad Valenciana. Del total de notificaciones procedentes de Atención Primaria, el 50,4% han sido remitidas por médicos integrados en un Centro de Salud; siendo este dato también característico del funcionamiento del programa en nuestra región.

Considerando la tasa de notificación por provincias (tabla 1) se pueden apreciar algunas diferencias. Quizá el caso más notable, por su baja tasa de notificación, es el de Salamanca.

Si tenemos en cuenta los pacientes afectados por edad y sexo, el grupo más numeroso es el de las mujeres de 56 a 65 años. Teniendo en cuenta todos los grupos de edad, las mujeres representaron un porcentaje ligeramente superior al de los hombres (55,2% de las sospechas notificadas).

En cuanto a las manifestaciones clínicas distribuidas por órganos o sistemas (tabla 2), podemos observar que casi la mitad (45,8%) correspondían al aparato digestivo o a la piel.

Este dato debe interpretarse teniendo en cuenta que dichas manifestaciones clínicas son probablemente más reconocibles y sugestivas (sobre todo en Atención Primaria).

**TABLA 1**

**Tasa de notificaciones por 100.000 habitantes durante el primer año de funcionamiento del Programa de la Tarjeta Amarilla**

Avila	20,33
Burgos	10,57
León	3,8
Palencia	14,78
Salamanca	6,12
Segovia	17,92
Soria	15,34
Valladolid	16,49
Zamora	10,36

**TABLA 2**

**Distribución de las reacciones adversas notificadas por órganos y sistemas, expresada en porcentajes**

Aparato digestivo	25,72%
Piel y anejos	20,05%
SNC y periférico	10,31%
Sistema nervioso autónomo	5,23%
Vascular	4,36%
Otros	34,33%

## Piroxicam

El piroxicam es un principio activo que fue comercializado en España hace aproximadamente 10 años (salió al mercado en 1980). Es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) del grupo de los oxicams; el estado estacionario se consigue generalmente en 7 a 12 días, y se metaboliza extensamente dando lugar a compuestos inactivos. El medicamento y sus metabolitos se eliminan principalmente en orina. En nuestro país hay actualmente seis presentaciones que contienen piroxicam para administración por vía oral y/o rectal; además, se presentan dos nombres comerciales para administración tópica, en formas de crema y gel. El consumo de piroxicam a través

de la Seguridad Social en España pasó de 4.631.270 unidades (por un valor de 4.250.385.079 ptas) en 1988, a 5.813.244 unidades (5.437.143.568 ptas) en 1989.

A las dosis recomendadas, el piroxicam parece tener una eficacia equivalente a la de la aspirina, indometacina o naproxeno en el tratamiento a largo plazo de la artritis reumatoide u osteoartritis (1). En cuanto a sus indicaciones, en los EE.UU. se aprobó para el tratamiento de la artritis reumatoide u osteoartritis, usándose también en el tratamiento de la espondilitis anquilosante, de la gota aguda y de los trastornos musculoesqueléticos agudos. En los últimos años se ha ampliado su uso, utilizándose además (en los EE.UU.) para el tratamiento del dolor postoperatorio y de la dismenorrea (1).

La principal ventaja del piroxicam, que permite administrar este fármaco en una sola toma diaria, es su elevada vida media, aproximadamente 50 horas (2), oscilando, según diversos autores, entre 36 y 58 horas (3) o entre 30 y 86 horas (4). Incluso algunos autores mencionan un valor máximo de vida media de más de 100 horas. Precisamente esta ventaja del piroxicam ha hecho sospechar que podría ser también un inconveniente, al acumularse, principalmente en ancianos, provocando así mayor incidencia y gravedad de reacciones adversas, sobre todo gastrointestinales.

"The Medical Letter" mencionaba hace años (4) que algunos consultores de la publicación habían manifestado que el piroxicam, al tener una vida media larga, podía acumularse en los pacientes ancianos y producir una hemorragia gastrointestinal más intensa que otros AINE. Sin embargo esta misma publicación, más recientemente, señala que no existe consenso respecto a que una dosis de igual eficacia de cualquier AINE sea más inocua que la otra (5). Incluso en algunas fuentes de prestigio se manifiesta que el piroxicam es mejor tolerado que la aspirina o que la indometacina (1).

No obstante la sospecha de que el piroxicam puede tener una pronunciada toxicidad gastrointestinal, especialmente en mujeres ancianas, sigue debatiéndose, ya que continua recogiendo un elevado número de reacciones graves, aunque teniendo en cuenta el elevado consumo de piroxicam, este hecho puede que no sea significativo (6).

Según los resultados de un estudio comparativo del piroxicam con otros AINE, parece existir menor incidencia de reacciones adversas gastrointestinales, y menor número de casos en los que es necesaria la retirada del medicamento, en el grupo de pacientes tratados con piroxicam. Además la incidencia de úlceras y/o hemorragias gastrointestinales era aproximadamente del 1% y no difería de otros AINE. La incidencia de reacciones adversas gastrointestinales se incrementaba con la edad para todos los AINE (7).

En general casi todos los autores suelen coincidir en que las reacciones adversas que puede producir el piroxicam son muy similares a las de otros AINE. Todos los medicamentos de este grupo pueden producir dispepsia y toxicidad gastrointestinal, incluyendo hemorragia, ulceración y perforación, con o sin síntomas previos; apareciendo este tipo de reacciones sobre todo tras tratamientos prolongados. Todos los AINE pueden interferir con la función plaquetaria y pueden prolongar el tiempo de sangrado; con excepción de la aspirina, este efecto se corrige rápidamente cuando se interrumpe el tratamiento, pero la asociación de irritación gastrointestinal y prolongación del tiempo de sangrado puede producir una hemorragia gastrointestinal grave especialmente en ancianos.

Mientras no haya estudios epidemiológicos adecuados y datos más concluyentes, nos parece que siguen siendo válidas las siguientes consideraciones (8):

1. La capacidad ulcerógena del piroxicam es dosis dependiente, siendo muy elevada a dosis superiores a 20 mg/día.
2. Los pacientes ancianos, especialmente mujeres, tienen significativas elevaciones de las concentraciones en estado estacionario.
3. El piroxicam 20 mg/día no debe usarse en pacientes que puedan usar dosis más bajas de AINE.
4. Se recomiendan dosis de 10 mg/día en ancianos.
5. Nunca usar dosis mayores de 20 mg/día debido al elevado riesgo de toxicidad gastrointestinal.

El piroxicam, al igual que el resto de los AINE, puede producir no solo toxicidad

gastrointestinal, sino también hepática, renal y hematológica. Aunque el piroxicam es considerado como uno de los AINE más seguros en cuanto a hepatotoxicidad (9), recientemente se han comunicado casos de daño hepático (10), incluso con muerte del paciente (11).

También se han comunicado casos de fallo renal (12). En enero de 1989 se publicó el primer caso de muerte por fallo renal agudo (13). De cualquier modo, tanto el patrón de afectación hepática como renal del piroxicam todavía no ha podido ser bien establecido.

La incidencia comunicada de efectos adversos para el piroxicam parece ser del 20% de los pacientes en tratamiento, de los cuales aproximadamente el 5% debe abandonarlo por la aparición de reacciones adversas. La incidencia de úlcera péptica parece ser aproximadamente del 1% (1).

Se ha realizado un perfil comparando las sospechas de reacciones adversas a piroxicam, comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEF) con las de aspirina (que puede ser considerada como el patrón con el cual contrastar cualquier AINE). Se han recibido en el SEF un total de 407 sospechas para el piroxicam y 585 para la aspirina. Estas reacciones, recogidas por órganos y sistemas dan los dos perfiles que aparecen en la figura 1. Como puede observarse para el piroxicam el porcentaje de reacciones en aparato digestivo (sobre el total de lo notificado respecto a este principio activo) es ligeramente mayor que para la aspirina; lo contrario ocurre en piel y anejos.

Respecto a las sospechas notificadas para el piroxicam, quizás sea interesante señalar que se han comunicado 27 melenas, 23 hemorragias gastrointestinales, 10 hematemesis, 3 rectorragias y 2 perforaciones de estómago. Asimismo se han notificado 3 hepatitis colostáticas, 5 ictericias y 1 caso de necrosis hepática.

En piel y anejos cutáneos, la reacción más notificada, junto a la urticaria, ha sido la fotosensibilidad. El piroxicam ha de ser protegido de la luz (2). Con la humedad y el calor las presentaciones para administración tópica que contienen piroxicam pueden tomar color amarillento. Quizás esto explique un caso comunicado a nuestro Centro de un paciente de

68 años que permaneció con una coloración verde de la zona de aplicación cuatro días después de suspender el tratamiento (que había seguido durante una semana).

Nuestro perfil de reacciones cutáneas no parece coincidir con un reciente estudio (14) en el que los AINE más frecuentemente implicados en reacciones en piel (que incluían eritema multiforme, síndrome de la piel escaldada, psoriasis y alopecia) eran la fenilbutazona y el piroxicam.

#### BIBLIOGRAFÍA

Insel PA. Analgesic-antipyretics and antiinflammatory agents; drugs employed in the treatment of rheumatoid arthritis and gout. In: Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics 8th ed. A Goodman Gilman, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds. New York: Pergamon Press, 1990; 668

Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 29 ed. London: The Pharmaceutical Press, 1989; 37

Anónimo. La hepatotoxicidad de los antiinflamatorios no esteroideos: el caso del piroxicam. Butlletí groc 1990; 3: 1-2

Anónimo. Benoxaprofeno y piroxicam: dos nuevos fármacos para la artritis. Med Lett Drugs Ther (ed. esp) 1982; 4: 87-90

Anónimo. Medicamentos para el tratamiento de la artritis reumatoide. Med Lett Drugs Ther (ed. esp) 1989; 11: 91-94

Vrhovac B. Anti-inflammatory analgesics and drugs used in gout. In: In: Meyler's Side Effect of Drugs, 11th ed. MNG Dukes ed. Amsterdam: Elsevier, 1988; 191

Gerber D. Adverse effects compared with other NSAIDs: incidence study. Drug Intel Clin Pharm 1987; 21: 707-710

Del Favero A. Anti-inflammatory analgesics and drugs used in rheumatoid arthritis and gout. In Dukes MNG, Beeley L (eds).

Side effects of drugs, Annual 12. Amsterdam: Elsevier, 1988; 91-93

Biour M, Poupon R, Calmus Y, et al. Gastroenterol Clin Biol 1987; 11: 56-7

Caballería E, Masso RM, Aragón JV, Sanchís A. Piroxicam Hepatotoxicity. Am J Gastroenterol 1990; 85: 898-99

Planas R, De Leon R, Quer JC, Barranco C, Bruguera M, et al. Fatal Submassive necrosis of the liver associated with piroxicam. Am J Gastroenterol 1990; 85: 468-47

Loeffler M, et al. Piroxicam - induced renal failure following relief of chronic retention. Br J Urol 1989; 63: 439

Sarma PS. Fatal acute renal failure after piroxicam. Clin Nephrology 1989; 31: 54

Gardner GC, Simkin PA. Adverse effects of NSAIDs. Drug Therapy 1990; 20: 50-60

## Antihistamínicos H2

---

Los antihistamínicos H2 son fármacos análogos de la histamina, eficaces en el tratamiento de la úlcera péptica, que tienen un efecto fundamental de reducción de la secreción ácida gástrica por inhibición competitiva de la interacción de la histamina con los receptores H2. Desde la introducción en terapéutica de los primeros representantes de este grupo, a finales de los años setenta, se han mostrado como medicamentos seguros, con una incidencia de efectos adversos que no llega al 5% (1).

En la actualidad, la utilización de estos medicamentos es muy extensa en todo el mundo, hasta el punto de que, dada su aparente inocuidad, en algunos países se está considerando la posibilidad de su dispensación sin receta (2). En nuestro medio, durante el año 1989 los antagonistas H2 ocupaban el tercer lugar dentro de los subgrupos terapéuticos que mayor gasto generaron a la Seguridad Social durante el año 1989 en Castilla y León y el segundo lugar en el conjunto de España, con un consumo medio

para esta Comunidad Autónoma de 189 envases por cada mil habitantes y un gasto de 475 pesetas por habitante (3).

Las indicaciones terapéuticas de los antihistamínicos H2 incluyen la úlcera gástrica y duodenal, reflujo gastro-esofágico, síndrome de Zollinger-Ellison y otros estados hipersecretorios. Asimismo son de utilidad en la prevención de la úlceras de stress y las recurrencias de úlcera péptica (4). La escasa incidencia de efectos adversos que presentan estos medicamentos se atribuye, al menos en parte, a la limitada función que tienen los receptores H2 fuera del estómago y a su pobre penetración a través de la barrera hematoencefálica.

Los antagonistas H2 aprobados para uso clínico en la actualidad son cuatro: cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina. Los dos últimos han sido comercializados en España muy recientemente (la nizatidina en 1990), por lo que existen pocas notificaciones de reacciones adversas a ellos en el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEF).

Los principales efectos adversos de la cimetidina afectan al sistema nervioso: sedación, cefalea, mareos, náuseas, así como mialgias y urticaria. También son muy característicos, principalmente en pacientes con largos tratamientos, sus efectos antiandrogénicos: ginecomastia, pérdida de la libido e impotencia, debidos a estimulación de la secreción de prolactina y unión del fármaco a los receptores androgénicos(1). Las interacciones con otros medicamentos son muy comunes. Por ello, debe tenerse en cuenta que la administración concomitante de cimetidina prolonga la vida media de muchos fármacos, entre ellos la warfarina, fenitoína, teofilina, fenobarbital, muchas benzodiacepinas, propanolol, nifedipina, dígitoxina, quinidina y antidepresivos tricíclicos.

Por otra parte, hay estudios (5) que apuntan una posible asociación entre el uso de cimetidina y la aparición de cáncer digestivo. Sin embargo, en ningún caso ha sido posible establecer una relación causal. Otras reacciones adversas descritas para este fármaco (6) incluyen trombocitopenia, neutropenia y una variada gama de manifestaciones cutáneas (urticaria, dermatitis, eritema multiforme rash).

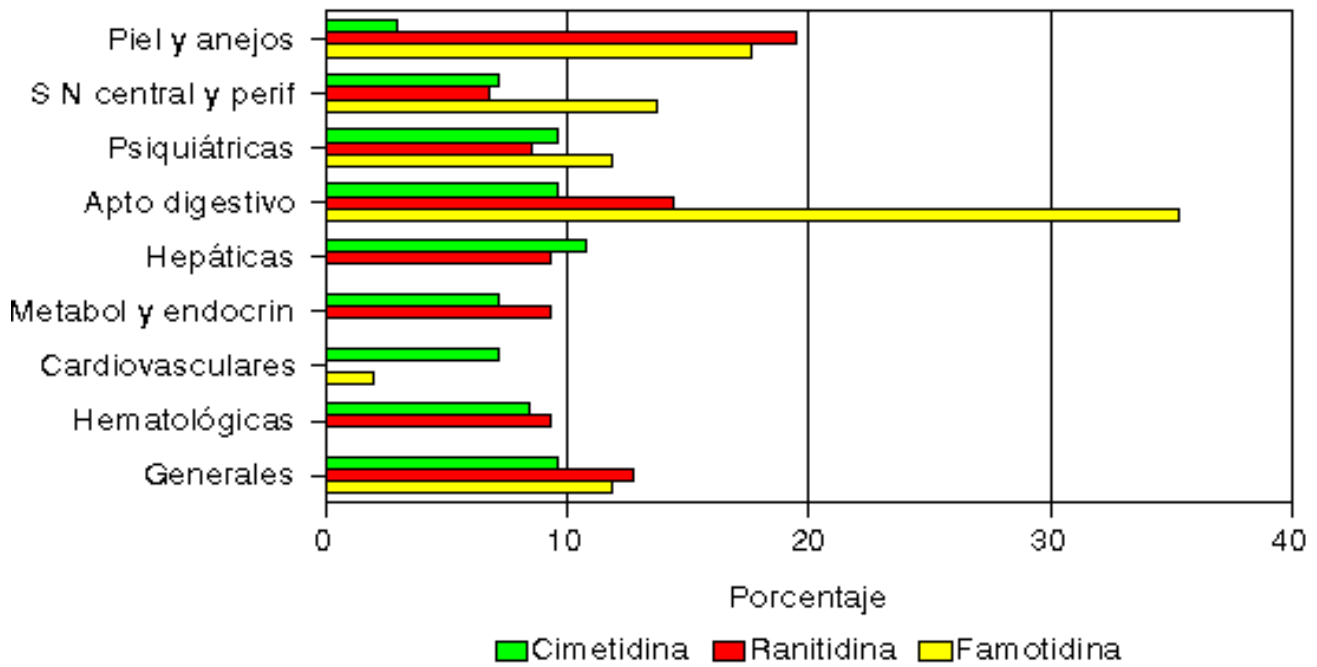
El patrón de reacciones adversas para los demás miembros del grupo es básicamente similar al de la cimetidina con pequeñas diferencias peculiares de cada medicamento. Cada vez que se introduce en el mercado un nuevo fármaco de la misma familia, es presentado como más inocuo que los anteriores, sencillamente porque no ha transcurrido tiempo suficiente para que muestre todos los efectos adversos propios del grupo. Así, años atrás se afirmó que la ranitidina no provocaba ginecomastia y la experiencia acumulada ha mostrado que tal reacción aparece también en los pacientes tratados con este medicamento.

Con la ranitidina se han descrito casos de aplasia medular, trombocitopenia y agranulocitosis y menos reacciones de tipo nervioso central que con la cimetidina. La famotidina y nizatidina, los miembros más jóvenes de la familia, se presentan ahora en sociedad como los más eficaces e inocuos. Sin embargo, el médico debe tener presente que tales diferencias de actividad y efectos adversos son mínimas y orientar su elección del producto más idóneo para cada caso de manera individual.

#### LOS DATOS DEL SEF Y PEM

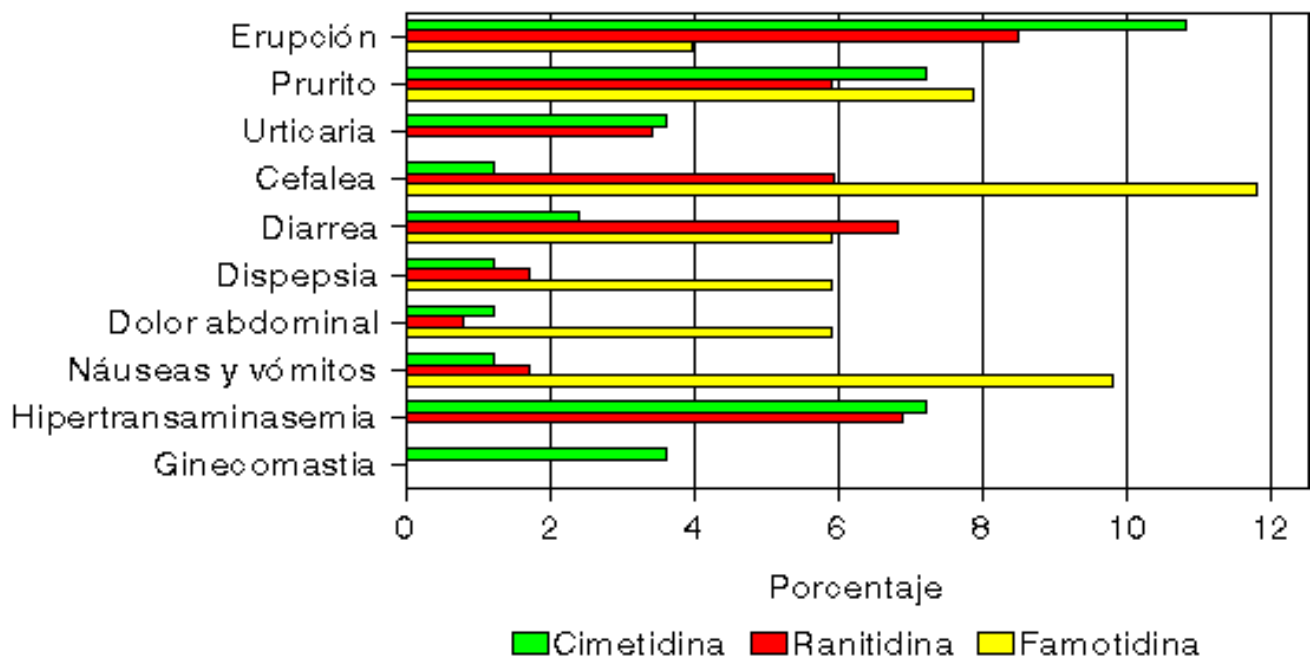
El perfil de reacciones adversas, por aparatos y sistemas, de los antagonistas H2 que muestra el SEF (Figura 1) refleja estas características de similitud en cuanto a sus efectos para la cimetidina y ranitidina, mientras que la famotidina, con un número total de reacciones menor, se aleja un poco del patrón (sólo hay una notificación para nizatidina y, en consecuencia, no se ha reflejado este medicamento). Esta misma situación, pero con diferencias aún más marcadas para la famotidina, se repite al analizar las reacciones más frecuentes para cada uno de ellos (Figura 2). En España sólo se han notificado casos de ginecomastia para la cimetidina.

**Figura 1**  
**Distribución de reacciones por sistemas**  
**Sistema Español de Farmacovigilancia (SEF)**



No. total de reacciones:  
 Cimet=83 Ranit=118 Famot=51

**Figura 2**  
**Reacciones más frecuentes**  
**Sistema Español de Farmacovigilancia (SEF)**

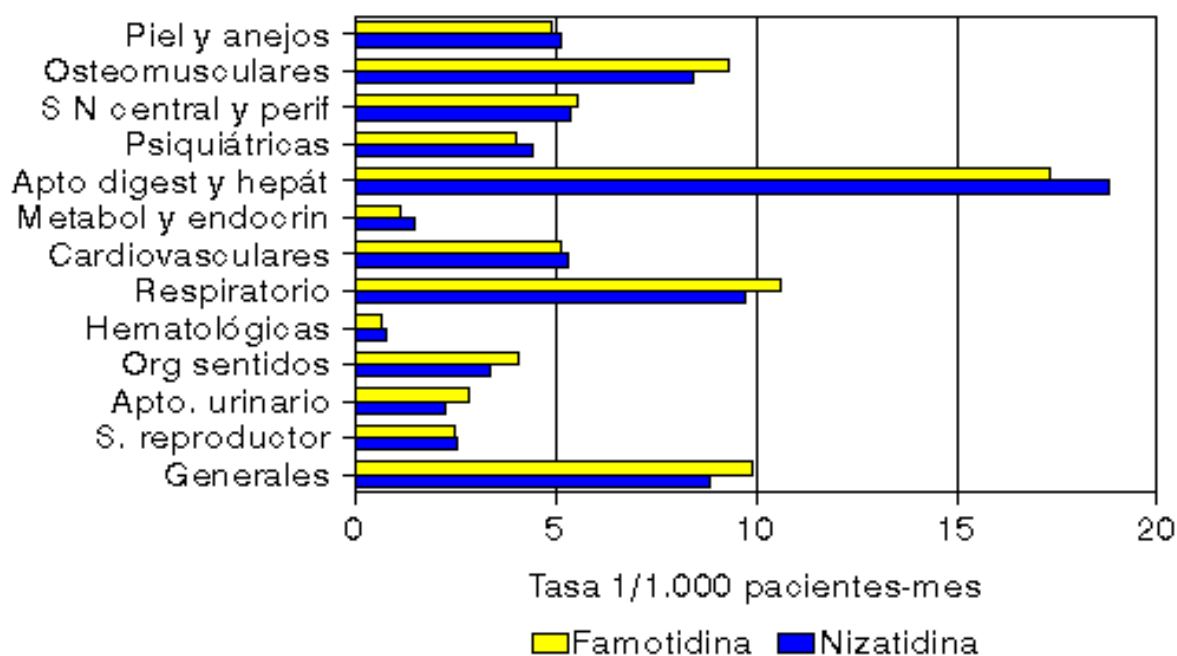


No. total de reacciones:  
 Cimet=83 Ranit=118 Famot=51

La monitorización de acontecimientos relacionados con la prescripción (PEM= Prescription-Event Monitoring) es un método de vigilancia postcomercialización en la población general, que lleva a cabo en Inglaterra la Unidad de Investigación sobre la Seguridad de los Medicamentos (DSRU) de Southampton. Con este sistema se recogen todos los procesos que aparezcan reflejados durante un año en la historia clínica de los pacientes a los que se ha prescrito el medicamento en estudio. La selección de casos se hace a partir de las recetas de la Seguridad Social y la información se obtiene directamente del médico prescriptor (7). Con este método es posible calcular tasas de incidencia reales de aparición de cada síntoma (8), pero no discrimina si se trata de reacciones adversas al medicamento o responden a otra etiología.

Los perfiles comparativos de acontecimientos recogidos mediante el PEM según su distribución por órganos y sistemas (Fig. 3) para famotidina y nizatidina son prácticamente coincidentes en todos los casos, lo que ratifica la similitud de efectos adversos que presentan los diferentes antagonistas H2. Si se compara el patrón de efectos por sistemas, del PEM con el del reacciones adversas de España, se observa que, en general, el PEM ratifica y circunscribe a términos más reales las tendencias que apunta el perfil del SEF. Las reacciones más importantes son las gastrointestinales, seguidas de las cutáneas, nerviosas psiquiátricas y generales. La mayor incidencia de procesos osteomusculares, respiratorios y cardiovasculares que registra el PEM no hace sino reflejar la incidencia "normal" de estos problemas en la población general.

**Figura 3**  
**Distribución de acontecimientos por sistemas**  
**Prescriptor-Event Monitoring (PEM)**



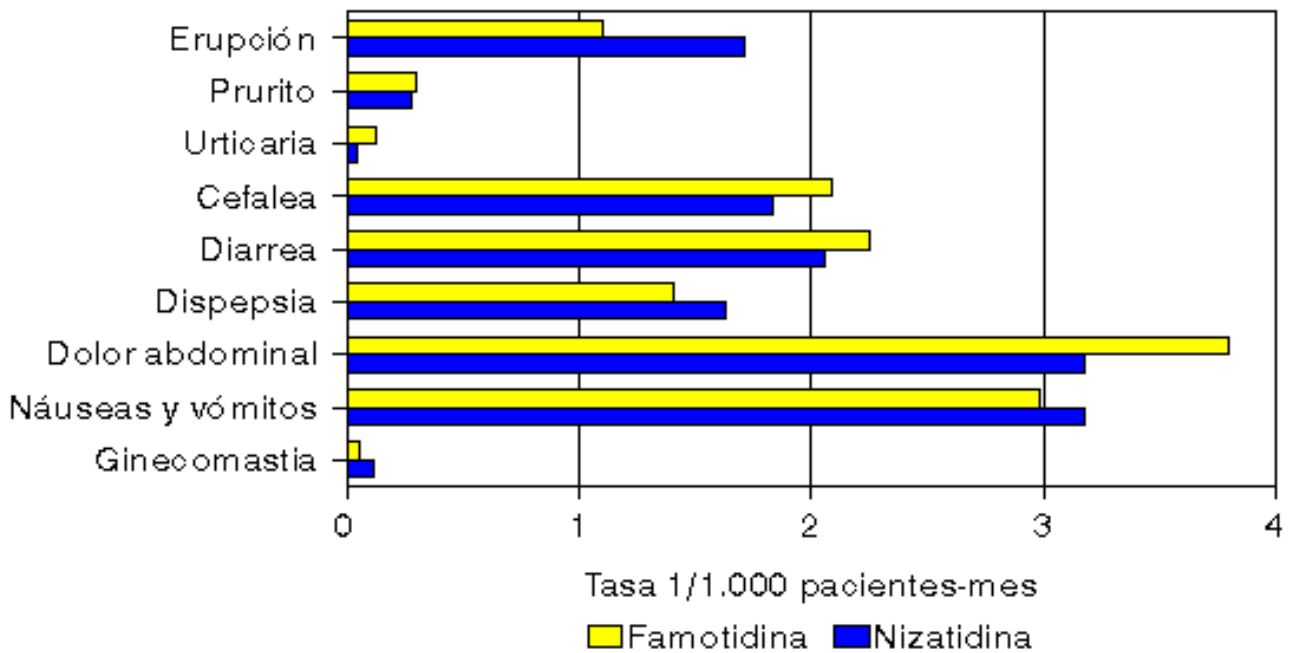
Fuente: Drug Safety Research Unit  
 PEM sobre Famotidina y Nizatidina



La figura 4 presenta la tasa de incidencia, por cada 1.000 pacientes-mes en tratamiento con famotidina y nizatidina, de los mismos síntomas que ocasionaron las reacciones más frecuentes notificadas en España. Los perfiles para ambos fármacos son coincidentes, sin apreciarse diferencias importantes. Para ambos medicamentos se han recogido casos de ginecomastia, si bien con una incidencia muy baja (0,05 casos/ 1000 pacientes-mes para la famotidina y 0,12 para nizatidina). Sin embargo, si se comparan los datos de famotidina

correspondientes a las notificaciones españolas con las incidencias recogidas mediante el PEM el orden de frecuencia no es exactamente paralelo. Así los acontecimientos más comunes recogidos mediante el PEM son los de tipo digestivo, lo que resulta normal puesto que con este tipo de seguimiento se recogen muchos signos y síntomas relacionados con la propia enfermedad que originó la prescripción.

**Figura 4**  
**Incidencia de acontecimientos**  
**Prescription-Event Monitoring (PEM)**



Fuente: Drug Safety Research Unit  
 PEM sobre Famotidina y Nizatidina

## BIBLIOGRAFÍA

- Brunton LL. Drugs affecting gastrointestinal function. In Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed. New York: Pergamon Press, 1990: 899-902.
- Dukes MNG: Gastrointestinal drugs. In Dukes MNG, Beeley L (ed): Side Effects of Drugs Annual 13. Amsterdam : Elsevier, 1989.
- Alvarez AM, Carvajal A, Martín LH, Saldaña D: Tendances de la Consommation de médicaments en Castilla y León, 1985-1989 (Comunicación presentada en el Premier Symposium Europeen de Pharmacovigilance. Strasbourg 29-30 oct. 1990).
- Lipsy RJ, Fennerty B, Fagan TC: Clinical review of histamine 2 receptor antagonists. Arch. Intern. Med., 1990; 150: 745-51.
- Mller H, Lindning K, Klefter R, Mosbech J, Mller Jensen O. Cancer occurrence in a cohort of patients treated with cimetidine. Gut, 1989, 30: 1558-1562.
- Langman MJS: Gastrointestinal drugs. In Dukes MNG (ed). Meyler's side effects of drugs 11th ed. Amsterdam: Elsevier, 1988: 783-786.
- Inman WHW, Rawson NSB, Wilton LV: Prescription Event Monitoring. In Inman WHW (ed). Monitoring for Drug Safety, 2nd ed. Lancaster: MTP Press, 1986: 213-235.
- Rawson NSB; Pearce GL, Inman WHW: Prescription-event monitoring. Methodology and recent progress. J. Clin. Epidemiol., 1990, 43:509-522.

### Notificación a través del teléfono

Puede hacerlo llamando al  
983 26 30 21

### Notificación a través de la página WEB

Puede hacerlo en la dirección  
<http://www.ife.med.uva.es>

## IMPORTANTE

Se ruega a todos aquellos que deseen recibir la versión electrónica de este Boletín, envíen una petición en este sentido: [kik@aife.uva.es](mailto:kik@aife.uva.es)



## BOLETIN

Consejo de Redacción: Alfonso Carvajal García-Pando, Luis H. Martín Arias y Carmen García Casas  
Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León. Instituto de Farmacoepidemiología. Avda Ramón y Cajal, s/n 47005 Valladolid  
Tfno.: 983 26 30 21 Fax: 983 42 30 22 e-mail: [ife@ife.med.uva.es](mailto:ife@ife.med.uva.es) Internet: <http://www.ife.med.uva.es> Depósito Legal: VA/44-90



Impreso en Papel 100% Reciclado y Ecológico  
GRÁFICOS GERMINAL, S. Coop. Ltda.