



Boletín de

# Farmacovigilancia

de la Comunitat Valenciana

n°82

Publicación de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios



**Seguridad cardiovascular de los antiinflamatorios no esteroideos: el caso del diclofenaco.**

**Pancreatitis aguda por codeína: a propósito de dos casos y revisión de las notificaciones al SEFV-H.**

**Notas de seguridad.**

**Edita:** Generalitat. Conselleria de Sanitat  
© de la presente edición: Generalitat, 2013  
**ISSN:** 1989-581X  
**Título abreviado:** Bol. farmacovigil. Comunitat Valencia.  
**Diseño y Maquetación:** Editorial MIC.  
**Depósito Legal:**  
**Imprime:**

**Consultas:** <http://www.san.gva.es/cas/prof/dgf/homedgf.html>  
**Comentarios y sugerencias:** [terapeuticafarm-owner@runas.cap.gva.es](mailto:terapeuticafarm-owner@runas.cap.gva.es)  
**Suscripciones:** <http://runas.cap.gva.es/mailman/listinfo/terapeuticafarm>

**Elabora:**

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

**Con la supervisión del Comité de Redacción del Boletín de Farmacovigilancia, constituido por:**

Editor Jefe. Trillo Mata, José Luís. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios  
Editor Jefe. Usó Talamantes, Ruth. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios  
Coordinador. Gomar Fayos, Josefa. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios  
Comité editorial. Company Lladró, M<sup>a</sup> Jesús. Centro Salud Torrent II  
Comité editorial. D'Ocón Navaza, Pilar. Facultad de Farmacia Universidad de Valencia  
Comité editorial. Franco Donat, Mercedes. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios  
Comité editorial. González Gregori, Rebeca. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios  
Comité editorial. Grau Rubio, M<sup>a</sup> Antonia. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios  
Comité editorial. Hernández Fernández de Rojas, M<sup>a</sup> Dolores. Hospital Universitari i Politècnic La Fe  
Comité editorial. Horga de la Parte, José Fco. Hospital General Universitario Alicante  
Comité editorial. López Briz, Eduardo. Hospital Universitari i Politècnic La Fe  
Comité editorial. Muelas Tirado, Julio. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios  
Comité editorial. Palop Larrea, Vicente. Hospital Universitario de La Ribera  
Comité editorial. Romeu Climent, Jose Enrique. Hospital Universitario de La Ribera  
Comité editorial. Rubio Gomis, Elena. Consorcio Hospital General Universitario Valencia  
Comité editorial. San Martín Ciges, M<sup>a</sup> Dolores. Servicio Farmacéutico Área de Salud-Dp. de Requena  
Comité editorial. Sanahuja Santafé, M<sup>a</sup> Amparo. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Cardenal Herrera  
Comité editorial. Sanz Roda, Ana. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios

# Seguridad cardiovascular de los antiinflamatorios no esteroideos: el caso del diclofenaco

Pilar D'Ocón Navaza<sup>1</sup>, Eduardo López Briz<sup>2</sup>

1. Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia.

2. Servicio de Farmacia, Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. CASP España.

Recibido el 1 de Julio 2013 y aceptado el 3 de Julio de 2013.

Los autores declaran la no existencia de conflicto de intereses.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen un grupo heterogéneo de fármacos usados desde hace más de 100 años y cuya utilización tiene una alta relevancia clínica y social. Todos ellos comparten acciones antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas derivadas de la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), aunque alguno lo hace de manera diferente al resto (aspirina) y otros como el paracetamol se incluyen en ocasiones en el grupo a pesar de carecer por completo de acción antiinflamatoria<sup>(1)</sup>. En la Comunidad Valenciana, en 2009 se prescribieron 94,5 millones de dosis diarias definidas (DDD)<sup>(2)</sup>, lo que se corresponde con 53,7 DDD por 1000 habitantes y por día, y ello supuso un coste total de 42 millones de euros; casi el 60% se destinó a pacientes con aportación reducida y el fármaco más utilizado fue, con mucha diferencia, el ibuprofeno<sup>(2)</sup>.

En general, todos los AINE tienen un perfil de efectos adversos cualitativamente similar y entre los riesgos asociados a su uso destacan principalmente la toxicidad gastrointestinal (GI) y la cardiovascular. Tratando de evitar estos riesgos se implantó una estrategia gastroprotectora a la vez que se inició la búsqueda de nuevos fármacos menos gastrolesivos. Se obtuvieron así los llamados coxibs<sup>1</sup>, AINEs inhibidores selectivos de la COX-2, que, según las evidencias iniciales, podrían minimizar el riesgo gastrointestinal. Sin embargo su peculiar mecanismo de acción inhibiendo selectivamente la COX-2 sin que se produzca la inhibición de la COX-1, origina un desequilibrio entre los mediadores de la agregación plaquetaria que puede favorecer los eventos tromboembólicos y, por tanto, aumentaría el riesgo cardiovascular con el uso continuado de estos fárma-

cos<sup>(3)</sup>. El amplio uso que se hizo de los coxibs desde su introducción en terapéutica puso de manifiesto este riesgo cardiovascular, que llevó a la retirada de dos fármacos del grupo: rofecoxib<sup>(4)</sup> y valdecoxib<sup>(5)</sup>, y dejó bajo sospecha al resto de sus congéneres. Desde entonces, no solo se ha cuestionado la seguridad cardiovascular de los coxibs sino que se ha planteado la necesidad de revisar los datos sobre seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales (AINE-t) en general y en particular de aquellos que también tuviesen una cierta selectividad por la COX-2 como es el caso del diclofenaco. Su utilización en población anciana o en pacientes con enfermedades articulares crónicas, donde se suele presentar mayor número de comorbilidades, exigen extremar las precauciones en su prescripción y considerarla muy cuidadosamente.

Tras la retirada de los coxibs, la seguridad cardiovascular de los AINE-t fue también revisada en el año 2006 por expertos de la Unión Europea<sup>(6), (7)</sup>, que concluyeron que el balance entre beneficios y riesgos se mantenía en general favorable, aunque su uso podía asociarse a un incremento de riesgo cardiovascular de tipo aterotrombótico, apuntando ya especialmente a diclofenaco (dosis mayores de 150 mg/día) e ibuprofeno (dosis mayores de 2400 mg/día). Seis años más tarde, en 2012, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) se hace eco de una nueva revisión del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), y publica una nueva nota informativa<sup>(8)</sup> en la que se actualiza la información de seguridad cardiovascular de algunos AINE-t (naproxeno, diclofenaco e ibuprofeno) a la luz de diversos estudios de síntesis. Las conclusiones son similares a las anticipadas en las notas anteriores: naproxeno como agente más seguro, ibuprofeno con buen perfil de seguridad a dosis de 1200 mg/día y nuevamente aparece diclofenaco con riesgo similar al observado para los coxibs. Como consecuencia de estos datos, se encarga al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) la evaluación de la información referente a diclofenaco.

El último capítulo de esta serie aparece el 17 de junio de este año, en una nueva nota informativa de la AEMPS que continúa la de 2012 y en la que se informa de las conclusiones y recomendaciones del PRAC después de la revisión de los datos recientemente disponibles sobre el riesgo cardiovascular de diclofenaco<sup>(9)</sup>, proveniente básicamente de dos nuevos estudios: el proyecto SOS1 (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs project) financiado por la Co-

1. Los autores son conscientes de la exagerada simplificación (y tal vez la incorrección) que supone denominar "coxibs" a los antiinflamatorios no esteroideos inhibidores selectivos de la COX-2, pero piensan que este término es breve, usual, conocido y que caracteriza suficientemente a un grupo de fármacos concreto.

misión Europea<sup>(10)</sup> y el publicado por el CNT (Coxib and Traditional NSAID Trialists Collaboration), un grupo de investigadores independientes<sup>(11)</sup>.

El primero de los ellos<sup>(10)</sup> analizó los estudios observacionales publicados hasta 2011 en los que se recogieran los infartos de miocardio (IAM) producidos por AINE. El metaanálisis de los 25 artículos encontrados, en general de buena calidad, vino a confirmar hallazgos algunos de los cuales que ya eran conocidos: naproxeno, ibuprofeno y celecoxib no incrementan el riesgo de IAM mientras que meloxicam, rofecoxib, etoricoxib, indometacina y diclofenaco sí lo hacen de manera significativa con valores de riesgo relativo que van desde 1,25 (IC 95% 1,04-1,49) para el primero hasta 1,97 (IC 1,35-2,89) para etoricoxib; diclofenaco se sitúa en un término medio con un riesgo relativo de 1,38 (IC 1,26-1,52).

El trabajo del CNT<sup>(11)</sup> metaanalizó los datos individuales de ensayos clínicos tanto de AINE-t como de coxibs en busca de efectos adversos GI y cardiovasculares con un esfuerzo realmente notable. Se obtuvieron datos de 280 ensayos de AINE frente a placebo y de 474 de AINE comparados entre sí, sumando un total de más de 350.000 pacientes. Los resultados tampoco dejaron lugar a dudas. Los eventos cardiovasculares mayores (IAM no fatal, ictus no fatal o muerte vascular) fueron significativamente superiores con coxibs (RR 1,37; IC 95% 1,14-1,66) y con diclofenaco (RR 1,41; IC 95% 1,12-1,78) fundamentalmente a expensas de eventos coronarios; ibuprofeno también aumentó los eventos coronarios mayores (IAM no fatal, muerte de origen coronario) de manera apreciable (RR 2,22; IC 95% 1,10-4,48) pero no los eventos cardiovasculares mayores. Naproxeno se mostró nuevamente como el AINE más seguro. De una manera resumida y gráfica, el uso de coxibs o diclofenaco causará 3 eventos cardiovasculares mayores por cada 1000 pacientes de riesgo moderado tratados por año de los cuales uno será mortal, comparando con placebo. Si en 2009 se gastaron en la Comunidad Valenciana 8,17 DHD de coxibs<sup>(2)</sup>, podemos estimar un consumo de DDD por 1000 habitantes y por año de 2982. Si a esta cifra añadimos el consumo de diclofenaco, podemos intuir un número de muertes ligadas al consumo de estos AINE realmente estremecedor.

De acuerdo con los datos de los estudios mencionados, y haciéndose eco de las recomendaciones del PRAC, la AEMPS mantiene que el balance beneficio-riesgo de diclofenaco sigue siendo favorable aunque los análisis indican un incremento en el riesgo de tromboembolismo arterial similar al observado con los coxibs, especialmente cuando diclofenaco se utiliza a dosis altas (150 mg/día) y durante periodos de tiempo prolongados. Es de señalar que, a pesar de destacar el incremento del riesgo cardiovascular

con dosis altas de diclofenaco, no se han identificado dosis o duraciones de tratamiento exentos de este riesgo.

Por ello, la recomendación de la AEMPS a todos los profesionales sanitarios es:

- No utilizar diclofenaco en pacientes diagnosticados de patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular
- Utilizar diclofenaco con especial precaución en pacientes con factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hábito tabáquico) considerando detalladamente el balance entre beneficios esperados y el riesgo particular de cada paciente
- Revisar periódicamente la necesidad del tratamiento y los beneficios obtenidos.
- Para todos los pacientes, utilizar la dosis más baja posible y la duración del tratamiento más corta posible para controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brunton LL, Parker KL eds. Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. New York: McGraw-Hill Medical, 2008.
2. Galeote Mayor M, Pascual Garrido A, Serrano Carricondo A. Estudio de utilización de antiinflamatorios no esteroideos en la Comunitat Valenciana (2002-2009). Revista de Prestación Farmacéutica y Ortoprotésica 2011; 1:3-9. Disponible en <http://www.san.gva.es/cas/prof/dgf/farmacacia/pdf/Prestacion10.pdf> (acceso febrero de 2013).
3. Amer M, Bead VR, Bathon J, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular disease: cautionary tale. *Cardiol Rev* 2010; 18: 204-12.
4. [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/docs/NI\\_2004-10\\_rofecoxib.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/docs/NI_2004-10_rofecoxib.pdf) (acceso junio de 2013).
5. [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2005/docs/NI\\_2005-12\\_antiinflamatorios\\_COX\\_2.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2005/docs/NI_2005-12_antiinflamatorios_COX_2.pdf) (acceso junio de 2013).
6. [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2006/docs/NI\\_2006-07\\_AINE.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2006/docs/NI_2006-07_AINE.pdf) (acceso junio de 2013).
7. [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2006/NI\\_2006-10\\_coxibs\\_AINE.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2006/NI_2006-10_coxibs_AINE.htm) (acceso junio de 2013).
8. [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH\\_FV\\_15-2012.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_FV_15-2012.pdf) (acceso junio de 2013).
9. [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH\\_FV\\_16-2013-diclofenaco.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_16-2013-diclofenaco.pdf) (acceso junio de 2013).
10. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22:559-70.
11. Coxib and Traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; published online May 30, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60900-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60900-9).

# Pancreatitis aguda por codeína: a propósito de dos casos y revisión de las notificaciones al SEFV-H.

Blé Caso M<sup>1</sup>, González-Gregori R<sup>2</sup>, Hernández Fernández de Rojas MD<sup>3</sup>, Del Val Antoñana A<sup>1</sup>.

1 Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.

2 Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana.

3 Servicio de Alergia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.

Recibido el 28 Junio de 2013 y aceptado el 3 de Julio de 2013.

Los autores declaran la no existencia de conflicto de intereses

## INTRODUCCIÓN

Diversos fármacos han sido relacionados con la aparición de pancreatitis aguda<sup>(1), (2)</sup> entre ellos; el antirretroviral didanosina, los inmunosupresores (azatioprina, mercaptopurina), los aminosalicilatos, utilizados para la enfermedad inflamatoria intestinal crónica, los diuréticos tiazídicos, los estrógenos, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (captopril, enalapril), y algunos antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos opioides.

La codeína es un agonista puro de los receptores opiáceos, con actividad analgésica central y antitusígena. El efecto farmacológico de la codeína se debe a su transformación en morfina a través de la enzima CYP2D6 del citocromo P450. Entre otras indicaciones, la codeína se encuentra autorizada como analgésico, bien disponible como monofármaco o en productos farmacéuticos en combinación con otros principios activos como el ácido acetil salicílico o el paracetamol, formando parte de numerosos preparados antigripales y/o analgésicos de uso habitual y generalizado en la población. Algunos de estos productos requieren prescripción médica pero otros se pueden obtener directamente como especialidad farmacéutica publicitaria.

Entre las reacciones adversas más frecuentes asociadas a dosis terapéuticas de codeína se encuentran las relacionadas directamente con su mecanismo de acción (estreñimiento, náuseas, vómitos, mareos, dolor de cabeza, vértigo, somnolencia) y otras atribuidas a reacciones de idiosincrasia como erupciones cutáneas y/o anafilaxia.

La asociación entre la toma de codeína y la aparición de pancreatitis aguda fue descrita por primera vez<sup>(3)</sup>

en 1996 y en la actualidad hay publicados más de 15 artículos sobre pancreatitis secundaria a la toma de codeína<sup>(3-8)</sup>.

A continuación se presentan dos casos de pancreatitis aguda (PA) tras la administración de codeína así como un resumen de los casos de PA por codeína o codeína/paracetamol notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H).

## CASO 1

Mujer de 82 años de edad con antecedentes personales de colecistectomía por coledolitiasis sintomática (cólicos biliares de repetición), histerectomía, prótesis total de rodilla derecha con angina de pecho postquirúrgica y hipertensión arterial. No dislipemia ni antecedentes de tabaquismo o alcoholismo. En tratamiento habitual con bisoprolol 5 mg/día y ácido acetilsalicílico 100 mg/día. No recordaba haber recibido codeína con anterioridad, pero sí paracetamol, sin incidencias.

Como antecedentes familiares de interés, refería que su hija, también colecistectomizada, había presentado un episodio de PA tras la ingesta de dos comprimidos de Algido<sup>®</sup> (paracetamol 650 mg, codeína 10 mg, ácido ascórbico 500 mg).

La paciente acudió a urgencias por dolor cólico localizado en epigastrio e irradiado a hipocondrio derecho que se inició una hora después de la toma de un comprimido de Algido<sup>®</sup> prescrito para el alivio de los síntomas de resfriado común. El dolor, muy intenso al inicio, se alivió espontáneamente de forma progresiva. No asociaba otra sintomatología. La exploración física fue normal, salvo leve dolor epigástrico a la palpación profunda. No se objetivó fiebre ni otras alteraciones en las constantes. Los resultados de las pruebas de laboratorio fueron: amilasa 668 U/L (0-100 U/L), AST 306 U/L (0-31 U/L), ALT 160 U/L (0-31 U/L), LDH 839 U/L (230 - 460), bilirrubina normal, calcio normal y creatinina 1,25 mg/dL, con urea normal. No se objetivaron otras alteraciones analíticas (hemograma, hemostasia, proteína C reactiva y gasometría venosa), electrocardiográficas ni radiológicas (tórax y abdomen). En la ecografía abdominal se detectó un colédoco de calibre en el límite alto de la normalidad para una paciente colecistectomizada, de aproximadamente 8 mm, sin observarse litiasis en su interior. No se visualizó el páncreas por interposición de gas. Resto de exploración (hígado, bazo y riñones) normal.

A pesar de la desaparición del dolor, se procedió al ingreso hospitalario con el diagnóstico de PA, instaurándose tratamiento con fluidoterapia y retirada de fármacos. En el control analítico 17 horas después del ingreso, mostraba normalización analítica excepto

por aumento de reactantes de fase aguda: PCR 216,1 mg/L (0-8 mg/L) y fibrinógeno 718 mg/dL (170-437 mg/dL). Se dio de alta 3 días después por su buena evolución clínica y un control analítico realizado 6 semanas después fue normal.

## CASO 2

Paciente masculino de 35 años con antecedentes personales de síndrome hipereosinofílico idiopático, colitis eosinofílica, colangitis esclerosante primaria, glomerulonefritis crónica y vasculitis sistémica. En tratamiento con acenocumarol, ciclosporina, ácido ursodesoxicólico, ramipril, hidroxiurea y beclometasona oral. Había presentado una PA leve 6 meses antes, catalogada de idiopática tras la toma de Codeisan® comprimidos (28 mg fosfato de codeína), prescrito como antidiarreico (colitis eosinofílica). En ese momento, se excluyó el consumo de alcohol y los resultados de colangiografíaRM y ultrasonografía endoscópica descartaron posible patología biliopancreática. Tras este episodio, el paciente fue dado de alta pero no se le instruyó sobre la suspensión de Codeisan®.

El paciente continuó con la toma de forma esporádica de Codeisan® a dosis fraccionadas (medio comprimido por la mañana y medio por la tarde) como antidiarreico. Tras la toma, continuaba con episodios de dolor abdominal leve inespecífico. Seis meses tras el primer episodio de PA, el paciente acudió a urgencias por cuadro de dolor en hipocondrio derecho intenso, irradiado a espalda de 2 horas de evolución, posterior a la toma de un comprimido de Codeisan® 30 mg. La analítica en urgencias mostró: amilasa 800 U/L (0-100 U/L), AST 25 U/L (0-31 U/L), ALT 50 U/L (0-31 U/L), LDH 490 U/L (230 - 460), bilirrubina normal, calcio normal y creatinina 1,52 mg/dL, con urea 62 mg/dL (10-50). Ingresó con el diagnóstico de PA, siendo la evolución clínica muy favorable, con remisión del dolor durante las primeras horas. A las 24 horas del ingreso, la amilasemia se había reducido a 196 U/L (0-100 U/L); reduciéndose también los niveles de urea y creatinina, con resto de parámetros normales. Fue dado de alta a los 4 días con la recomendación de suspender definitivamente la toma de codeína por considerarla responsable de los dos episodios de PA. Desde entonces se encuentra libre de dolor.

## DISCUSIÓN

Se presentan dos casos de PA secundaria a la administración de codeína a dosis terapéuticas. En el primer caso existe además, un antecedente de pancreatitis por codeína en el núcleo familiar (su hija, también colecistectomizada) y en el segundo caso se describen dos episodios de PA tras la toma de codeína en un mismo paciente.

La pancreatitis inducida por fármacos es considerada una reacción adversa poco frecuente. Los mecanismos patogénicos implicados no están claros y con frecuencia es difícil establecer definitivamente la causalidad, especialmente en pacientes polimedicados.

La PA por codeína es poco frecuente si se tiene en cuenta el amplio uso de este fármaco. En España, existen más de 30 especialidades farmacéuticas comercializadas que contienen codeína.

En 1996 Hastier y col. publicaron el primer caso de PA tras la administración de codeína en combinación con paracetamol<sup>(3)</sup>. Un año después, publicaron el primer caso de PA por codeína con reexposición positiva<sup>(4)</sup>. En el año 2000, el mismo autor publicó la primera serie de cuatro casos de PA secundaria a codeína en la que todos los pacientes presentaban antecedentes de colecistectomía previa<sup>(7)</sup>. Todos ellos habían ingerido una dosis terapéutica de codeína, 1-3 horas antes de la aparición de los síntomas abdominales y el papel etiológico se confirmó por medio de una reexposición no intencional positiva en tres de los casos. Posteriormente, en el año 2010, se publicó un estudio<sup>(9)</sup> basado en un análisis retrospectivo de los pacientes con PA en el Hospital Modbury (Australia del Sur) desde Enero 2006 a abril de 2011. Once pacientes fueron diagnosticados de PA inducida por fármacos siendo la codeína el agente causal responsable de 5 casos. Uno de los cinco pacientes también había sido colecistectomizado previamente.

Hasta la actualidad se han descrito más de 50 casos de pancreatitis asociadas a codeína, bien como especialidad única o en combinación a dosis fijas con paracetamol.

Entre las propiedades farmacológicas sobre el tracto gastrointestinal de los analgésicos opioides y derivados se encuentra el aumento de la presión en la vía biliar y el aumento del tono del esfínter de Oddi. Además, en el 63% de los pacientes que han sido colecistomidazos se detecta un aumento de la presión del esfínter de Oddi<sup>(10)</sup>. Por ello, el posible mecanismo fisiopatológico que podría explicar la reacción adversa se basa en la contracción del esfínter de Oddi inducido por la codeína, sumado a la disfunción pancreática relacionada con la colecistectomía previa<sup>(4), (6), (7), (8)</sup>. Debido a ello, los flujos biliares y pancreáticos no fluirían de manera normal hacia el duodeno para mezclarse con los alimentos, produciendo un daño tisular localizado en el páncreas acompañado en algunos sujetos de dolor abdominal y cuadro de pancreatitis.

En la base de datos de reacciones adversas (FE-DRA) del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H) hay recogidos, desde 1985 hasta el 31 de junio de 2013, 16 casos de pancreatitis relacionados con la toma

de codeína, bien como monofármaco (31,2%, n=5) o en combinación con paracetamol a dosis fijas (68,8%, n=11). La edad media de los pacientes que desarrollaron pancreatitis fue de 55,6 años, con un rango entre 26 y 82 años siendo la proporción de hombres: mujeres de 1:1. 13 de las 15 PA fueron consideradas de gravedad. El desenlace de la pancreatitis fue proporcionado en 15 de los pacientes: el 86,7% (n=13) de las pancreatitis se resolvieron, un paciente se recuperó con secuelas, y en un caso el desenlace fue mortal.

La causalidad entre la exposición al un medicamento y la aparición de la RAM se determina mediante criterios de fuerza de la asociación: aparición del cuadro durante o después de la exposición al medicamento, la plausibilidad biológica de la reacción con respecto el mecanismo de acción del medicamento sospechoso, la resolución del cuadro tras la retirada del medicamento, la reaparición del cuadro tras nueva exposición y la ausencia de causas alternativas conocidas.

En el caso 1 la paciente experimentó dolor intenso en el epigastrio una hora después de la toma de Algidol®, se recuperó sin secuelas tras la suspensión y se descartaron otras posibles causas alternativas. En el caso 2 el paciente experimentó dolor en hipocostrio derecho intenso tras la toma de Codeisan®, se recuperó sin secuelas tras la retirada del medicamento, hubo una evidente reexposición positiva entre la toma de Codeisan® y la aparición de PA y se descartaron otras posibles causas alternativas. Por tanto, en ambos casos, la responsabilidad de la codeína en la aparición de la pancreatitis, puede establecerse como definitiva.

## CONCLUSIONES

- La pancreatitis aguda es una posible complicación inmediata de la toma codeína incluso a dosis bajas.
- La codeína debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción de la vía biliar o colecistectomizados.

## BIBLIOGRAFIA

1. Douros A, Bronder E, Andersohn F, Klimpel A, Thomae M, et al. Drug-induced acute pancreatitis: results from the hospital-based Berlin case-control surveillance study of 102 cases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(7):825-34
2. Nitsche CJ, Jamieson N, Lerch MM, Mayerle JV. Drug induced pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010; 24(2):143-55.
3. Hastier P, Demarquay JF, Maes B, Caroli-Bosc FX, Dumas R, et al. Acute pancreatitis induced by codeine-acetaminophen association: a case report with positive rechallenge. *Pancreas.* 1996; 13(3):324-6.
4. Hastier P, Longo F, Buckley M, Chichmanian RM, Delmont JP. Pancreatitis induced by codeine: a case report with positive rechallenges. *Gut* 1997; 41: 705-706.
5. Belhassen García M, Geijo Martínez F, Carpio Pérez A, Sánchez Martín F, Prieto Vicente V Pancreatitis due to acetaminophen-codeine. *An Med Interna.* 2006; 23(8):400-1.
6. Locher C, Lambare B, Fischer D, Labayle D. Acute pancreatitis induced by codeine-acetaminophen association: report of two cases. *Gastroenterol Clin Biol.* 2003; 27(1):124-5.
7. Hastier P, Buckley MJ, Peten EP, Demuth N, Dumas R, et al. A new source of drug-induced acute pancreatitis: codeine. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95(11):3295-8.
8. Torres D, Parrinello G, Trapanese C, Licata G. Sudden severe abdominal pain after a single low dose of paracetamol/codein in a cholecystectomized patient: learning from a case report. *Am J Ther.* 2010; 17(4):e133-4.
9. Barreto SG, Tiong L, Williams R. Drug-induced acute pancreatitis in a cohort of 328 patients. A single-centre experience from Australia. *JOP* 2011; 12 (6); 581-5.
10. Toouli G. Motor abnormalities of the sphincter of Oddi. *Ital J. Gastroenterol.* 1986; 18; 105-7.

## Notas de Seguridad.

### MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ACETATO DE CIPROTERONA EN COMBINACIÓN CON ETINILESTRADIOL. ACTUALIZACIÓN DE SUS CONDICIONES DE AUTORIZACIÓN.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha finalizado la revisión del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) de los medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol y su impacto en el balance beneficio-riesgo, que anunció la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en su Nota informativa MUH (FV) 07/2013.

La conclusión alcanzada por el PRAC es que estos medicamentos continúan manteniendo una relación beneficio-riesgo favorable cuando son utilizados para el tratamiento de mujeres que presentan acné andrógeno-dependiente de moderado a severo y/o hirsutismo. Estos medicamentos actúan como anticonceptivos hormonales.

Se recuerda a los profesionales sanitarios que estos medicamentos poseen acción anticonceptiva y aumentan el riesgo de TEV. Este riesgo es mayor durante el primer año de tratamiento y cuando se re-inicia el tratamiento tras una interrupción de más de un mes.

En base a los resultados de estudios epidemiológicos se estima que dicho riesgo es entre 1,5 y 2 veces superior al asociado a los anticonceptivos combinados orales que contienen levonorgestrel, mientras que podría ser similar al que presentan los que contienen desogestrel, gestodeno o drospirenona.

En términos de eficacia los datos disponibles avalan el uso de estos medicamentos para el tratamiento del acné andrógeno-dependiente de moderado a severo y/o hirsutismo. Sin embargo para el tratamiento de los trastornos cutáneos no andrógeno-dependientes y de la alopecia, los datos existentes hasta la fecha son limitados y no concluyentes.

**En base a las conclusiones del PRAC (tomadas en base al apoyo de todos sus miembros excepto la delegación francesa), la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:**

- Los medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol se encuentran indicados exclusivamente para el tratamiento de mujeres con hirsutismo y/o con acné andrógeno-dependiente moderado o severo y/o

hirsutismo, que no respondan al tratamiento tópico y la antibioterapia sistémica.

- Puesto que los medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol actúan como anticonceptivos hormonales, no deben administrarse junto con otros anticonceptivos hormonales ya que esto incrementaría el riesgo de TEV.

Estas nuevas condiciones de utilización se incluirán en las fichas técnicas de todos los medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol en las próximas semanas, una vez que se ratifique el acuerdo alcanzado en el PRAC por parte del Comité de Coordinación de Medicamentos de Uso Humano y eventualmente por la Comisión Europea. Asimismo, se adoptarán una serie de medidas adicionales encaminadas fundamentalmente a tratar de minimizar el riesgo del TEV, entre las que se incluyen la distribución de información dirigida tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes.

### RETIGABINA (▼TROBALT®): RESTRICCIÓN DE SU INDICACIÓN TRAS LA NOTIFICACIÓN DE CASOS DE PIGMENTACIÓN OCULAR Y CUTÁNEA.

La retigabina es un medicamento antiepiléptico que se encuentra disponible con el nombre de Trobalt®. Fue autorizada por primera vez en la Unión Europea en marzo de 2011 para el tratamiento adyuvante de las crisis parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes epilépticos mayores de 18 años de edad.

Recientemente se ha tenido conocimiento de una serie de casos de alteración en la coloración del tejido ocular (incluyendo la retina), piel, uñas y labios en pacientes que formaban parte de dos estudios de extensión (552 pacientes en total) y un programa para uso pasivo con retigabina. (50 pacientes).

Los cambios en la coloración a nivel cutáneo han consistido fundamentalmente en la aparición de una pigmentación azulada en labios y uñas (tanto de los pies como de las manos), aunque también se han producido varios casos de afectación más extensa a nivel facial y de miembros inferiores. Hasta la fecha se han identificado un total de 51 pacientes que han presentado pigmentaciones de este tipo.

Dichas alteraciones han tenido lugar generalmente en pacientes que se encontraban en tratamiento prolongado con retigabina (mediana de tiempo igual a 4,4 años, con un rango comprendido entre los 4 meses y los 6,9 años) y en aquellos a los que se les estaban administrando altas dosis del medicamento (900 mg/día o más). No



se ha encontrado una relación directa entre la aparición de estos cambios en la coloración de la piel y la edad o el género de los pacientes. Hasta la fecha no ha podido esclarecerse cual es el mecanismo por el cual la retigabina podría haber provocado este tipo de alteraciones.

Los cambios en la pigmentación del tejido ocular, entre los que se incluyen casos de afectación retiniana, se produjeron habitualmente en pacientes que presentaron concomitantemente alteraciones en la coloración de la piel, labios o uñas. De los 55 pacientes que han sido examinados hasta ahora, 15 presentaron pigmentación a nivel de la retina. La mayoría de estos casos ocurrieron tras 2 años de tratamiento.

Aproximadamente un tercio de estos 15 pacientes padecen alteración de la visión, si bien en todos ellos, excepto en uno es de carácter leve. En estos momentos se desconoce aún si estos cambios pigmentarios se encuentran directamente relacionados con las anomalías visuales de los pacientes o si las mismas ya estaban presentes antes del inicio del tratamiento con retigabina.

**En base a la evaluación realizada, la AEMPS establece las siguientes recomendaciones dirigidas a los profesionales sanitarios:**

- Retigabina pasa a estar indicada como tratamiento adyuvante de las crisis parciales resistentes, con o sin generalización secundaria, en pacientes epilépticos mayores de 18 años de edad, sólo cuando otros tratamientos hayan resultado inadecuados o no hayan sido tolerados por el paciente.
- Los pacientes que se encuentren actualmente en tratamiento con retigabina deberán ser examinados e informados acerca de los riesgos de pigmentación que podría suponer el tratamiento a largo plazo con este medicamento. Se aconseja realizar una reevaluación del balance beneficio riesgo del tratamiento caso a caso.
- Antes de comenzar un nuevo tratamiento con retigabina, deberá someterse a todos los pacientes a un examen oftalmológico completo con el objeto de establecer la situación basal de partida. Una vez iniciado el tratamiento, dicho examen se repetirá cada 6 meses mientras el paciente permanezca en tratamiento.
- Si se detectan cambios en la visión o aparece pigmentación retiniana, se deberá interrumpir la retigabina, a menos que no existan otras opciones de tratamiento para el paciente. Si es necesario continuar administrando el medicamento, el paciente deberá estar estrechamente vigilado.

**Asimismo la AEMPS establece las siguientes recomendaciones dirigidas a los pacientes:**

- Si se encuentra en tratamiento con retigabina (Tro-balt®), y nota alteraciones en la visión y/o aparece co-

loración azulada en la piel, los labios o las uñas póngase en contacto con su médico inmediatamente.

- No interrumpa por su cuenta y sin consultar previamente con su médico el tratamiento con retigabina (Tro-balt®), ello podría resultar peligroso y podría hacer que reapareciesen las crisis convulsivas.
- Si se encuentra en tratamiento con este medicamento, su médico le explicará que deberá someterse a exploraciones oftalmológicas periódicas.

(▼) Este medicamento esta sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a su uso. Más información en la web de la AEMPS:

[http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento\\_adicional.htm](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento_adicional.htm)

### **CILOSTAZOL (EKISTOL®, PLETAL®): CALIFICADO COMO MEDICAMENTO DE DIAGNÓSTICO HOSPITALARIO**

Cilostazol se encuentra comercializado en España desde el 1 de abril de 2009 bajo los nombres comerciales de Ekistol® y Pletal®.

La AEMPS ya informó previamente a través de sendas Notas Informativas, del inicio (nota informativa MUH (FV) 09/2011) y finalización (nota informativa MUH (FV), 08/2013) de la reevaluación del balance beneficio-riesgo de cilostazol en sus indicaciones autorizadas.

La AEMPS, con objeto de mantener actualizada la información sobre las condiciones de autorización de cilostazol, informa que en nuestro país, **Ekistol® y Pletal® acaban de ser calificados como medicamentos de Diagnóstico Hospitalario.**

**Se recuerdan los cambios en las condiciones de autorización, que quedarán reflejados próximamente en la ficha técnica y prospecto:**

- Indicaciones terapéuticas y dosificación:
  - Cilostazol sólo debe utilizarse para claudicación intermitente en aquellos pacientes en los que los cambios en el estilo de vida (abandono de hábito de fumar y programas de ejercicio físico) por si solos no hayan resultado efectivos.
  - Se debe evaluar el beneficio a los tres meses de instaurar el tratamiento, suspendiendo el mismo si no se observa un beneficio clínicamente relevante.
  - En determinados grupos de pacientes como es el caso de aquellos que también utilizan inhibidores potentes del CYP3A4 o CYP2C19 es aconsejable reducir la dosis de cilostazol a 50 mg dos veces al día.

- Contraindicaciones:
  - Cilostazol no debe utilizarse en pacientes con angina inestable o que hayan tenido infarto de miocardio o intervención coronaria en los últimos seis meses. Tampoco deberá emplearse en aquellos que presenten antecedentes de taquiarritmia severa ni en los que utilicen dos o más antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes
- Advertencias y precauciones de uso:
  - Debido a su mecanismo de acción, cilostazol puede producir reacciones adversas cardiovasculares (taquicardia, palpitaciones, taquiarritmia, hipotensión) y en pacientes de riesgo puede inducir angina de pecho, por lo que este tipo de pacientes debe ser estrechamente vigilados durante el tratamiento.

### TETRAZEPAM (MYOLASTAN®): SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

La AEMPS ha venido informando sobre la revisión del balance beneficio/riesgo de tetrazepam en Europa, tanto del inicio como de las conclusiones del PRAC (notas informativas MUH (FV) 4/2013 y MUH (FV) 10/2013 de la AEMPS).

Este comité recomendó la suspensión de comercialización de tetrazepam ya que se asocia a un riesgo de aparición de reacciones cutáneas, que ocasionalmente pueden ser graves. Adicionalmente, los datos relativos a la eficacia clínica no son lo suficientemente sólidos como para considerar favorable el balance beneficio-riesgo de tetrazepam, o que éste pudiera mantenerse favorable con medidas adicionales de minimización de riesgos.

Pendiente de una decisión final sobre este asunto, la AEMPS recomendó a los profesionales sanitarios no sobrepasar los 7 días de tratamiento, vigilar la posible aparición de reacciones cutáneas y revisar de forma no urgente los posibles tratamientos prolongados en pacientes que utilizan tetrazepam.

El pasado 29 de mayo se ha publicado la Decisión de la Comisión Europea en la que se ratifica la suspensión de la autorización de comercialización en Europa de los medicamentos que contienen tetrazepam. En consecuencia, la AEMPS va a proceder a la suspensión de la autorización de Myolastan®.

Teniendo en cuenta que los datos de consumo de este medicamento en España indican un uso elevado y en muchos casos prolongado, puede haber pacientes que estén utilizando el medicamento actualmente. Con objeto de que estos puedan consultar con su médico y, en caso necesario, se pueda retirar el medicamento adecuadamente, la fecha efectiva de la suspensión de comercialización será el próximo 1 de julio de 2013,

fecha a partir de la cual no se podrá prescribir ni dispensar Myolastan®.

### Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, la AEMPS informa a los profesionales sanitarios de lo siguiente:

- El próximo 1 de julio se suspenderá la comercialización de Myolastan® en España. A partir de esta fecha no se podrá prescribir ni dispensar.
- Recomendaciones para médicos prescriptores:
  - No deben iniciarse nuevos tratamientos con tetrazepam.
  - Se recomienda revisar los tratamientos en curso y en caso necesario sustituir tetrazepam por otra alternativa terapéutica.
- Recomendaciones para farmacéuticos:
  - La AEMPS recuerda que Myolastan® no se puede dispensar sin la correspondiente prescripción médica.
  - Informar a los pacientes que acudan a la oficina de farmacia por una dispensación de Myolastan® de su próxima suspensión de comercialización y de que deben acudir a su médico para valorar la necesidad de continuar el tratamiento con otra alternativa terapéutica.
  - Devolver las existencias disponibles en oficinas de farmacia y almacenes de distribución mediante los canales habituales a partir del próximo 1 de julio.

### Referencias

Decisión de ejecución de la Comisión de 29.5.2013 relativa a las autorizaciones de comercialización, en el marco del artículo 107 decies de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de los medicamentos para uso humano que contienen la sustancia activa «tetrazepam»

### CODEÍNA: RESTRICCIONES DE USO COMO ANALGÉSICO EN PEDIATRÍA

La codeína es un opioide que, entre otras indicaciones, se encuentra autorizado como analgésico, bien como monofármaco o en combinación con otros principios activos (por ejemplo paracetamol, ibuprofeno o ácido acetil salicílico).

El efecto farmacológico de la codeína se debe a su transformación en morfina a través de la enzima CYP2D6 del citocromo P450. Existen diferencias genéticas en cuanto a la expresión de esta enzima que determinan el grado de esta metabolización. Así las personas con deficiencia en la enzima CYP2D6 obtendrán un menor efecto analgésico mientras que aquellas que tengan más de dos copias del gen que

la codifica (metabolizadores ultra-rápidos) transformarán la codeína en morfina más rápidamente y por tanto tendrán más posibilidades de presentar reacciones adversas derivadas de la intoxicación por morfina.

El PRAC de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha revisado el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen codeína indicados para el tratamiento del dolor en la población pediátrica.

Esta revisión se ha llevado a cabo tras haberse conocido varios casos de niños que fallecieron o padecieron síntomas graves de intoxicación por morfina, después de administrárseles codeína como analgésico tras una intervención de amigdalectomía o adenoidectomía, con motivo de padecer síndrome de apnea obstructiva del sueño. Todos los niños que fallecieron resultaron ser metabolizadores ultra-rápidos o extensos de codeína.

Durante la revisión, se analizó toda la información disponible incluyendo los datos procedentes de ensayos clínicos, datos farmacocinéticos, de publicaciones científicas y los relativos a la experiencia poscomercialización.

Dicha revisión ha concluido que los niños menores de 12 años de edad presentan un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas tras la administración de codeína, y que estas reacciones pueden resultar muy graves en aquellos que son metabolizadores extensos o ultra-rápidos. El porcentaje de niños metabolizadores extensos o ultra-rápidos es variable dependiendo de su origen étnico y no existe ninguna prueba disponible en la práctica clínica que permita conocer el grado de actividad enzimática. Asimismo, el análisis de los datos puso de manifiesto que la eficacia de este medicamento para el tratamiento del dolor en población pediátrica es limitada y no es significativamente superior a la de otros analgésicos no opioides.

Dado que la conversión de codeína a morfina es impredecible, y debido a la variabilidad de la actividad de la enzima CYP2D6, el PRAC ha emitido una serie de recomendaciones para minimizar el riesgo de casos graves de intoxicación por morfina. Dichas recomendaciones se harán efectivas en los próximos meses in-

cluyéndose en la ficha técnica y prospecto de los medicamentos que contienen codeína para el tratamiento del dolor en niños.

Mientras tanto **la AEMPS considera necesario que los profesionales sanitarios sigan dichas recomendaciones:**

- La codeína se utilizará para el tratamiento del dolor agudo moderado en pacientes mayores de 12 años de edad cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el paracetamol o el ibuprofeno.
- El uso de codeína se contraindica en:
  - Pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía/adenoidectomía por síndrome de apnea obstructiva del sueño, debido al incremento de riesgo de presentar reacciones adversas graves.
  - Aquellos pacientes que se sabe son metabolizadores ultra-rápidos, debido a que presentan un riesgo extremadamente alto de sufrir una intoxicación por morfina.
  - Mujeres durante la lactancia, debido al riesgo que presentaría el niño de sufrir reacciones adversas graves en caso de que la madre fuese metabolizadora ultrarápida.
- La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas. La duración total del tratamiento deberá limitarse a 3 días. Se deberá informar a los pacientes o sus cuidadores para que consulten a su médico si al cabo de los tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor.
- No se recomienda el uso de codeína en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardíaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos.

En lo que respecta al uso de codeína como antitusígeno en niños, se va a proceder a revisar los datos disponibles y si éstos tienen un impacto en su relación beneficio-riesgo. Mientras esto no finalice, se recomienda aplicar las restricciones arriba indicadas.

El texto íntegro de las alertas de seguridad de medicamentos emitidas por la AEMPS está disponible en la página web: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/home.htm>

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente, a través de: <http://www.san.gva.es/web/dgfps/farmacovigilancia> y pudiéndose notificar también a través de la Web <https://www.notificaram.es>.

**Reacciones adversas que deben ser notificadas:**

**Todas las reacciones a medicamentos sujetos a seguimiento adicional**, identificados por el triángulo negro (▼).

**Para el resto de medicamentos:** *Reacciones graves*, (que ocasionen la muerte o pongan en peligro la vida, exijan hospitalización o prolongación, ocasionen discapacidad o invalidez significativa, constituyan una anomalía congénita o defecto de nacimiento y las que se consideren importantes desde el punto de vista médico) y *Reacciones no descritas* en la ficha técnica del medicamento.

**Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana.  
Servicio de Ordenación, Control y Vigilancia de Productos Farmacéuticos.**

**Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios**

C/ Micer Mascó 31-33, 46010 Valencia

Teléfonos: 96.192.83.42 / 96.192.87.88 / 96.192.83.34 / 96.192.87.84

FAX: 961928811

Correo electrónico: [farma\\_vig@gva.es](mailto:farma_vig@gva.es)

Notificación electrónica: <http://www.san.gva.es/val/prof/dgf/homedgf.html>

