

BOLETIN

DE LA
TARJETA
AMARILLA

Número doce. Mayo 1997. Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León

SUMARIO

1 Artículos

- 1.1. Seguridad de los nuevos macrólidos.
- 1.2. Terfenadina y arritmias.

2 Notas Informativas

- 2.1. Azitromicina (Zitromax®) y agresividad.
- 2.2. Carbamacepina (Tegretol®) y alopecia.
- 2.3. Dexketoprofeno (Enantyum®) y epistaxis.
- 2.4. Fluoxetina (Adofen®), clorazepato dipotásico (Tranxilium®) y mastopatía fibroquística.
- 2.5. Ofloxacino e insuficiencia renal aguda.
- 2.6. Paroxetina (Seroxat®) y retraso de la menstruación.

3 Comisión Nacional de Farmacovigilancia

- 3.1. Ticlopidina y reacciones adversas hematológicas.

ARTÍCULOS

Seguridad de los nuevos macrólidos

Los macrólidos son un grupo de antibióticos que desempeñan un importante papel en el tratamiento de distintas enfermedades infecciosas. Se emplearon por primera vez en 1952 con la introducción de la eritromicina, medicamento prototipo de esta clase. Actualmente suponen aproximadamente el 10-15% del total de los antibióticos orales existentes en el mercado. La aparición de macrólidos con indicaciones terapéuticas más amplias, así como el marcado aumento de su empleo, jus-

tifica la continua búsqueda de nuevos productos no sólo con una mayor biodisponibilidad sino también con una reducción de la incidencia de efectos adversos. Entre los nuevos macrólidos están la claritromicina, azitromicina, roxitromicina y diritromicina.¹

En este artículo se comparan la reacciones adversas causadas por la eritromicina con las registradas para los nuevos macrólidos. Se muestran las diferencias existentes entre los resultados procedentes de la bibliografía (tabla 1), y los extraídos de la base de datos de reacciones adversas FEDRA (tabla 2, y figura 1).

TABLA 1

Frecuencia de reacciones adversas a macrólidos en la literatura²

Medicamento (Nº de pacientes)	Reacciones adversas (%)				Exigieron interrupción del tratamiento (%)
	Gastrointestinal	SNC	Piel	Total	
Eritromicina (112)	5.0-30.0	4.0	1.0	33.0	18.7
Claritromicina (4291; a:96)	7.0(a)	2.0(a)	0.0(a)	19.6	3.5
Roxitromicina (2917)	3.3	0.4	0.7	4.1	0.9
Azitromicina (3995)	9.6	1.3	0.6	12.0	0.7
Diritromicina (2825; b: 4296)	5.6(b)	4.5(b)	0.4(b)	33.1	3.1

Para explicar algunas de estas reacciones adversas es interesante el conocimiento de la estructura de estos macrólidos. Podemos agruparlos en derivados con un anillo lactona formado por 14 átomos: eritromicina, claritromicina, roxitromicina y diritromicina; derivados con un anillo lactona formado por 16 átomos: josamicina y espiramicina, entre los más antiguos, y midecamicina entre los más recientes; finalmente, la azitromicina es un macrólido con un anillo lactona formado por 15 átomos¹. Las reacciones gastrointestinales representan la alteración más frecuente de estos fármacos. Los macrólidos actúan como agonistas sobre los receptores de la motilina y, en consecuencia, estimulan la motilidad del aparato digestivo³. La estructura molecular presente en los del primer grupo y en la azitromicina determina sus efectos estimulantes de la motilidad; mientras que los del segundo grupo no presentan con tanta intensidad efectos estimulantes sobre el intestino¹.

Las náuseas y los vómitos asociados con dolor intestinal y ocasionalmente diarrea pueden ser leves y transitorios o, en un pequeño porcentaje de pacientes, llegar a ser lo suficientemente graves como para tener que suspender el tratamiento. La proporción de estos efectos adversos varía entre los diferentes antibióticos. En general, los nuevos macrólidos como la roxitromicina, claritromicina y azitromicina son mejor tolerados y causan menos efectos adversos de este tipo que la eritromicina².

La toxicidad de los macrólidos a nivel hepático parece estar relacionada con la producción de nitrosoalcanos resultantes de su metabolismo. Tal es el caso de la hepatitis colestásica, típicamente asociada al uso de la eritromicina^{2,4}. Los nuevos macrólidos no están totalmente exentos de este riesgo. Posiblemente el grado de alteración hepática es menor tanto en cantidad como en calidad que el producido por la eritromicina. Principalmente se han detectado aumentos en los valores de las pruebas que miden la función hepática (ALT, AST, fosfatasa alcalina)⁴. Estas alte-

raciones son transitorias y asintomáticas y se normalizan tras completar la terapia. No obstante también se han publicado casos aislados de hepatitis y hepatitis colestásica asociadas al uso de roxitromicina y claritromicina⁵.

El sistema nervioso central se ve afectado tanto por la eritromicina como por los nuevos macrólidos. Los síntomas más frecuentes son el dolor de cabeza y la fatiga y, en algunos casos se incluye el vértigo. La diritromicina es el macrólido que presenta una mayor incidencia de reacciones adversas a este nivel. Con la eritromicina además pueden aparecer complicaciones de tipo psiquiátrico tales como confusión, paranoia, alucinaciones visuales, aprensión, pérdida de control y otras². Para la claritromicina también están descritas alteraciones neurológicas⁵ y se ha publicado un caso de alucinaciones visuales⁶.

A nivel de piel y anejos, destaca el aumento de reacciones adversas provocadas por la roxitromicina (figura 1) que, no obstante, no se corresponde con la información recogida en la literatura (tabla 3) según la cual erupción, prurito y urticaria se consideran raras. La eritromicina, por su parte, sí que ocasiona alteraciones en la piel como consecuencia de reacciones de hipersensibilidad².

La eritromicina produce ototoxicidad tras la administración de dosis altas por vía parenteral. Últimamente se han registrado varios casos de esta reacción tras el empleo de la azitromicina⁵. Otros casos, si bien aislados, de distintas reacciones adversas aparecidas con los nuevos macrólidos son: alteraciones del gusto y colitis pseudomembranosa, para claritromicina, conjuntivitis y disuria, para diritromicina; pancreatitis aguda y exantema pustuloso agudo para roxitromicina⁵.

TABLA 2

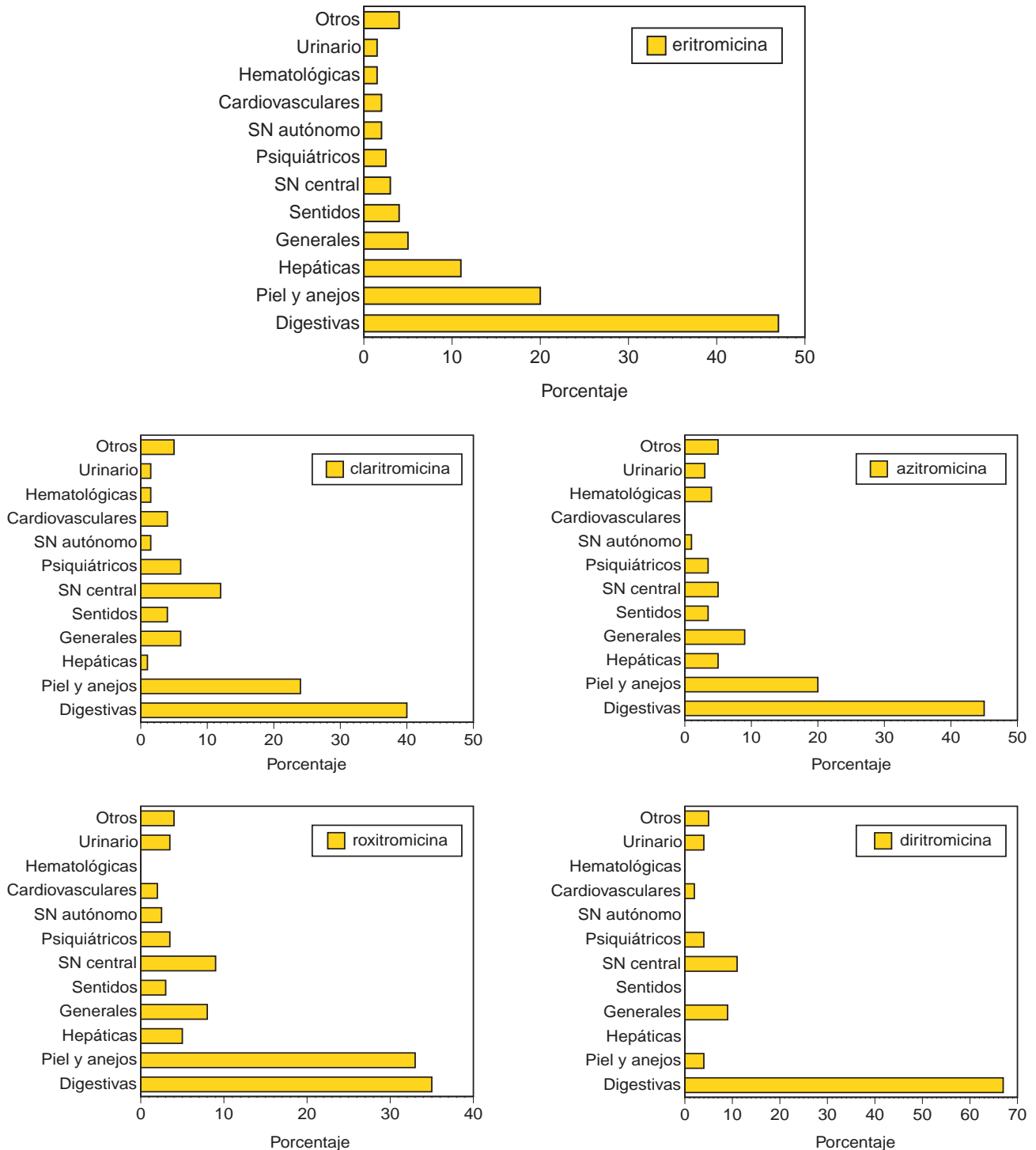
Distribución por gravedad de las notificaciones a macrólidos contenidas en FEDRA

Medicamento	Leve (%)	Moderada (%)	Grave (%)	Mortal (%)
Eritromicina	77.5	20.2	1.9	0.4
Claritromicina	88.3	10.2	1.0	0.5
Roxitromicina	83.6	15.6	0.8	0.0
Azitromicina	75.3	22.2	2.5	0.0
Diritromicina	87.9	12.1	0.0	0.0

Número de tarjetas amarillas: eritromicina, 481; claritromicina, 196; roxitromicina, 81; azitromicina, 128; diritromicina, 33.

FIGURA 1

Distribución por órganos y sistemas de las reacciones adversas a macrólidos en FEDRA



Número de reacciones adversas: eritromicina, 895; claritromicina, 334; azitromicina, 137; roxitromicina, 211; diritromicina, 62.

De todo lo visto se deduce que a pesar de las ventajas iniciales que puedan presentar los nuevos macrólidos, su perfil de toxicidad no difiere mucho del de la eritromina, mejorándose en algunos aspectos (nivel hepático), y resultando peor en otros (sistema nervioso central y periférico). Por tanto habrá que utilizarlos con reservas sin olvidar el potencial de reacciones adversas que pueden desencadenar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Periti P, Mazzei T, Mini E and Novelli A. Adverse effects of macrolide antibacterials. Drug safety 1993; 9: 346-64.
2. Ruef C, Blaser J, Maurer P, Keller H and Follath F. Miscellaneous antibiotics. En: Dukes MNG, ed. Meyler's side effects of drugs. Amsterdam: Elsevier Science, 1996: 734-44.

3. Peeters T. Erythromycin and other macrolides as prokinetic agents. *Gastroenterology* 1993; 105: 1886.

4. Esteban A, Molina MJ, Soto C, Hernández G. ¿Los nuevos macrólidos son hepatotóxicos? *Rev Clin Esp* 1993; 192: 352-3.

5. S Khoo and T Walley. Miscellaneous antibacterial drugs. En: Aronson and CJ van Boxtel, eds. *Side effects of drugs*. Amsterdam. Elsevier Science, 1995: 246-8.

6. Steinman MA, Steinman TI. Clarithromycin-associated visual hallucinations in a patient with chronic renal failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 143-6.

Terfenadina y arritmias

La terfenadina es un antagonista de los receptores de histamina H_1 . Tradicionalmente se ha clasificado a los antihistamínicos H_1 según su estructura química, pero con la aparición de los nuevos compuestos piperidínicos (terfenadina, loratadina, astemizol...) y otros (cinarizina, clemastina...), difícilmente incluibles en dicha clasificación, se les ha agrupado, de una manera más general, en antihistamínicos de primera y de segunda generación.

La falta de selectividad por los receptores H_1 que presentan los antihistamínicos de primera generación (difenhidramina, hidroxizina, clorfeniramina...) hace que éstos inhiban también receptores colinérgicos, periféricos y centrales; así como receptores serotoninérgicos y otros. Esta falta de selectividad, unida a su facilidad para atravesar la barrera hematoencefálica, provoca la aparición de una gran variedad de reacciones adversas¹, además de potenciar los efectos del alcohol y de otras sustancias psicótropas como el diazepam². Los efectos adversos más frecuentes son los que afectan al sistema nervioso central produciendo depresión o estimulación (somnia, debilidad, convulsiones, nerviosismo, irritabilidad, insomnio...), reacciones psiquiátricas (depresión, ansiedad...), bloqueo colinérgico (visión borrosa, dilatación de pupilas, sequedad de boca, retención urinaria...)¹ y otros efectos sobre el aparato digestivo (náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea...)³.

El avance que supuso la aparición de los antihistamínicos de segunda generación (terfenadina, astemizol, loratadina...) se de-

bió a su mayor selectividad por los receptores H_1 y al hecho de que apenas atraviesan la barrera hematoencefálica, con lo que producen menos efectos adversos a nivel central¹, principalmente somnolencia, y son mejor tolerados, además de no potenciar los efectos del alcohol y otras sustancias químicas². Tienen poca o ninguna afinidad por los receptores colinérgicos, por lo que no causan sequedad de boca ni otros efectos anticolinérgicos, tampoco producen bloqueo α -adrenérgico, no tienen efectos anestésicos a nivel local y es poco probable que provoquen hipotensión. No se observan efectos adversos en el tracto gastrointestinal y la mayoría de ellos no tienen actividad antiserotonérgica y no estimulan el apetito ni producen aumento de peso (aunque se han descrito estos efectos en tratamientos con astemizol)².

Retirada de la terfenadina en Estados Unidos

Recientemente, la F.D.A. (*Food and Drug Administration*), órgano que regula la oferta de medicamentos en Estados Unidos, ha retirado su aprobación para todos los productos que contengan terfenadina, alegando que en los últimos años su uso, así como el del astemizol, se ha asociado a la aparición de casos graves de arritmias cardíacas por interacción con otros fármacos o en pacientes con alteraciones hepáticas⁴.

La terfenadina fue el primero de los antihistamínicos de segunda generación que se obtuvo en los años ochenta¹, siendo aprobado por la F.D.A. en 1985 para el tratamiento sintomático de la rinitis alérgica sin causar somnolencia⁴. Es altamente selectivo y no atraviesa la barrera hematoencefálica a dosis terapéuticas, por lo que no produce la mayoría de los efectos adversos descritos para los antihistamínicos de primera generación³. Como el resto de los antagonistas H_1 , presenta buena absorción oral y un efecto del primer paso importante³: casi el 99% de la terfenadina es metabolizada en el hígado por el sistema enzimático del citocromo P_{450} , originando un metabolito activo, la fexofenadina, que tiene una fase de distribución de 2 a 4 horas y una fase de eliminación de 17 horas¹. Se ha visto, que el uso de la terfenadina junto a fármacos inhibidores del metabolismo hepático a nivel del sistema enzimático P_{450} puede aumentar su toxicidad; al inhibir este sistema enzimático la terfenadina no se metaboliza, llegándose a encontrar a altas dosis en el torrente circulatorio², aumentando su vida media, la duración de su acción y sus efectos secundarios¹.

TABLA I

Factores de riesgo para los efectos adversos de terfenadina y astemizol¹

Interacciones farmacológicas que afectan al metabolismo hepático por el citocromo P_{450}
Antifúngicos imidazólicos (ketoconazol, itraconazol)
Antibióticos macrólidos (eritromicina, claritromicina)
Cimetidina
Flavonoides naturales (zumo de pomelo)
Sobredosis
Anomalía cardíaca subyacente
Intervalo QT prolongado
Isquemia cardíaca
Fallo cardíaco congestivo
Tratamiento previo con antiarrítmicos (quinidina)
Anomalías metabólicas
Hipopotasemia
Hipomagnesemia
Anorexia, dietas proteicas líquidas.
Insuficiencia hepática, cirrosis
Alteraciones metabólicas en ancianos

Desde la introducción en terapéutica de la terfenadina y el astemizol, se han ido recogiendo notificaciones de arritmias ventriculares⁴ potencialmente fatales asociadas a dosis altas de terfenadina, o bien debidas a interacciones de este fármaco con inhibidores del metabolismo hepático como el ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina...; también se han descrito en pacientes con deficiencias o enfermedades hepáticas y otros factores de riesgo (Tabla 1)¹. Estas reacciones adversas consisten, principalmente, en la prolongación del intervalo QT que en algunos casos desemboca en *torsade de pointes* (*torsión de puntas*), una taquiarritmia ventricular, caracterizada por un vector QRS que cambia continuamente, que se puede encontrar en pacientes con QT largo de carácter congénito o relacionada con el uso de ciertos fármacos (quinidina, amitriptilina, litio, eritromicina...) y que puede resultar fatal⁵. La sintomatología clínica asociada a este síndrome incluye mareos, latidos irregulares o palpitaciones, síncope y posible muerte súbita¹. En 1992, un estudio (*Harvard Community Health Plan*) sobre arritmias ventriculares y prolongación del intervalo QT_c, que comparaba la terfenadina con otros antihistamínicos, concluyó que la frecuencia de prolongación del intervalo QT_c por encima de 440 milisegundos era muy similar en los pacientes tratados con terfenadina respecto a los tratados con otros antihistamínicos; el riesgo aumentaba en los pacientes tratados simultáneamente con antihistamínicos y eritromicina, existiendo la tendencia a un mayor riesgo en esta asociación con la terfenadina².

Desde que la F.D.A. identificó el riesgo cardíaco de la terfenadina, realizó, junto al laboratorio comercializador, varias campañas de información a médicos, responsables de la salud y pacientes sobre los peligros y las interacciones que presentaba este principio activo. Las campañas incluían avisos de la F.D.A., cambios en las etiquetas y cartas a los médicos («*Dear Doctor*»). A pesar de la reducción, gracias a estas campañas, del uso asociado de la terfenadina a otros fármacos, no parecen haber desaparecido las reacciones adversas ya citadas⁴.

Hasta ahora, la F.D.A. ha considerado que los beneficios de la terfenadina compensaban los riesgos derivados de los posibles errores en su utilización⁴, ya que, teniendo en cuenta la cantidad de pacientes tratados con ella, las reacciones adversas que potencialmente amenazan la vida de dichos pacientes son bastante raras¹. En un estudio de 1,1 millón de exposiciones a terfenadina, entre 596.000 pacientes de Medicaid, hubo un 1,6 por 10.000 pacientes expuestos que presentaron casos de arritmia ventricular^{1,2}. Tras la reciente autorización (Julio 1996) concedida a la fexofenadina para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional sin producir somnolencia⁶, el criterio de la F.D.A., respecto al binomio beneficio-riesgo de la terfenadina, ha cambiado: puesto que la fexofenadina parece no presentar los efectos adversos de la terfenadina, manteniendo su misma actividad antihistamínica, no sería necesaria la permanencia de esta última en el mercado⁴.

TABLA 2

Tasas de incidencia notificada de reacciones adversas con antihistamínicos de segunda generación

Principio activo	Consumo (mg) ¹	Años	Cualquier tipo de reacción adversa			Trastornos del ritmo		
			Casos	Incidencia por 1.000.000 de DDDs	I.C. 95%	Casos	Incidencia por 1.000.000 de DDDs	I.C. 95%
terfenadina	8.886.194.520	86-95	61	0,82	(0,63; 1,06)	4	0,05	(0,01; 0,14)
astemizol	1.659.667.900	86-95	55	0,33	(0,25; 0,47)	2	0,01	(0,001; 0,04)
azelastina	5.336.570	93-95	7	5,25	(2,11; 10,81)	-	-	-
cetirizina	901.093.600	90-95	38	0,42	(0,30; 0,58)	1	0,01	(0,0003; 0,06)
ebastina	834.032.400	86-95	36	0,43	(0,30; 0,60)	3	0,04	(0,007; 0,11)
loratadina	1.115.611.760	90-95	78	0,70	(0,55 ; 0,87)	3	0,03	(0,006; 0,08)

¹ Base de datos ECOM. Ministerio de Sanidad.

Sistema Español de Farmacovigilancia

Según los datos de consumo del Ministerio de Sanidad desde la comercialización de cada antihistamínico de segunda generación hasta finales de 1996, la terfenadina es la más utilizada de estas sustancias en nuestro país. Se han revisado las notificaciones de reacciones adversas para los antihistamínicos de segunda generación recogidas en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (Tabla 2). La incidencia notificada de reacciones adversas de cualquier tipo es bastante baja para estas sustancias, exceptuando a la azelastina que, entre las analizadas, es la única utilizada por vía tópica. Hay pocas notificaciones que se refieren a trastornos del ritmo cardíaco, aunque la incidencia es algo mayor, no obstante, para la terfenadina que para el resto, si bien a tenor de los intervalos de confianza no parece haber diferencias entre ellas. De las cuatro notificaciones para terfenadina, una recoge un caso de *torsade de pointes*, el resto incluye una arritmia sin especificar, palpitaciones y mareo, y una taquicardia con parestesia. En las notificaciones de las otras sustancias predominan las taquicardias y las extrasístoles; ésto coincide con los datos de la literatura que atribuyen a los an-

ti-histamínicos clásicos la aparición de taquicardias e hipertensión⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Du Buske LM. Clinical comparison of histamine H₁-receptor antagonist drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 307-18.
2. Simons FER. H₁-receptor antagonists: comparative tolerability and safety. *Drug Safety* 1994; 10: 350-80.
3. Pazos A, Flórez J. Mediadores celulares I: histamina y 5-hidroxitriptamina. En: Flórez J, editor. *Farmacología humana*. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1992: 269-88.
4. Cruzan SM. FDA proposes to withdraw Seldane approval. *Fishers Lane Rockville (MD): Food and Drug Administration, US Department of Health and Human Services*; 1997 Ene.
5. Faber TS, Zehender M, Just H. Drug-induced torsade de pointes: incidence, management and prevention. *Drug Safety* 1994; 11: 463-76.
6. Fexofenadine approval for allergy relief. *American Family Physician* 1996; 54:2119.

Azitromicina (Zitromax®) y agresividad

La azitromicina es un antibiótico de los llamados nuevos macrólidos, con acción bacteriostática. Es menos activo que los demás macrólidos frente a Grampositivos y tiene mayor actividad frente a «H. influenzae». La azitromicina tiene una biodisponibilidad oral del 35-40%. Alcanza niveles máximos en sangre a las 2-3 horas de su administración. Los alimentos reducen la absorción oral a la mitad. Tiene una vida media de eliminación de 60 horas. Se administra en una sola toma al día por vía oral, como la diritromicina, lo que les diferencia del resto de los macrólidos.

Las reacciones adversas gastrointestinales, dolor abdominal, flatulencia, diarrea, náuseas y vómitos, son las que se describen con más frecuencia; ocurren en el 15 al 20% de los pacientes tratados con eritromicina y en el 5% de los tratados con los nuevos macrólidos como roxitromicina, claritromicina, azitromicina y diritromicina. Entre los efectos adversos conocidos para los macrólidos están: las reacciones de tipo alérgico, hepatitis, pérdida de audición y acúfenos. Se han descrito reacciones adversas psiquiátricas para la eritromicina del tipo nerviosismo, confusión, paranoia, alucinaciones visuales, miedo, pérdida de control y pesadillas.

A nuestro Centro se ha comunicado una sospecha de reacción adversa consistente en un cuadro de agresividad asociada al tratamiento con azitromicina:

Niño de 3 años de edad y 11 Kg de peso, tratado con Zitromax®, solución, 120 mg/día, por vía oral, desde el 1/1/1996 al 4/1/1996, por adenoiditis. El día 2/1/1996 presentó nerviosismo, inquietud motora y agresividad que desapareció el día 6/1/1996. El niño presentó los mismos síntomas en otra ocasión en que se le administró Zitromax®.

La azitromicina es un nuevo macrólido que debido a su dosificación, una toma al día, hace más fácil el cumplimiento de la prescripción terapéutica. Por su reciente comercialización, los efectos adversos no son del todo conocidos. El caso que presentamos puede resultar alarmante, y conviene hacer el diagnóstico diferencial considerando la posibilidad de esta medicación. La existencia de una secuencia temporal y la desaparición de la reacción al retirar el medicamento, sin que haya otra causa que pueda explicarla, nos hace sospechar de la azitromicina como posible causa de la reacción adversa.

Carbamazepina (Tegretol®) y alopecia

La carbamazepina es un medicamento químicamente relacionado con los antidepresivos tricíclicos. Entre sus acciones destaca la inhibición de la propagación del impulso nervioso desde el foco epiléptico, además de actuar como relajante muscular, analgésico y anestésico local. Desde la década de los 60 se emplea para el tratamiento de la neuralgia del trigémino. Fue aprobado en los EE.UU. en 1974 como agente antiepiléptico. En la actualidad se considera como fármaco de primera línea en el tratamiento de todos los tipos de epilepsia, excepto en las crisis de ausencia; y también se utiliza como fármaco antimaníaco.

Las reacciones adversas de tipo dermatológico descritas con la carbamazepina incluyen eritema, urticaria, dermatitis exfoliativa, fotosensibilidad y en menos ocasiones eritema multiforme.

En nuestro Centro se ha recibido la comunicación de un caso de alopecia asociado al tratamiento con carbamazepina:

Hombre de 41 años de edad y 75 kg de peso, tratado con Tegretol® 1.200 mg/día, por vía oral, desde el 10/3/1988 hasta el 21/3/1996, por un trastorno de la personalidad. Se le diagnosticó una alopecia areata, el 15/1/1996, tras descartar otras posibles patologías como micosis. Las pruebas complementarias realizadas, analítica, hormonas, y serología para anticuerpos específicos fueron normales. La alopecia fue mejorando después de la supresión del fármaco.

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia hay recogidos tres casos de alopecia para carbamazepina.

Existen diferentes mecanismos de acción que explican la alopecia inducida por fármacos. Uno sería la inhibición de la actividad mitótica de la fase de crecimiento del pelo (fase anagén). En este caso, la caída del pelo aparece a las pocas semanas de haber actuado el fármaco. Otro, la producción de una involución prematura del folículo que pasa a estado residual (fase telogén), en el que no se produce ningún crecimiento del pelo. Cuando se reinicia la fase de anagén al cabo de unas 8 semanas, estos cabellos en reposo son empujados por los nuevos y caen, produciéndose un aclaramiento difuso del cabello (efluvio telogén). Y por último, mecanismos de tipo inmunológico que dañan directamente el folículo piloso. Las alopecias inducidas por fármacos tienen en común que revierten tras la supresión del medicamento.

Dexketoprofeno (Enantyum®) y epistaxis

El dexketoprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo del grupo de los ácidos arilpropiónicos, como el ibuprofeno. Actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas y otros prostanoides mediante la inhibición competitiva y reversible de la ciclooxigenasa. Se utiliza principalmente para el tratamiento del dolor asociado a los procesos inflamatorios. Es un fármaco introducido en el mercado español en 1996.

Entre los efectos adversos más frecuentes descritos para el dexketoprofeno se encuentran: dispepsia, flatulencia, estreñimiento, cefalea y excitación. Otras reacciones adversas descritas son trombocitopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica y anemia aplásica. Hemorragia gastrointestinal, melenas y úlcera gástrica también se han descrito para el dexketoprofeno.

Nuestro Centro ha recibido una notificación de un caso de epistaxis asociado al dexketoprofeno:

Hombre de 30 años de edad y 75 kg de peso, tratado con Enantyum®, 12,5 mg cada 6h, por vía oral, desde el día 20/8/1996 al 23/8/1996, y con Myolastan® (tetraxepam), 100 mg/día, por vía oral, desde el 20/8/1996 y continua con el tratamiento, por una lumbalgia. A los dos días de iniciado el tratamiento le aparece una epistaxis desapareciendo al día siguiente tras la supresión de del dexketoprofeno.

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia hay un caso de hemorragia gastrointestinal y un caso de trombocitopenia de 37 reacciones adversas comunicadas para el dexketoprofeno.

Los derivados del ácido propiónico son inhibidores efectivos de la ciclooxigenasa, responsable de la biosíntesis de las prostaglandinas, aunque hay una variación considerable en su potencia. Por ejemplo, el naproxeno es cerca de 20 veces más potente que la aspirina, mientras que el ibuprofeno, el fenoprofeno y la aspirina tienen una acción bastante parecida en este sentido. Todos estos agentes alteran la función plaquetaria y prolongan el tiempo de sangría.

Fluoxetina (Adofén®), clorazepato dipotásico (Tranxilium®) y mastopatía fibroquística

La fluoxetina es un fármaco antidepresivo, inhibidor altamente selectivo de la recaptación de serotonina (IRS) en la membrana neuronal presináptica. El clorazepato dipotásico es un ansiolítico benzodiazepínico de acción prolongada. Incrementa la actividad del ácido gamma-aminobutírico. Presenta las mismas indicaciones y perfil de efectos adversos que el diazepam.

A nuestro Centro se ha notificado un caso de empeoramiento de una mastopatía fibroquística que se sospecha puede haber sido producida por fluoxetina y clorazepato dipotásico:

Mujer de 39 años de edad, tratada con Adofén® 20 mg/día, por vía oral, aproximadamente durante un mes, en noviembre de 1995 y con Tranxilium® 10 mg/día, por vía oral, durante el mismo periodo, por una depresión. La mujer padecía una mastopatía fibroquística desde que dio a luz su segundo hijo. Al comenzar con este tratamiento la paciente refiere que «le salieron muchos bultos en ambos pechos, más en uno que en otro, muy rápido». Al retirar la medicación los bultos disminuyeron en tamaño y número.

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia aparece recogido un caso de fibroadenosis de mama en una mujer de 39 años de edad que estaba tomando fluoxetina y un caso de mastodinia en una paciente de 28 años de edad tratada con Adofén® y Orfidal® (lorazepam).

Se ha comunicado que la exposición a antidepresivos como fluoxetina o amitriptilina acelera el crecimiento tumoral en ratones. Se han descrito casos aislados de mastodinia y enfermedad fibroquística de mama; así como, ginecomastia, galactorrea e hiperprolactinemia. Aunque no se ha establecido una relación de causalidad para estos efectos, la serotonina ha sido relacionada con la liberación de prolactina. Para las benzodiazepinas se han descrito casos aislados de ginecomastia y galactorrea. Así mismo, se han observado efectos tumorales en animales.

Ofloxacinó e insuficiencia renal aguda

El ofloxacinó es un antimicrobiano sintético de acción bactericida perteneciente al grupo de las fluoroquinolonas. Inhibe la enzima bacteriana ADN-girasa, con lo que bloquea el proceso de replicación del ADN bacteriano. Actúa sobre las bacterias gramnegativas aerobias, incluyendo enterobacterias, «Haemophilus» y «Pseudomonas». Así mismo es activo frente a las bacterias grampositivas, «Chlamydia», «Mycoplasma» y «Mycobacterium».

Los efectos adversos descritos con más frecuencia para las fluoroquinolonas son náuseas, diarrea, vómitos, mareos, cefalea, insomnio y erupciones exantemáticas. Entre los efectos adversos de las fluoroquinolonas que afectan al riñón, están descritos casos aislados de insuficiencia renal aguda debido a nefritis intersticial con ciprofloxacino, norfloxacino y ofloxacinó.

A nuestro Centro se ha notificado un caso de fracaso renal agudo sospechoso de haber sido producido por ofloxacinó:

Mujer de 78 años de edad y 85 kg de peso, tratada con ofloxacinó 400 mg/día, por vía oral, desde el 15/3/1995 hasta el 20/3/1995, por una infección respiratoria. La paciente estaba también en tratamiento con Capoten® 25 mg/día, Seguril® cada 24h, Masdil® cada 8h y Adiro® 200 mg, desde enero de 1995 hasta el 21/3/1995, por insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión arterial e infarto agudo de miocardio y con Nitroderm TTS®10 mg/día, desde enero de 1995 y continuó con el tratamiento. El día 20/3/95 presentó un fracaso renal agudo que requirió ingreso hospitalario y tratamiento con 8 sesiones de hemodiálisis. Comienza a tener diuresis eficaz el 10/4/95. Fallece el día 19/4/95 por infarto de miocardio.

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia hay recogidos 3 casos de insuficiencia renal aguda, 1 de anuria y 1 de oliguria producidos por ciprofloxacino.

La administración crónica de dosis altas de fluoroquinolonas en animales puede producir lesión tubular renal. En humanos es raro que aparezca este efecto. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el ofloxacinó es la única fluoroquinolona que se elimina exclusivamente por vía renal. La función renal de los ancianos disminuye junto con el flujo sanguíneo renal, de modo que a los 65 años de edad existe una reducción de la tasa de filtración glomerular del orden del 30%, con respecto a los valores registrados en los adultos jóvenes. Los ancianos, en muchas ocasiones, están sometidos a una medicación múltiple con lo que la probabilidad de efectos adversos aumenta.

Paroxetina (Seroxat®) y retraso de la menstruación

La paroxetina es un fármaco antidepresivo, inhibidor de la recaptación de serotonina (IRS) análogo de la fluoxetina, que actúa facilitando de forma selectiva la neurotransmisión serotoninérgica mediante la inhibición de su recaptación sináptica. Se utiliza como agente antidepresivo tanto en la depresión endógena como reactiva, asociada o no a estados de ansiedad.

Los efectos adversos que aparecen descritos con más frecuencia para los IRS son los trastornos gastrointestinales, náuseas, diarrea y constipación, con una incidencia del 6 al 37%; los del Sistema Nervioso Central, insomnio, somnolencia, temblor, mareos y dolor de cabeza (11-26%) y Sistema Nervioso Autónomo, sequedad de boca y sudoración (9-30%). En la literatura aparece descrita la amenorrea, galactorrea e hiperprolactinemia en una paciente tratada con fluvoxamina y galactorrea en otra tratada con sertralina.

Se ha notificado a nuestro Centro un caso de retraso de la menstruación para la paroxetina, que presentamos a continuación:

Mujer de 33 años de edad y 48 kg de peso, tratada con Seroxat® 10 mg/24h, por vía oral, desde el día 1/5/96 al 1/7/96, por una depresión. EL 2/7/96 se aumentó la dosis a 20 mg tres días a la semana y 10 mg dos días a la semana. Coincidiendo con el aumento de la dosis aparece un retraso de la menstruación de 20 días. La paciente refiere tener ciclos regulares.

El mecanismo de acción implicado en este trastorno parece ser un aumento en los niveles de prolactina debidos al estímulo serotoninérgico. Los niveles de prolactina pueden estar alterados durante el tratamiento con los antidepresivos tricíclicos. Es más probable que aparezcan galactorrea y amenorrea con clomipramina y amoxapina y cuando hay otros factores que pueden estimular la secreción de prolactina, como el estrés o el tratamiento electroconvulsivo.

Ticlopidina y reacciones adversas hematológicas

(Hoja Informativa N.º IX de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia)

La Comisión Nacional de Farmacovigilancia ha tratado en sus reuniones de marzo y julio de 1996 la relación beneficio-riesgo de la ticlopidina, un antiagregante plaquetario cuya indicación principal es la prevención secundaria del accidente cerebrovascular (ACV) y el accidente isquémico transitorio (AIT). El motivo por el que se trató esta cuestión fue la detección a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de un número creciente de notificaciones de sospechas de casos de agranulocitosis y anemia aplásica relacionados con la ticlopidina.

La Comisión ha revisado la casuística reunida por el Sistema Español de Farmacovigilancia, así como las publicaciones relativas a la eficacia, seguridad y utilización en la práctica de la ticlopidina. Asimismo ha comparado el perfil beneficio/riesgo de la ticlopidina con el ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis de hasta 300mg/día, que es el antiagregante plaquetario de referencia. Las conclusiones fueron:

La ticlopidina da lugar a una elevada incidencia de reacciones hematológicas graves como agranulocitosis (0,8% de los pacientes tratados), anemia aplásica (al menos 1/25.000 pacientes) y púrpura trombocitopénica trombótica. Estas reacciones adversas ocurren mayoritariamente durante los primeros tres meses de tratamiento y su letalidad, según los datos de las notificaciones recibidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia, es de 3% para agranulocitosis y del 33% para la anemia aplásica.

Los resultados del principal ensayo clínico comparativo entre la ticlopidina y ácido acetilsalicílico en la prevención de accidentes vasculares cerebrales (Ticlopidin Aspirin Stroke Study) con tres años de seguimiento, sugieren un efecto de la ticlopidina en la prevención del ictus ligeramente superior al

de AAS, aunque no hubo diferencias en la mortalidad con ambos fármacos. Un 62,3% de los pacientes tratados con la ticlopidina y un 53,2% de los tratados con AAS presentaron algún efecto indeseable. En los ensayos clínicos realizados en la misma indicación (prevención secundaria del ictus tras un ACV), el ácido acetilsalicílico a dosis bajas ha dado lugar a una incidencia de hemorragia gastrointestinal superior al placebo, entre 0,3 y 0,8%, durante más de dos años de tratamiento. Los estudios observacionales ofrecen resultados consistentes con estas cifras. La Comisión considera que, a la luz de estos datos, la relación beneficio-riesgo es más favorable para el ácido acetilsalicílico a dosis bajas.

En España, un tercio de las prescripciones de la ticlopidina son para indicaciones no autorizadas para este fármaco, sobre todo para la prevención de la cardiopatía isquémica. La ticlopidina no ha mostrado eficacia clínica en esta indicación. A esto hay que añadir que los datos disponibles indican que no se cumple la recomendación de realizar recuentos hematológicos quincenales durante los tres primeros meses de tratamiento. Estas pruebas pueden ayudar a detectar las reacciones adversas hematológicas graves (agranulocitosis, anemia aplásica y púrpura trombocitopénica trombótica) asociadas con la ticlopidina, y disminuir su letalidad.

Sobre la base de todo ello la Comisión recomienda:

- 1.- Considerar la ticlopidina como antiagregante de segunda elección en la prevención secundaria de ACV o AIT en pacientes que no toleran el ácido acetilsalicílico.
- 2.- Respetar estrictamente las indicaciones autorizadas para este medicamento y recordar que la ticlopidina no está autorizada para la prevención de la cardiopatía isquémica (excepto en los pacientes con claudicación intermitente).
- 3.- Cumplir rigurosamente la norma de realizar controles hematológicos al menos quincenales durante los tres primeros meses de tratamiento.



CENTRO REGIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE CASTILLA Y LEÓN
Facultad de Medicina
VALLADOLID

BOLETIN

Consejo de Redacción: Alfonso Carvajal García-Pando, Luis H. Martín Arias, Ana Álvarez Requejo. Colaboran en este número: Ana Sánchez Sánchez,

Fernando Revilla Ramos, Marta Allué Tango, Isabel M.ª Adán Mena, M.ª Paz Espinosa Gómez, Belén Concejo Alfaro.

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: 42 30 22 – Depósito Legal: VA/44-90



Impreso en Papel 100% Reciclado y Ecológico
GRYFICVS GERMINYL, S. Coop. Ltda.