

També en aquest número:

Els nous macròlids són hepatotòxics?

pàg. 15

Els riscos dels tractaments farmacològics de l'obesitat

Les càpsules contra l'obesitat han tornat a ser motiu de preocupació. A començaments de juny d'enguany la Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris va immobilitzar el producte «Reducción y Control de Peso del Dr. Bogas». Aquestes càpsules, de venda sense recepta, suposadament només contenien plantes medicinals, però un estudi sobre la seva composició realitzat arrel de diverses denúncies, va revelar la presència de diversos principis actius no autoritzats ni declarats en la composició del preparat.¹ A Mallorca el juny d'enguany es van descriure 3 pacients amb efectes indesitjables (crisi d'ansietat en un, hipertiroïdisme i hipopotassèmia en un altre, i ictus isquèmic en el tercer) atribuïts a fórmules magistrals contra l'obesitat.² Aquestes fórmules es prescriuen com a «tractament individualitzat» de l'obesitat, però la seva composició és gairebé sempre la mateixa i pràcticament idèntica a la de les anomenades càpsules del Dr Bogas. Acostumen a contenir benzodiazepines (diazepam i clordiazepòxid), derivats amfetamínics (amfepramona), diürètics (bumetanida, un diürètic de nansa), laxants (càscara sagrada, un laxant antraquinònic irritant del còlon), diversos extractes hormonals (pols de tiroïdes i tiratricol –un fàrmac químicament similar a les hormones tiroïdals–, pols d'hipotàlam, pols d'hipòfisi, pols de pàncreas, escorça suprarenal) i nebulitzat de fumaterro (un suposat antiespasmòdic). Amb aquesta composició, no és estrany que produeixin efectes indesitjables que poden ser greus.

Composició i principals efectes indesitjables

Benzodiazepines. Les que s'acostumen a incloure en aquestes fórmules tenen efectes de

llarga durada, per la qual cosa cal esperar l'aparició de somnolència (perillosa per a la conducció de vehicles) com a reacció adversa més freqüent. En algunes ocasions es pot acompanyar d'atàxia, descoordinació i confusió. Poden produir dependència, sobretot en tractaments llargs o quan s'usen a dosis elevades.

Amfetamines. Els efectes indesitjables més freqüents són nerviosisme i insomni. Amb menys freqüència poden produir hipertensió arterial i taquiarítmies, i molt més rarament trastorns psíquics i comportament compulsiu. La freqüència d'aparició d'aquests efectes indesitjables varia segons el fàrmac. Acostumen a ser menys freqüents amb compostos del tipus de l'amfepramona (dietilpropiona). L'administració conjunta de benzodiazepines i amfetamines pot augmentar la hipermotilitat a què donen lloc aquestes.

Diürètics. El perfil dels seus efectes depèn del fàrmac utilitzat. Els que s'han associat amb més freqüència amb l'ús de bumetanida, el diürètic més utilitzat en aquestes fórmules, són trastorns de l'equilibri hidro-electrolític (hiponatremia, hipopotassèmia, hipomagnesèmia i deshidratació), els quals poden ser molt greus quan s'associen a laxants; es poden acompanyar de trastorns circulatoris (mareig, hipotensió postural i síncope). També s'han descrit episodis aïllats d'efectes indesitjables dermatològics greus, com síndrome de Stevens-Johnson.

Laxants. Els derivats antraquinònics (càscara sagrada) són els més freqüentment utilitzats en aquestes fórmules. Poden produir dolor abdominal amb espasmes, nàusees i deshidratació. L'ús continuat pot produir trastorns electrolítics i atonia i dilatació del còlon.

Taula 1. Reaccions adverses de càpsules contra l'obesitat.

edat / sexe	reaccions	període de latència	període de recuperació
53/D	hipopotassèmia, depressió	1 m	1 m
38/D	hipopotassèmia, hipertiroïdisme	3 m	6 m
47/D	hipertiroïdisme	4 m	3 m
20/D	hipertiroïdisme	2 m	1 m
32/D	diabetis	4 m	?
52/D	ictus isquèmic (TIA)	10 m	1 m
44/D	fotosensibilitat	3 d	6 d

D = dona; m = mesos; d = dies.

Extractes hormonals

- **Pols de tiroides:** conté tiroxina i liotironina i, per tant, els efectes indesitjables es manifesten en forma de símptomes d'hipertiroïdisme (taquicàrdia, palpitations, dolor anginos, arítmies, cefalees, nerviosisme, excitabilitat, insomni, debilitat muscular, tremolor, sudoració, febre, diarrea i vòmits, a més de pèrdua de pes). L'administració conjunta d'extractes tiroïdals i amfetamines pot potenciar els efectes indesitjables de cadascun d'ells sobre la funció cardíaca.
- **Pols d'hipotàlam i d'hipòfisi:** poden produir efectes indesitjables similars als de la vasopressina i els de l'oxitocina. A banda de les reaccions d'hipersensibilitat, que poden ser greus (xoc anafilàctic, broncoespasme), les més freqüents són nàusees, rampes i espasmes uterins. També poden aparèixer hiponatremia amb retenció d'aigua i símptomes d'intoxicació aquosa. Més rarament s'han observat episodis d'arítmies, bradicàdia i hipertensió.
- **Pols de pàncreas:** conté enzims pancreàtics, principalment lipasa i també proteasa i amilasa. Els efectes indesitjables més freqüents són reaccions d'hipersensibilitat (erupcions, llagrimaig, rinorrea). També s'han descrit episodis d'hiperuricèmia o hiperuricosúria, sobretot amb dosis altes.
- **Escorça suprarenal:** conté diversos compostos esteroïdals, entre els quals els més actius són corticosterona, deshidrocorticosterona, hidro cortisona, cortisona i aldosterona. Per tant, els principals efectes indesitjables són els propis dels corticoides: trastorns de l'equilibri hidro-electrolític, efectes sobre la reparació i cicatrització dels teixits i un efecte inhibidor sobre l'eix hipotàlamo-hipòfiso-suprarenal.

Dades de la targeta groga

A la base de dades de la targeta groga hi ha 7 notificacions de reaccions adverses en usuàries de càpsules contra l'obesitat (vegeu la taula 1). Les reaccions notificades són totes conegudes i, per tant, esperables. En destaca la gravetat, que en alguns casos va ser motiu d'ingrés hospitalari.

Conclusions

Les formulacions magistrals de càpsules contra l'obesitat no tenen cap justificació en el tractament actual de l'obesitat, el qual s'hauria de centrar en la reducció de la ingesta calòrica de la dieta.³

No hi ha informació sobre l'eficàcia i la seguretat d'alguns dels components d'aquestes formulacions, mentre que altres (benzodiazepines, amfetamines, diürètics, laxants, extractes tiroïdals i d'escorça suprarenal) poden produir efectes indesitjables greus, sobretot quan s'administren conjuntament.⁴

La notificació d'efectes indesitjables a tractaments farmacològics de l'obesitat pot ajudar a fer veure la necessitat d'aplicar mesures reguladores que en protegeixin els usuaris.

Bibliografia

1. Circulars de la Subdirecció General de Control Farmacèutic de 4 i 10 de juny de 1993.
2. Flaquer P, Vilanova M, Moreira J, Puigventós F, Rodríguez C. *Bolletí hformafiu de la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Hospital de Son Dureta* 1993;2:4-6.
3. Anònim. *Butll Inf Ter ICS* 1989;3:29-32.
4. Anònim. *Boletín Terapéutico Andaluz* 1990; 7: 45-7.

Els nous macròlids són hepatotòxics?

L'any 1989 fèiem referència a les reaccions adverses de la miocamicina, un macròlid que s'acabava de comercialitzar al nostre país.¹ Actualment, a més de la miocamina, també es disposa de roxitromicina, claritromicina i azitromicina, tres derivats similars.

L'hepatotoxicitat és un conegut efecte indesitjable, potencialment greu, de l'eritromicina, que és el macròlid més utilitzat. No obstant, desconexim si les molècules més noves també poden produir aquesta reacció adversa. De fet, ja s'han publicat com a mínim els casos de 4 malalts tractats amb roxitromicina que van desenvolupar hepatitis aguda amb icterícia.²⁻⁵

La metabolització hepàtica dels nous macròlids

Segons la seva estructura química, els macròlids s'han dividit en dos grups: els derivats amb un anell de 14 àtoms de carboni (eritromicina) i els que tenen un anell de 16 àtoms de carboni (josamicina i espi-ramicina, entre els més antics, i azitromicina, claritromicina, miocamicina i roxitromicina entre els d'introducció més recent).

Tot i que el mecanisme de la toxicitat hepàtica de l'eritromicina no es coneix amb massa precisió, s'han proposat algunes hipòtesis. Sembla que, després de ser oxidada al fetge pel citocrom P-450, l'eritromicina es transforma en derivats nitroso-alcans que constitueixen un complex estable amb el citocrom P-450 i l'inactiven. Els nitroso-alcans són metabòlits reactius que formen enllaços covalents amb els

grups SH de les proteïnes i amb alguns aminoàcids; això provoca la necrosi dels hepatòcits i la posterior alliberació de complexos de proteïnes de la membrana plasmàtica, modificades pels metabòlits reactius que s'hi han fixat. Aquest antígen hepàtic modificat pot ser reconegut com a una proteïna estranya i pot afavorir respostes immunitàries que acaben manifestant-se en forma d'icterícia i hepatitis al·lèrgica.⁶

En alguns estudis experimentals s'ha pogut comprovar que els macròlids amb 16 àtoms de carboni al seu nucli, en ser més grans, no oxiden les amines i tampoc no inactiven el citocrom P-450. S'ha suggerit que aquesta circumstància a banda d'impedir les interaccions farmacològiques que afecten el citocrom P-450, també evitaria l'hepatotoxicitat.⁶

De fet, en els estudis que presenten les dades obtingudes després de l'administració d'aquests macròlids a malalts, s'han detectat augments de les concentracions plasmàtiques de transaminases, però no hepatitis clínica. Així, amb l'azitromicina s'han descrit augments lleus de les transaminases sèriques (fins a 3 vegades per sobre del seu valor normal), amb una incidència d'entre 0,7 i 1,7% dels malalts tractats.^{7,8} Amb la claritromicina s'han descrit augments transitoris de la GGT (0,2% de 1.329 malalts tractats), la GOT (0,2% de 3.298 tractats) i la GPT (0,1% de 3.306 malalts tractats).⁹ Finalment, amb la roxitromicina també s'han descrit augments transitoris dels enzims hepàtics. A més, en un estudi obert que va incloure 2.523 malalts tractats amb aquest macròlid, s'hi va detectar una alteració hepàtica que no va requerir la retirada del tractament; no s'hi especificava de quin tipus d'alteració es tractava.¹⁰

Taula 2 - Característiques descriptives de les notificacions d'hepatotoxicitat en pacients exposats a nous macròlids.

edat	sexe	reaccions	fàrmac sospitós	període d'inducció (dies)	període de recuperació (dies)	causa alternativa
64	H	hepatitis	claritromicina	5	?	possible
4	D	icterícia	miocamicina	3	7	descartada
80	D	icterícia - ≠ bilirubina	miocamicina	2	5	descartada
31	H	hepatitis	miocamicina	10	50	desconeguda
64	H	alteració color femta	miocamicina	2	6	descartada
19	D	≠ enzims hepàtics	roxitromicina	2	30	descartada
88	H	hepatitis colestàsica	roxitromicina	15	10	descartada ¹
89	H	≠ GOT, ≠ GPT, ≠ GGT	roxitromicina, eritromicina		16	descartada

¹ Publicada: Esteban A, Molina MJ, Soto C, Hernández G. *Rev Clin Esp* 1993;192:352-3.

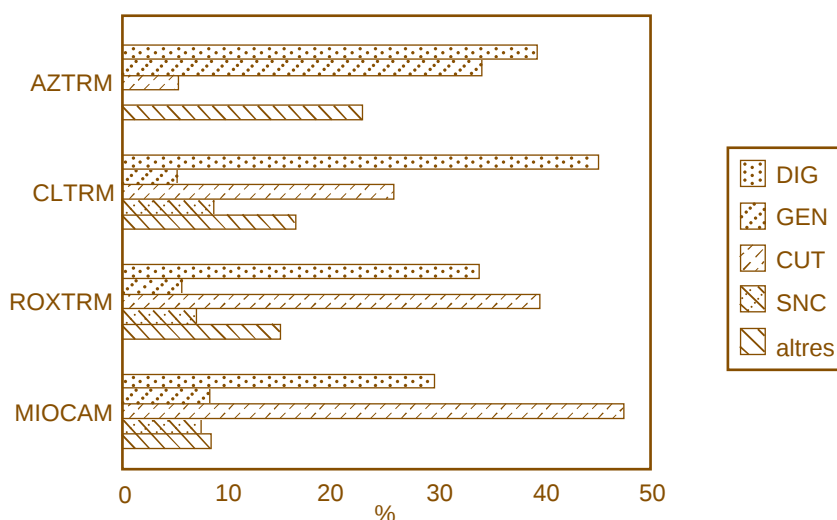


Figura 1.- Distribució de les notificacions corresponents a azitromicina (AZTRM), claritromicina (CLTRM), roxitromicina (ROXTRM) i miocamicina (MIOCAM), segons els òrgans i sistemes afectats (Dig = digestives; Gen = generals; Cut = cutànies; SNC = sobre sistema nerviós central i autònom).

Notificacions d'efectes indesitjables dels nous macròlids

A la base de dades del Sistema Espanyol de Farmacovigilància hi ha 253 notificacions de reaccions adverses en pacients tractats amb aquests fàrmacs (miocamicina, 127 notificacions; roxitromicina, 62; claritromicina, 58 i azitromicina, 6). A la figura 1 s'hi representa la distribució de les reaccions descrites, segons els òrgans i sistemes afectats.

Entre aquestes notificacions cal destacar les 8 que descriuen alteracions hepàtiques en malalts que prenen un d'aquests macròlids (vegeu la taula 2). En 3 casos el quadre va ser notificat com a hepatitis, en 2 com a icterícia, en 2 com a augment dels enzims hepàtics i en un com a alteració del color de la femta.

Els macròlids nous són fàrmacs que, pel seu espectre antibacterià, poden tenir un paper important en terapèutica; a més, segons que es desprèn de les dades dels primers estudis amb un nombre elevat de malalts, possiblement no produeixen hepatotoxicitat amb la mateixa freqüència que l'eritromicina. No obstant això, s'han publicat alguns casos aïllats d'hepatitis associada a la roxitromicina. A la base de dades de la targeta groga

hi ha 8 notificacions d'alteracions hepàtiques per algun d'aquests fàrmacs. Seria interessant rebre'n més per ajudar a definir la implicació dels nous macròlids en les alteracions hepàtiques.

Bibliografia

1. Anònim. *Butll Groc* 1989;2:14-5.
2. Dubois A, Nakache N, Raffanel C, Balmes J. *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13:317-8.
3. Delcourt A. *Acta Clin Belg* 1990;45:206-7.
4. Møller Pedersen F, Bathum L, Fenger C. *Lancet* 1993;341:251-2.
5. Esteban A, Molina MJ, Soto C, Hernández G. *Rev Clín Esp* 1993; 192:352-3.
6. Midtvedt T.A: *Side effects of drugs, Annual 10*. dir per MNG Dukes. Amsterdam: Elsevier, 1986:241-7.
7. Anònim. A: *Therapeutic drugs. Supplement 1*, dir per C Dollery. Edimburg: Churchill-Livingstone, 1992:18-22.
8. Peters DH, Friedel HA, McTavish D. *Drugs* 1992;44:750-99.
9. Guay DRP, Patterson DR, Seipman N, Craft JC. *Drug Safety* 1993; 8:350-64.
10. Higuera-Ramírez F, Hidalgo H, Cooperative Multicentre National Team. *Drug Invest* 1991; 3 (suppl 3):38-46.

ISSN 0214-1922

© Institut Català de Farmacologia. HU Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron s/n, 08035 Barcelona. L'Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i persegueix la promoció d'un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a **Butlletí Groc** no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altre promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense permís escrit.

Subscripcions: Espanya, 1.700 ptes; estranger 15 \$. Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a l'Institut Català de Farmacologia.

Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo por escrito al Institut Català de Farmacologia.