

También en este número:

Seguridad de sildenafil (Viagra®)	pág. 22
Acarbosa y hepatotoxicidad	pág. 23
Selegilina y aumento de la mortalidad	pág. 23
Novedades de la Tarjeta Amarilla	pág. 24

Se confirman los riesgos de los anorexígenos fenfluramina y dexfenfluramina

En un número anterior explicábamos la retirada del mercado de las especialidades que contenían los anorexígenos fenfluramina y dexfenfluramina, debido al riesgo de lesiones valvulares cardíacas y de hipertensión pulmonar (véase *Butll Groc* 1997; 10: 17-20). En el momento de la retirada, la FDA conocía 144 casos de valvulopatía asociada a algún anorexígeno, de los que un 77% eran sintomáticos. Más preocupante era que en una serie de 283 usuarias de anorexígenos sin síntomas de valvulopatía, un 33% presentaban ecocardiograma anormal; sin embargo, este porcentaje tan alto no procedía de un estudio controlado.

Durante 1998 se ha sabido también que los laboratorios fabricantes de fenfluramina y dexfenfluramina conocían casos de lesiones valvulares cardíacas ocurridos en Europa antes de que se conocieran los casos norteamericanos, y que no habían informado de ello a la FDA.¹ Entre octubre de 1994 y julio de 1997 el Centro Belga de Farmacovigilancia había recibido 43 notificaciones de valvulopatía en mujeres que tomaban anorexígenos; la mayoría eran asintomáticas y en 31 casos hubo confirmación ecocardiográfica.²

Recientemente se han publicado tres estudios que confirman la existencia de este riesgo y añaden información sobre su incidencia. El primero es un estudio de cohortes que mostró que los pacientes obesos tratados con algún anorexígeno presentaban un riesgo 22,6 veces superior de insuficiencia valvular mitral o aórtica que los obesos no tratados, y que este riesgo era más elevado si el que habían tomado era una asociación de dexfenfluramina o fenfluramina con fentermina.³ En el segundo, sobre más

de 9.000 pacientes tratados con dexfenfluramina, fenfluramina o fentermina, y 9.281 obesos no tratados, se halló que la incidencia de valvulopatía cardíaca (sobre todo regurgitación aórtica) fue de 7,1 por 10.000 pacientes entre los que habían tomado fenfluramina o dexfenfluramina durante menos de 4 meses, y de 35 por 10.000 pacientes entre los tratados durante 4 meses o más.⁴ En el tercero, un ensayo clínico controlado con placebo, con 366 tratados con dexfenfluramina y 352 con una formulación de dexfenfluramina de liberación retardada durante sólo 2,5 meses, se observó un pequeño incremento de la prevalencia de regurgitación mitral o aórtica en pacientes tratados con dexfenfluramina, respecto a los que recibieron placebo.⁵ Los mismos autores consideran que la escasa duración del tratamiento explicaría este riesgo más bajo.

Las autoridades sanitarias españolas todavía no han dado ninguna indicación sobre el seguimiento que hay que hacer de las personas que habían tomado estos fármacos, en particular las que los tomaron durante un período prolongado o a dosis elevadas. A falta de orientaciones oficiales, parecen adecuadas las recomendaciones del Departamento de Salud norteamericano, de la Agencia Francesa del Medicamento y otras⁶, en el sentido de hacer una historia clínica cuidadosa y auscultación de las personas expuestas, y realizar un ecocardiograma en las que presenten signos o síntomas sugestivos de valvulopatía o de insuficiencia cardíaca, o riesgo de endocarditis bacteriana.^{7,8} La presencia de estas lesiones obligaría a dar profilaxis antibiótica en ciertas situaciones de riesgo, como manipulaciones odontológicas u otras.

Bibliografía

1. Nainggolan L. *Scrip* 1997; 2294: 20.
2. Kurz X, Van Ermen A. *N Engl J Med* 1997; 337: 1773.
3. Khan MA, Herzog CA, St Peter JV, et al. *N Engl J Med* 1998; 339: 713-8.
4. Jick H, Vasilakis C, Weinrauch LA, Meier CR, Jick

SS, Derby LE. *N Engl J Med* 1998; 339: 719-24.

5. Weissman NJ, Tighe JF, Gottdiener JS, Gwynne JT, for the Sustained-Release Dextfenfluramine Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 725-32.
6. Baird MI. *Lancet* 1998; 352: 1403.
7. Anónimo. *JAMA* 1997; 278: 1729-31.
8. Anónimo. *Scrip* 1998; 2303: 2.

Seguridad de sildenafil (Viagra®)

En octubre pasado se autorizó la comercialización en España de sildenafil (Viagra®) para el tratamiento de la disfunción eréctil. Dado que se puede administrar por vía oral, el sildenafil ha supuesto una innovación en el tratamiento de este trastorno y ha despertado mucha expectación de la prensa científica y de los medios de comunicación.

En respuesta al estímulo sexual, se libera óxido nítrico, que estimula la formación de GMPc y produce relajación de la musculatura lisa del cuerpo cavernoso (necesaria para una erección normal). El sildenafil es un inhibidor selectivo de la 5-fosfodiesterasa, isoenzima predominante del cuerpo cavernoso que metaboliza el GMPc. Al inhibir de manera selectiva el catabolismo del GMPc en las células musculares lisas del cuerpo cavernoso, restaura la respuesta eréctil natural al estímulo sexual y no produce erección en ausencia de esta estimulación.¹

En ensayos clínicos comparativos con placebo, el sildenafil se ha mostrado eficaz en un 70-90% de los hombres con disfunción eréctil de causa orgánica o psicógena, y en cerca de un 50% de los pacientes diabéticos o prostatectomizados. Los efectos indeseados descritos en estos ensayos han sido cefalea (16%), sofocos (11%), dispepsia (7%), rinitis (4%) y alteraciones de la visión (3%). No se han descrito casos de dolor ni de priapismo.^{2,3}

El efecto indeseado más importante es el riesgo de hipotensión grave en los pacientes tratados con nitratos, y por ello su uso está contraindicado en estos pacientes. En los primeros 6 meses de comercialización en Estados Unidos, se han notificado algunos casos de muerte, la mayoría en pacientes con factores de riesgo cardiovasculares o que recibían nitratos.⁴ También se han descrito dos casos de arritmia ventricular en pacientes con antecedente de infarto de miocardio⁵ y un caso mortal de hemorragia pulmonar en un paciente con neumopatía intersticial y angina tratado con nitratos, diltiacem y ácido acetilsalicílico.⁶

Las recomendaciones de la Sociedad Norteamericana de Cardiología sobre el uso de sildenafil en pacientes de riesgo cardiovascular insisten en la

contraindicación absoluta de administrar el fármaco a los pacientes tratados con nitratos y la precaución al prescribirlo a pacientes con isquemia coronaria o insuficiencia cardíaca, tratados con antihipertensivos o con fármacos que prolongan la eliminación del sildenafil. En caso de que un paciente experimente un cuadro de hipotensión grave, el tratamiento consiste en administrar líquidos por vía intravenosa.⁷ El tratamiento de un paciente con un infarto de miocardio ha de ser el habitual, excepto en lo que se refiere a la contraindicación de los nitratos.⁸

Se recomienda también valorar el estado cardiovascular de cada paciente, a fin de identificar el posible riesgo asociado a la propia actividad sexual. También se debe prescribir con precaución a pacientes con **deformidades anatómicas del pene** (como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o a pacientes que presenten otras condiciones que predispongan al priapismo (como mieloma múltiple o leucemia). No se recomienda su uso **combinado con otros tratamientos farmacológicos para la disfunción eréctil** y hay que prescribirlo con precaución a pacientes con **trastornos hemorrágicos o con úlcera péptica activa**, y en caso de **retinitis pigmentosa** (déficit genético de la fosfodiesterasa retiniana), porque no hay datos sobre el uso de sildenafil en estos pacientes. A fin de conocer mejor la relación dosis/respuesta, sus efectos indeseados y sus contraindicaciones, hay que estar atento a la posible aparición de problemas y notificarlos.

Bibliografía

1. Utiger RD. *N Engl J Med* 1998; 338: 1458-9.
2. Wagner G, Saenz de Tejada I. *BMJ* 1998; 316: 678-82.
3. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA, for the Sildenafil Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 1397-404.
4. Anónimo. *Scrip* 1998; 2355: 17.
5. Shah PK. *N Engl J Med* 1998; 339: 699.
6. Saldana MJ, Villaran C, Alhalel B. *N Engl J Med* 1998; 339: 700.
7. Bradbury J. *Lancet* 1998; 352: 549.
8. Anónimo. *Scrip* 1998; 2363: 19.

Acarbosa y hepatotoxicidad

La acarbosa (Glucobay[®], Glumida[®]) es un oligosacárido que inhibe las α -glucosidasas intestinales responsables de la digestión de los hidratos de carbono a monosacáridos absorbibles. Por este mecanismo, retrasa la absorción postprandial de la glucosa. Se utiliza en el tratamiento coadyuvante de la diabetes, asociada al tratamiento dietético y, eventualmente, farmacológico.¹

Sus efectos indeseados más frecuentes son digestivos: flatulencia, diarrea, distensión y dolor abdominal, en la mayoría de los casos como consecuencia del incremento de la producción intestinal de gases, debido a la fermentación de los hidratos de carbono no absorbidos. Su frecuencia e intensidad durante las primeras semanas de tratamiento tienen relación con la dosis administrada y pueden condicionar que los pacientes suspendan el tratamiento. De manera ocasional se han descrito cefalea, mareo, hipoglucemia y, más raramente, erupciones cutáneas y prurito.²

Ocasionalmente se han observado aumentos de las enzimas hepáticas en algunos pacientes tratados con acarbosa,^{3,4} y recientemente se han descrito seis casos de hepatitis aguda, en mujeres de entre 40 y 65 años que presentaron hepatitis clínica dos meses después de haber iniciado el tratamiento con

dosis altas de acarbosa (la mayoría con 300 mg al día) y cuyos parámetros de laboratorio se habían normalizado al cabo de un mes de haber suspendido el tratamiento.⁵⁻⁸ El mecanismo no se conoce, pero en principio se ha descartado que pueda ser por hipersensibilidad alérgica. En conclusión, y a pesar de su rareza, en los pacientes tratados con acarbosa hay que prestar atención a la posible aparición de hepatotoxicidad.

Bibliografía

1. Scheen AJ, Lefebvre PJ. *Drugs* 1998; 55: 225-36.
2. Anónimo. *Med Lett Drugs Ther* 1996; 38: 9-10.
3. Yee HS, Fong NT. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 792-805.
4. Buse J, Hart K, Minasi LA, on behalf of the PROTECT Study Group. *Clin Ther* 1998; 20: 257-69.
5. Díaz-Gutiérrez FL, Ladero JM, Díaz-Rubio M. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 481.
6. Fujimoto Y, Ohhira M, Miyokawa N, Kitamori S, Kohgo Y. *Lancet* 1998; 351: 340.
7. Carrascosa M, Pascual F, Aresti S. *Lancet* 1997; 349: 698-9.
8. Andrade RJ, Lucena MI, Rodríguez-Mendizábal M. *Ann Intern Med* 1996; 124: 931.

Selegilina y aumento de la mortalidad

La publicación de un ensayo clínico en el que los pacientes tratados con selegilina y levodopa presentaban un incremento de un 55% de la mortalidad, en comparación con los tratados sólo con levodopa, generó dudas sobre su seguridad (véase *Butll Groc* 1996;9:10-2).¹

Un análisis más detallado de los datos del estudio que motivó la polémica mostró que el aumento de la mortalidad asociada al uso de selegilina era algo menor del que se había sugerido.² Después de ampliar el período de seguimiento a 6,8 años, el incremento de la mortalidad entre los pacientes tratados con selegilina y levodopa se situó en un 35% más que los tratados con levodopa sola. Las tasas de mortalidad específica mostraron sólo un exceso de muertes por enfermedad de Parkinson y el único hallazgo fue un número más alto de demencias y caídas en el grupo tratado con selegilina. Sin embargo, no se han podido averiguar las causas concretas del aumento de la mortalidad y, dadas algunas limitaciones del estudio, algunos autores ponen en duda sus resultados.^{3,4}

Recientemente se ha publicado un estudio observacional de una cohorte de 12.621 pacientes que habían recibido algún antiparkinsoniano.⁵ Se

observó un incremento no significativo de la mortalidad, de un 11%, entre los tratados con selegilina, asociada o no a levodopa. Este incremento fue más alto en los pacientes de menos de 80 años y en los que tomaban selegilina sola.

La revisión del ensayo clínico original confirma que el uso de selegilina se asocia a un aumento significativo de la mortalidad. Mientras no se disponga de más datos, parece prudente evitar el uso de selegilina como tratamiento inicial de la enfermedad de Parkinson y, en caso de utilizarla en las fases más avanzadas, aunque no se dispone de datos de seguridad, evitar su uso en los pacientes con hipotensión postural, caídas frecuentes, confusión o demencia.

Bibliografía

1. Lees AJ. *Br Med J* 1995; 311: 1602-7.
2. Ben-Shlomo Y, Churchyard A, Head J, et al. *Br Med J* 1998; 316: 1191-6.
3. Heinonen EH, Myllylä V. *Drug Safety* 1998; 19: 11-22.
4. Breteler MMB. *Br Med J* 1998; 316: 1182-3.
5. Thorogood M, Armstrong B, Nichols T, Hollowell J. *Br Med J* 1998; 317: 252-4.

Novedades de la Tarjeta Amarilla

Desde enero hasta septiembre de 1998 hemos recibido 702 notificaciones. Veintitrés (3,3%) corresponden a efectos indeseados graves o mortales. Hasta el 30 de septiembre, el número total de casos notificados en Cataluña era de 10.405. Hasta el 1 de octubre de este año, el número de casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia era de 54.924. En la figura 1 se representa el número mensual de notificaciones durante el período 1983-1997 y su evolución durante 1998.

Un caso notificado: Angioedema por valsartán

Se trata de una paciente de 67 años, diabética (tratada con gliclazida desde hacía 3 meses) e hipertensa. Para el tratamiento de su hipertensión se inició valsartán (80 mg al día) y ocho días después presentó un angioedema con afectación de la mucosa oral pero sin edema de glotis. Con la suspensión del valsartán el angioedema desapareció.

El valsartán es el segundo antagonista de los receptores de tipo 1 de la angiotensina II comercializado en España. El primero fue losartán. Los efectos indeseados más frecuentes de estos fármacos son mareo e hipotensión ortostática. Por su acción selectiva sobre los receptores de la angiotensina, se ha sugerido que podrían tener un perfil de reacciones adversas diferente del de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). A diferen-

cia de éstos, no inhibirían el metabolismo de sustancias como la bradicinina, implicadas en algunas reacciones adversas de los IECA como la tos o el angioedema. Sin embargo, estas reacciones también se han descrito en algunos pacientes tratados con losartán, aunque con menor frecuencia que con los IECA.

En nuestro centro se han recibido siete notificaciones de sospecha de reacciones adversas por valsartán: (1) el caso de angioedema descrito; (2) artritis; (3) alteración de la visión; (4) epífora; (5) cefalea y epistaxis; (6) astenia, insomnio y dolor de espalda; y (7) somnolencia. También se han recibido ocho notificaciones relativas a losartán, de las que dos también describen casos de angioedema.

En la base de datos del SEFV hay 20 notificaciones de efectos indeseados atribuidos a valsartán. Hay dos casos de tos (Cantabria y Valencia) y uno de angioedema (el descrito aquí). Para el losartán hay 32 notificaciones, entre las que hay 3 casos de tos (Andalucía, Galicia y Valencia) y 6 de angioedema (los 2 casos de Cataluña, 2 de Castilla-León, uno de Galicia y uno de Madrid).

Bibliografía

1. Anónimo. *Med Lett Drugs Ther* 1997; 39: 43-4.
2. Sharma PK, Yium JJ. *South Med J* 1997; 90: 552-3.
3. Acker CG, Greenberg A. *N Engl J Med* 1995; 333: 1572.
4. Boxer M. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 471.

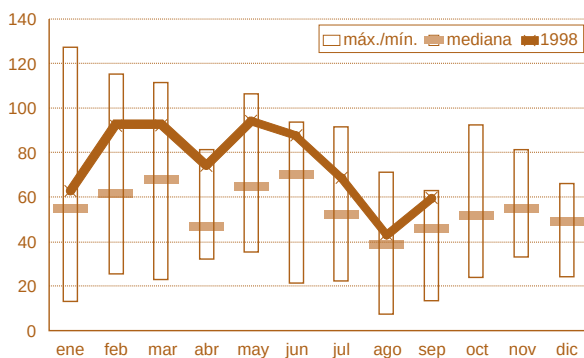


Figura 1. Número mensual de notificaciones recibidas entre 1983 y 1997.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redacción i coordinació** Montserrat Bosch.

Comité editorial Antònia Agustí, Josep Maria Arnau, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Eduard Diogene, Albert Figueras, Lluïsa Ibáñez, Joan-Ramon Laporte, Consuelo Pedrós, Antoni Vallano, Xavier Vidal.

ISSN 0214-1930

© Institut Català de Farmacologia. CSU Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 427 46 46. El Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en **Butlletí Groc** no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.

Suscripciones. España, 2.500 ptas; extranjero 18 \$.

Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia.

Esta publicación se realiza con la ayuda del



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniqueu-ho a l'Institut Català de Farmacologia.