

También en este número:

Reacciones cutáneas graves por alopurinol

pág. 6

Síndrome de abstinencia de nuevos antidepresivos

En los últimos 10 años en España el consumo de antidepresivos a cargo de la Seguridad Social se ha triplicado.¹ El subgrupo que ha contribuido más a este incremento es el de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), aunque el consumo de antidepresivos tricíclicos y de IMAO también ha aumentado. La popularidad de los ISRS se atribuye a que la frecuencia de efectos adversos cardiovasculares y anticolinérgicos, así como la letalidad en caso de sobredosis, son menos frecuentes que con los tricíclicos.

Las reacciones adversas más frecuentes de los ISRS son las náuseas, que suelen ser leves y transitorias, y se relacionan con la dosis. También pueden producir ansiedad, cefalea, insomnio y trastornos sexuales en algunos pacientes.² Se han descrito algunos casos de hepatotoxicidad, sobre todo de aumentos de las enzimas hepáticas^{3,4} (véase *Butlletí Groc* 1996;9:8) y, recientemente, se han publicado casos aislados de síncope.^{5,6}

A pesar de que los ISRS comparten un perfil de reacciones adversas similar, se han descrito algunas diferencias entre ellos. En un estudio que incluyó más de 10.000 pacientes se compararon cuatro ISRS: fluvoxamina, fluoxetina, sertralina y paroxetina.⁷ Las náuseas y vómitos fueron los efectos adversos observados con mayor frecuencia para todos ellos. La fluvoxamina se asoció a una incidencia más alta de reacciones adversas que los otros tres fármacos. Los síntomas de abstinencia tras la suspensión de su administración fueron raros, pero relativamente más frecuentes en los

pacientes tratados con paroxetina. Las alteraciones sexuales también fueron más frecuentes con la paroxetina.

Hasta 1993 el Comité de Seguridad de los Medicamentos (CSM) británico había recibido 78 notificaciones de síntomas de abstinencia después de la suspensión de la administración de paroxetina, y recomendó que la retirada del tratamiento con este fármaco se hiciera de manera gradual.⁸ Desde entonces se han publicado descripciones de casos aislados y en otros países se han notificado otros casos de síntomas de abstinencia por ISRS y, sobre todo, por paroxetina.⁹

El síndrome de abstinencia puede aparecer 1-10 días después de suspender la administración de un ISRS, sobre todo si el fármaco se ha dejado de tomar de manera brusca. Se caracteriza por vértigo, parestesias, náuseas, temblor, ansiedad, palpitaciones, trastornos del sueño (somnolencia o insomnio), agitación, irritabilidad y cefalea.^{10,11} Algunos síntomas, como los trastornos gastrointestinales o del sueño, recuerdan a los que aparecen con los antidepresivos tricíclicos. Otros, como las alteraciones sensoriales, conductuales y el vértigo, parecen característicos de los ISRS. El cuadro no suele ser grave y se resuelve espontáneamente en dos semanas o al reintroducir el fármaco. A pesar de que no se conoce del todo su mecanismo, se ha sugerido que sería consecuencia del descenso brusco de las concentraciones de serotonina en el espacio sináptico.¹²

Un análisis de las reacciones adversas a los ISRS notificadas en el Reino Unido mostró que los síntomas de abstinencia se comunicaron con mayor frecuencia con paroxetina (0,3 casos por 1.000 prescripciones), que con sertralina y fluvoxamina (0,03 para cada una) y todavía menos con fluoxetina (0,002).¹³ Una evaluación de las reacciones adversas notificadas en 16 países confirmó que la incidencia de síntomas de abstinencia era más elevada con paroxetina que con los demás ISRS.¹⁴ Los resultados de un estudio de seguimiento de 171 pacientes que suspendieron el tratamiento con un ISRS o con clomipramina mostraron que los síntomas de retirada eran más frecuentes con clomipramina (30,8%), paroxetina (20%) y fluvoxamina (14%), en comparación con sertralina o fluoxetina (1,5%).¹⁵

Se ha sugerido que las variaciones de incidencia de este síndrome estarían relacionadas con las características farmacocinéticas de cada ISRS. En concreto, la semivida de eliminación relativamente corta de la paroxetina (21 h) junto con el hecho de que no da lugar a metabolitos activos, favorecería la aparición de estos síntomas, a diferencia de lo que ocurre con la fluoxetina, que tiene una semivida más larga (2-3 días) y un metabolito activo con una semivida de 6-9 días.

En consecuencia, hay que estar atento al posible riesgo de aparición de síntomas de abstinencia cuando se interrumpe de manera brusca un tratamiento con un ISRS de una manera brusca. Por ello, a la hora de retirarlo, es preferible disminuir la dosis de una manera gradual con el fin de evitar su aparición, sobre todo con los antidepresivos de semivida de eliminación más corta, como la paroxetina.

Conclusión

Cuando se suspende la administración de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) puede aparecer un síndrome de abstinencia que se puede manifestar con vértigo, parestias, temblor, náuseas, ansiedad, palpitaciones, trastornos del sueño, irritabilidad, agitación y cefalea. Tanto los estudios de cohortes como el análisis de notificaciones de reacciones adversas su-

gieren que la incidencia de estas manifestaciones sería más alta con la paroxetina que con los demás ISRS. La causa podría ser que la semivida de eliminación de la paroxetina es más corta que la de los demás ISRS. Con el fin de reducir su incidencia o evitar su aparición, y a la hora de retirar el fármaco se recomienda disminuir la dosis de manera gradual, sobre todo con la paroxetina.

Bibliografía

1. Alonso MP, de Abajo FJ, Martínez JJ, Montero D, Martín-Serrano G, Madurga M. *Med Clínica (Barc)* 1997;108:161-6.
2. Mourilhe P, Stokes PE. *Drug Safety* 1998; 18:57-82.
3. Castiella A, López P, Arenas JI. *N Engl J Med* 1995;332:960.
4. Benbow SJ, Gill G. *Br Med J* 1997;314:1387.
5. Cherin P, Colvez A, Deville de Periere G, Sereni D. *J Clin Epidemiol* 1997;50:313-20.
6. Tandan T, Giuffre M, Sheldon R. *Lancet* 1997; 349:1145-6.
7. Mackay FJ, Dunn NR, Wilton LV, Pearce GL, Freemantle SN, Mann RD. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1997;6:235-46.
8. Committee on Safety of Medicines. Medicines Control Agency. *Current Problems* 1993;19:1.
9. Anónimo. *Aust Adv Drug React Bull* 1996;15:3.
10. Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM, et al. *J Clin Psychiatry* 1997;58(suppl 7):5-10.
11. Gunasekara NS, Noble S, Benfield P. *Drugs* 1998;55:85-120.
12. Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM, et al. *J Clin Psychiatry* 1997;58(suppl 7):23-27.
13. Price JS, Waller PC, Wood SM, MacKay AV. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:757-63.
14. Stahl MMS, Lindquist M, Pettersson M, et al. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;53:163-9.
15. Coupland NJ, Bell CJ, Potokar JP. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:356-62.

Reacciones cutáneas graves por alopurinol

El alopurinol es ampliamente utilizado en el tratamiento de la hiperuricemia primaria y secundaria. A pesar de que se considera un fármaco relativamente seguro, se ha asociado a reacciones de hipersensibilidad potencialmente graves.

El alopurinol inhibe la síntesis del ácido úrico, que se forma a partir de la oxidación de la hipoxantina y la xantina, una reacción catalizada por la enzima xantinaoxidasa. Se trata de un análogo de la hipoxantina que, junto con su metabolito principal,

el oxipurinol, inhibe la acción de esta enzima y así da lugar a una disminución de la concentración de ácido úrico.¹

Los efectos indeseados más frecuentes son las reacciones cutáneas. A menudo se trata de erupciones maculopapulares pruriginosas que aparecen en un 10% de los pacientes tratados. También se han descrito neuritis periférica, alopecia, hipertensión arterial, alteraciones del gusto, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, cefalea, mareo y vértigo, así como efectos graves menos frecuentes, como insuficiencia renal aguda, agranulocitosis y anemia aplásica.^{2,3} Hay que hacer mención especial del síndrome de hipersensibilidad, que, aunque raro, tiene una letalidad superior al 20%.^{2,4}

El síndrome de hipersensibilidad

Este cuadro aparece 2-6 semanas después de haber iniciado el tratamiento con alopurinol, aunque el período de inducción puede ser más largo.⁵ Las manifestaciones más habituales son fiebre, eosinofilia, leucocitosis y exantema cutáneo descamativo –que también se puede presentar como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica–.^{2,5} En un 45% de los casos se acompaña de insuficiencia renal, oliguria y disminución del aclaramiento de creatinina debidas a la vasculitis concomitante y, en un 40%, de hepatotoxicidad. La hepatotoxicidad asociada a nefrotoxicidad ocurre en un 25% de los pacientes afectados.²

La patología subyacente en la mayoría de los casos descritos es una vasculitis difusa debida a una reacción de hipersensibilidad no alérgica o alérgica de tipo III al oxipurinol; esta hipótesis se basa en el hecho de que se ha observado una correlación entre la concentración plasmática de oxipurinol y el riesgo de desarrollar el síndrome. De hecho, en más de un 80% de los casos publicados, el paciente tenía una alteración del funcionalismo renal antes de iniciar el tratamiento con alopurinol, y la mayoría recibía la dosis estándar de 300 mg.⁵

También se ha descrito que el tratamiento simultáneo con diuréticos tiacídicos incrementa el riesgo ya que, debido a una interacción farmacocinética entre ambos fármacos, la eliminación del oxipurinol resulta reducida.⁶

Las posibles complicaciones del síndrome de hipersensibilidad son infección cutánea diseminada por estafilococos, hemorragia gastrointestinal, coagulación diseminada intravascular y síndrome de distrés respiratorio.²

Para tratar el síndrome se recomienda retirar el fármaco y prescribir corticoides sistémicos duran-

te unos cuantos meses, además de instaurar el tratamiento adecuado de las complicaciones.

Efectos indeseados notificados

En el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña se han recibido 76 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a alopurinol. De éstas, 43 son notificaciones espontáneas y describen 82 reacciones (entre las que destacan 36 reacciones cutáneas, 14 generales, 8 hematológicas y 6 hepáticas). Hay seis notificaciones de erupción cutánea y fiebre (en una de ellas el paciente también presentaba conjuntivitis y, en otra, eosinofilia, linfadenopatía, alteración de la función renal y aumento de las fosfatasa alcalinas), tres de síndrome de Stevens-Johnson (en una el paciente tenía eosinofilia), una de vasculitis y otra de nefritis intersticial, aumento de GPT y erupción cutánea.

También hay dos notificaciones (procedentes del programa de farmacovigilancia del Hospital Vall d'Hebron) de reacciones cutáneas graves (una de necrólisis epidérmica y otra de síndrome de Stevens-Johnson), un caso de dermatitis exfoliativa con eosinofilia y fiebre, y cuatro de erupción cutánea (tres con alteraciones hepáticas y el cuarto con alteración de la función renal, leucopenia y anemia).

Conclusiones

A pesar de que el alopurinol es un fármaco relativamente seguro, puede producir un síndrome de hipersensibilidad potencialmente grave que es más frecuente en pacientes que ya tienen una alteración del funcionalismo renal al iniciar el tratamiento. Por este motivo, se recomienda prescribirlo sólo cuando haya indicios claros de su beneficio terapéutico, ajustar las dosis en caso de alteración de la función renal, evitar la administración concomitante con diuréticos, y retirarlo inmediatamente en caso de que aparezca alguna reacción cutánea, aunque sea leve.

Bibliografía

1. Insel PA. En: *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*, 9ª ed, dir por A Goodman Gilman, JG Hardman, LE Limbird, PB Molinoff y RW Ruddon. Nueva York: McGraw-Hill, 1996:617.
2. Biscarini L. En: *Meyler's side effects of drugs*, 13ª ed, dir per MNG Dukes. Amsterdam: Elsevier, 1996:250-1.
3. Martindale. *The Extra Pharmacopoeia*, 31ª ed. Londres: The Royal Pharmaceutical Society, 1996.

4. Berbegal J, Morera J, Andrada E, Navarro V, Lluch V, López-Benito I. *Med Clín (Barc)* 1994;102:178-80.
5. Kumar A, Edward N, White MI, Johnston PW, Catto GRD. *Br Med J* 1996;312:173-4.
6. Lupton GP, Odom RB. *J Am Acad Dermatol* 1979;1:365-74.

Si no tiene tarjetas a mano
Si no tiene tiempo de rellenarlas
Si no tiene un buzón cerca...

Ahora también puede notificar por teléfono

También puede notificar las sospechas de reacciones adversas que diagnostique llamando al teléfono **93 427 4646**. También puede utilizar este número si desea hacer cualquier consulta relacionada con cuestiones de terapéutica.

Erratas y correcciones

Hemos recibido observaciones de laboratorios farmacéuticos que han identificado un error en el número 1 de 1998, pág. 3: de los antibióticos macrólidos citados, la claritromicina y la roxitromicina tienen 14 átomos de carbono, la azitromicina tiene 15 y la miocamicina tiene 16.

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, Antoni Vallano, Xavier Vidal.

ISSN 0214-1930

© Institut Català de Farmacologia. CSU Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. 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, comuniqui-ho a l'Institut Català de Farmacologia.