

También en este número:

Medicamentos recientemente retirados por razones de seguridad	pág. 18
Constitución de la Fundación <i>Institut Català de Farmacologia</i>	pág. 19
Novedades de la Tarjeta Amarilla	pág. 20

Cisaprida y riesgo de alteraciones cardíacas

La cisaprida es un procinético ampliamente utilizado para el tratamiento del reflujo gastroesofágico. Recientemente la FDA norteamericana, junto con el laboratorio fabricante de cisaprida, ha advertido sobre el riesgo de arritmias graves en pacientes tratados con este fármaco.¹ La FDA recomienda que no se administre de manera concomitante con macrólidos, antifúngicos, algunos antidepresivos como la nefazodona o inhibidores de las proteasas, porque estos fármacos incrementan los niveles plasmáticos de cisaprida, de manera que puede producir un alargamiento del intervalo QT y arritmias graves, en algún caso de desenlace mortal. Además, y por el mismo motivo, la cisaprida está contraindicada en pacientes con antecedentes de arritmias o de alargamiento del QT, insuficiencia renal, cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, cáncer avanza-

do, y pacientes con trastornos electrolíticos como hipomagnesemia e hipopotasemia. Tampoco se recomienda en pacientes tratados con fármacos que alargan el QT, como antiarrítmicos, antipsicóticos, antidepresivos o astemizol y otros antihistamínicos H₁. Hay que reservar la cisaprida para los pacientes que no responden a las medidas no farmacológicas o a otros fármacos utilizados para el tratamiento del reflujo gastroesofágico como los antihistamínicos H₂ y el omeprazol y análogos. Las autoridades sanitarias españolas no han informado sobre esta cuestión.

Bibliografía

1. Josefson D. *BMJ* 1998; 317: 101.

Medicamentos recientemente retirados por razones de seguridad

Mibefradil: retirado en todo el mundo

El mibefradil (Quota[®]) es un bloqueador de los canales de calcio autorizado en diversos países para el tratamiento de la hipertensión arterial y la angina crónica. Produce vasodilatación coronaria y periférica sin inducir taquicardia refleja ni disminuir la contractilidad miocárdica.² Desde que fue comercializado en Estados Unidos y en casi todos los países latinoamericanos, se han recibido notificaciones de bradicardia grave y de rabdomiolisis en pacientes tratados simultáneamente con otros fármacos, como por ejemplo simvastatina. También se ha observado que el mibefradil aumenta las concentraciones plasmáticas de algunos inmunosupresores como el tacrolimus o la ciclosporina.³ Recientemente el laboratorio fabricante ha decidido retirarlo del mercado en todo el mundo, debido al riesgo de interacciones graves y después de que en un ensayo clínico realizado en pacientes con insuficiencia cardíaca no mostrara ningún efecto beneficioso.⁴ En España las autoridades sanitarias no han informado sobre esta cuestión.

Retirada de la ebrotidina

La ebrotidina (Ebrocit[®]) es un antihistamínico H₂ autorizado para el tratamiento de la úlcera gastroduodenal. En julio pasado el laboratorio fabricante y la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios anunciaron la suspensión de su comercialización, debido a las reacciones hepáticas graves notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia. De las 24 notificaciones espontáneas de hepatitis recibidas en enfermos tratados con ebrotidina, 12 se recibieron en el Centro de Farmacovigilancia de Andalucía, en el que se detectó el problema.

Retirada de los laxantes con fenoltaleína en diversos países

En diciembre pasado el Comité de Especialidades Farmacéuticas de la UE (CPMP) hizo pública

una nota sobre el riesgo carcinogénico y genotóxico de los laxantes que contienen fenoltaleína. En varios países como Alemania, Italia, Francia o Japón se ha decidido la retirada de estos productos del mercado, a causa del riesgo de cáncer observado en estudios en animales.⁵ La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios no ha dado ninguna información ni ha hecho ninguna recomendación, y no sabemos que de momento se haya emprendido ninguna medida reguladora.

Especialidades que contienen laxantes con fenoltaleína: Agarol Aloina[®], Agarol Parafina[®], Alofedina[®], Damalax[®], Emuliquen Laxante[®], Laxante Bescansa[®], Laxante Bescansa Aloico[®], Laxante Olan[®], Laxante Salud[®], Laxen Busto[®], Laxo Vian[®], Lipograsil[®], Píldoras Zeninas[®], Purgante Orravan[®], Sure Lax[®], Takata[®].

Pemolina: retirada en el Reino Unido

La pemolina (Dynamin[®]), un estimulante del sistema nervioso central autorizado en varios países para el tratamiento de niños con síndrome hiperkinético, se ha retirado en el Reino Unido debido a las notificaciones de hepatotoxicidad procedentes sobre todo de Estados Unidos.⁶

Clormezanona: retirada en Alemania

La clormezanona es un relajante muscular comercializado en España en la especialidad Lumbaxol Para[®], en combinación con paracetamol. En un número anterior del *Butlletí* anunciábamos la suspensión de su comercialización en Francia a causa del riesgo de reacciones cutáneas graves (véase *Butlletí Groc* 1997; 10: 12). Recientemente se ha decidido retirarla también en Alemania por el mismo motivo.⁷ Las autoridades sanitarias españolas no han tomado ninguna medida en relación con este problema.

Hepatotoxicidad por troglitazona

La troglitazona es un nuevo antidiabético oral aprobado en diversos países para el tratamiento de los pacientes con diabetes de tipo II que ya tomaban insulina o sulfonilureas, en los que las cifras de glucemia no se regulan de manera adecuada con alguno de estos fármacos. Desde su comercialización en Estados Unidos, a principios de 1997, la FDA recibió más de 150 notificaciones de casos de afectación hepática, desde aumentos de las enzimas hepáticas hasta algunos casos de insuficiencia hepática fulminante. Esto motivó la aplicación de medidas variables según el país. En Estados Unidos se recomienda practicar pruebas de función hepática al inicio del tratamiento, una vez al mes durante los primeros 6 meses, cada dos meses durante los 6 meses siguientes y "periódicamente" después. En caso de alteración de las pruebas o de presencia de algún síntoma de afectación hepática, se recomienda interrumpir el tratamiento.⁴ También en Estados Unidos se ha suspendido el tratamiento con este fármaco en un ensayo clínico a raíz de la muerte de un paciente por insuficiencia hepática.³ En el Reino Unido la troglitazona fue retirada del mercado en diciem-

bre pasado, dos meses después de su comercialización, por la misma causa.⁸

En los últimos meses la *Medicines Control Agency* británica está considerando la reintroducción de la troglitazona en el mercado después de revisar los datos de seguridad.⁹ En España la troglitazona no está comercializada.

Bibliografía

1. Brogden RN, Markham A. *Drugs* 1997; 54: 774-93.
2. Anónimo. *WHO Drug Information* 1998; 12: 14-5.
3. Anónimo. *Scrip* 1998; 2342: 20.
4. Anónimo. *WHO Drug Information* 1998; 12: 13-4.
5. Anónimo. *WHO Drug Information* 1998; 12: 15.
6. Anónimo. *WHO Drug Information* 1998; 12: 16.
7. Anónimo. *Current Problems in Pharmacovigilance* 1997; 23: 13.
8. Anónimo. *Scrip* 1998; 2337: 21.

Constitución de la Fundación *Institut Català de Farmacologia*

El 16 de junio se constituyó la Fundación *Institut Català de Farmacologia*. Su objetivo es promover la prescripción racional de los medicamentos y la utilización efectiva y eficiente de los medios terapéuticos. A tal fin, la Fundación promueve estudios e investigaciones sobre la farmacología y la terapéutica, elabora y publica materiales informativos sobre los medicamentos y su uso en el sistema sanitario, realiza tareas de formación y docencia, presta otros servicios de asesoría y de gestión, y coopera con organismos y entidades, nacionales y extranjeras, que tengan fines análogos.

La Fundación ICF tiene diversas líneas de trabajo: ensayos clínicos, farmacovigilancia (tarjeta amarilla, estudios de casos y controles y estudios caso/población), información sobre medicamentos (boletines, *Índex Farmacològic*, elaboración de pro-

tolos terapéuticos, servicio de consultas terapéuticas), estudios de utilización de medicamentos, y docencia de pre y postgrado, que se desarrollan en los ámbitos hospitalario, de atención primaria y de cooperación internacional.

El Patronato está presidido por el Prof. JA Salvà Miquel, y forman parte el Dr Carles Solà, Rector de la *Universitat Autònoma*, el Dr Salvador Doy en representación del *Departament de Sanitat i Seguretat Social*, el Sr Manel Jovells en representación del ICS, el Dr Josep I Cuervo como gerente de *Hospitals Vall d'Hebron*, el Dr Gianni Tognoni (del Instituto Mario Negri de Milán), el Dr Valerio Reggi (de la OMS en Ginebra), el Dr Miguel Márquez (exrepresentante de la OPS en Nicaragua y Cuba) y los Drs JM Arnau, D Capellà y JR Laporte, miembros del ICF.

Novedades de la Tarjeta Amarilla

Durante el primer semestre de 1998 hemos recibido 478 notificaciones. Diecinueve (4%) corresponden a efectos indeseados graves o mortales. Hasta el 30 de junio, el número total de casos notificados en Cataluña era de 10.167. Hasta el 20 de abril de este año, el número de casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia era de 52.234. En la figura 1 se puede ver el número de notificaciones recibidas por mes durante el período 1983-1997 y la evolución del número de notificaciones en el año 1998.

Un caso notificado: Hepatitis por nefazodona

Entre las notificaciones que hemos recibido durante este semestre, destacamos la de una enferma de 38 años con un síndrome depresivo tratado con nefazodona (300 mg al día) y loracepam. Cinco meses después de comenzar el tratamiento, inició un cuadro de astenia y molestias abdominales inespecíficas; por este motivo, se le practicó una analítica general que mostraba un patrón de hepatitis citolítica. Las serologías víricas y los anticuerpos antitejido fueron negativos. La suspensión de la nefazodona se siguió de una mejoría sintomática y bioquímica.

La nefazodona (Dutonin®) es un antidepresivo de reciente comercialización, estructuralmente similar a la trazodona. Su experiencia de uso todavía es muy escasa y los

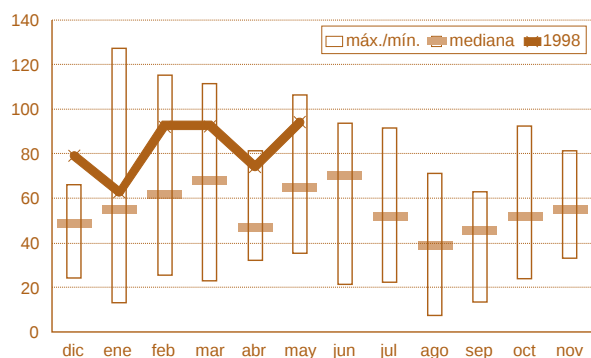


Figura 1. Número mensual de notificaciones recibidas entre 1983 y 1997.

datos de seguridad proceden de los ensayos clínicos; sus efectos indeseados más frecuentes son sequedad de boca, náuseas, somnolencia, astenia y mareo.^{1,2} Hasta ahora no se había descrito hepatotoxicidad asociada a este fármaco, pero se habían descrito alteraciones de la función hepática por trazodona: algunos casos de hepatitis citolíticas, colestásicas o mixtas reversibles al suspender el fármaco, un caso de hepatitis crónica activa y algún caso de necrosis hepática mortal.³⁻⁷

En el ICF se han recibido 5 notificaciones de sospecha de reacciones adversas en enfermos tratados con nefazodona: (1) mareo, boca seca y malestar general; (2) hipotensión, cefalea y erupción cutánea; (3) cefalea, mareo y nerviosismo; (4) erupción cutánea y pesadillas, y (5) erupción cutánea y edemas de extremidades inferiores.

En España se han notificado 14 reacciones adversas por nefazodona. Una de ellas, de Andalucía, describe el caso de una mujer de 73 años que presentó una hepatitis siete semanas después de haber iniciado el tratamiento con nefazodona y loracepam; en la notificación también consta que seguía tratamiento con las especialidades Cromatonbic Ferro® y Almax®, iniciado 10 días antes de la hepatitis. La enferma falleció un mes después y se consideró que los fármacos que había tomado podían haber contribuido a este desenlace.

Bibliografía

1. Robinson DS, Roberts DL, Smith JM, et al. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(suppl 2):31-8.
2. Davis R, Whittington R, Bryson HM. *Drugs* 1997; 53:608-36.
3. Longstreth GF, Hershman J. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:149-50.
4. Chu AG, Gunsolly BL, Summers RW, Alexander B, McChesney C, Tanna VL. *Ann Intern Med* 1983; 99:128-9.
5. Sheikh KH, Nies AS. *Ann Intern Med* 1983; 99:572.
6. Beck PL, Bridges RJ, Demetrick DJ, Kelly JK, Lee SS. *Ann Intern Med* 1993;118:791-2.
7. Hull M, Jones R, Bendall M. *Br Med J* 1994; 309:378.

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. El Institut Català de Farmacologia es independente 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, comuniquen-ho a l'Institut Català de Farmacologia.