

## También en este número:

Secreción inadecuada de hormona antidiurética producida por fármacos  
Efectos indeseados del orlistat  
Novedades de la Tarjeta Amarilla

pág. 14  
pág. 15  
pág. 16

## Noticias recientes

### Retirada del trovafloxacinó: hepatotoxicidad

El trovafloxacinó (Trovan®) fue comercializado en Estados Unidos en diciembre de 1997 y en Europa en julio de 1998, con unas indicaciones amplias que incluían infecciones respiratorias frecuentes como la neumonía adquirida en la comunidad y las agudizaciones de la bronquitis crónica. Hasta mayo de 1999 se estimaba que se habían realizado unos 2 millones y medio de prescripciones en todo el mundo (200.000 en Europa).

En este período se han comunicado 140 casos de hepatotoxicidad grave en pacientes tratados con trovafloxacinó, de los que 8 habían sido mortales o habían requerido un trasplante hepático. Dado el elevado número de casos comunicados y su gravedad, la Agencia Española del Medicamento, siguiendo las recomendaciones de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), decidió inicialmente modificar la ficha técnica y posteriormente suspendió su comercialización, con fecha 15 de junio de 1999, con las siguientes consideraciones: (1) hay una relación causal clara entre las reacciones hepáticas y el uso de trovafloxacinó; (2) estas reacciones son imprevisibles; (3) en los ensayos clínicos en los que se había comparado con otros fármacos no resultó más eficaz; (4) no hay indicaciones clínicas en las que no se disponga de alternativas terapéuticas adecuadas al trovafloxacinó. La FDA norteamericana no lo reti-

ró y limitó su uso a hospitales (el laboratorio fabricante, Pfizer, es norteamericano).

Hay que mencionar que también se han descrito casos de hepatotoxicidad grave por otras quinolonas ya comercializadas (como ciprofloxacino, ofloxacino o levofloxacino), pero en ningún caso con la frecuencia aparente observada con el trovafloxacinó.

### Ataques de sueño súbito por pramipexol

El pramipexol (Mirapexin®) es un nuevo agonista dopaminérgico aprobado como tratamiento adyuvante de la levodopa en los pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada.<sup>1</sup> Recientemente, la EMA ha publicado un comunicado sobre el riesgo de sueño súbito asociado al uso de pramipexol y ha decidido modificar la ficha técnica, a raíz de la notificación de diversos casos de sueño súbito en enfermos tratados con este fármaco.<sup>2,3</sup> Desde su autorización en 1997, en Estados Unidos se han notificado 19 casos de sueño de inicio brusco, 14 de ellos se produjeron mientras el paciente conducía y resultaron en 9 accidentes de tráfico con traumatismos en algunos casos. Estos episodios ocurren en intervalos variables desde el inicio del tratamiento y con cualquiera de las dosis recomendadas. Dado que pueden ser graves y que pueden aparecer sin que el paciente se dé cuenta, la EMA recomienda:

- (1) advertir a los pacientes tratados que no conduzcan ni hagan actividades en las que una falta de vigilia suponga un peligro para ellos o para otras personas;
- (2) advertir a los pacientes que han experimentado un episodio de este tipo que se pongan en contacto inmediato con su médico, y
- (3) dada la posibilidad de efectos aditivos, hay que recomendar prudencia cuando los pacientes estén tomando otros fármacos con efectos sedantes o alcohol, junto con pramipexol.

## Bibliografía

1. Anónimo. *Drug Ther Bull* 1999; 35: 36-40.
2. Anónimo. *WHO Information Exchange System* 1999; 87: 1.
3. Senior K. *Lancet* 1999; 353: 2043.

## Retirada del astemizol (Hismanal®) en todo el mundo

El laboratorio Janssen, comercializador de la especialidad Hismanal®, que contiene astemizol, ha decidido retirarla del mercado en todo el mundo. Esta decisión ha sido tomada después de una serie de modificaciones de la ficha técnica del producto, consistentes en advertencias, requeridas por la FDA norteamericana, a raíz del riesgo de arritmias ventriculares y de interacciones farmacológicas por inhibición de la metabolización. Según el propio laboratorio, la razón es puramente comercial debido a la caída de las ventas. En España hay comercializadas otras especialidades que contienen astemizol.

## Bibliografía

1. Anónimo. *Scrip* 1999; 2448: 19.

# Secreción inadecuada de hormona antidiurética producida por fármacos

El síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) se produce por un aumento de la secreción o una potenciación de los efectos de esta hormona. Se caracteriza por la presencia de hiponatremia sin edemas. Diversos fármacos (véase la tabla 1) pueden producirlo, pero también puede aparecer en el contexto de ciertas enfermedades neurológicas o psiquiátricas (atrofia cerebral, accidente vascular cerebral, tumor cerebral, psicosis), neoplásicas (linfomas, carcinoma de páncreas, carcinoma de pulmón de células

pequeñas), e infecciosas (tuberculosis, meningitis purulenta), entre otras.

Hay que sospecharla en los pacientes con síntomas neurológicos e hiponatremia, y una orina concentrada (osmolalidad > 300 mmol/kg), en ausencia de polidipsia o de signos que sugieran insuficiencia suprarrenal o hipotiroidismo. Su diagnóstico puede ser difícil, ya que si la hiponatremia es leve o moderada y de instauración progresiva, puede ser asintomática o presentarse sólo con sín-

Tabla 1. Fármacos que pueden causar SIADH por afectación de la secreción o la función de la ADH.<sup>1-4</sup>

|                   |                                                                                                                            |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • Antidepresivos  | tricíclicos – amitriptilina, desipramina, imipramina<br>IMAO – fenelcina, tranilcipromina<br>ISRS – fluoxetina, citalopram |
| • Antipsicóticos  | fenotiacinas – flufenacina, tioridacina<br>haloperidol                                                                     |
| • Antineoplásicos | – ciclofosfamida, cisplatino, melfalán, vincristina, vinblastina, vinorelbina                                              |
| • Otros           | – carbamacepina, clofibrato, clorpropamida, furosemida                                                                     |

tomas digestivos (anorexia, náuseas, vómitos). De hecho, la presentación clínica puede ser muy inespecífica y, en caso de que sea producida por psicofármacos, es difícil de diferenciar de la enfermedad que motiva la prescripción.<sup>4</sup> Si la hiponatremia es grave o de instauración aguda, predominan los síntomas de edema cerebral: confusión e irritabilidad, que pueden progresar a coma y convulsiones en los casos más graves. Se suele diagnosticar durante las primeras semanas o meses de la administración del fármaco causante y si se retira, puede mejorar en unos días.

Aunque el SIADH relacionado con el uso de fármacos es una reacción adversa rara, puede ser grave y hay que tenerlo presente, sobre todo en pacientes de edad avanzada tratados con psicofár-

macos que presentan un deterioro físico de causa no explicada.

## Bibliografía

1. Cano Ballesteros JC, Calvo Elípe A, Crespo Giménez A, Rodríguez Castro C. *Rev Clín Esp* 1998; 198: 851-2.
2. Berrocal E, Esteban C, Delgado V, Ruiz-Rivas JL, Fraga MI. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 78.
3. Pradalier A, Devars du Mayne JF, Barzegar C, Vincent D. *Thérapie* 1998; 53: 600-2.
4. Spigset O, Hedenmalm K. *Drug Saf* 1995; 12: 209-25.

## Efectos indeseados del orlistat

El orlistat (Xenical<sup>®</sup>) ha sido comercializado recientemente para el tratamiento de la obesidad, junto con medidas dietéticas. A diferencia de los fármacos disponibles para esta indicación, no tiene efecto anorexígeno. Es un inhibidor de las lipasas gastrointestinales, de manera que disminuye la absorción de las grasas ingeridas y aumenta su presencia en las heces.

Los ensayos clínicos indican que en las personas muy obesas, el orlistat junto con dieta produce una reducción modesta del peso, pero no modifica de manera significativa los factores de riesgo cardiovascular.<sup>1-3</sup> Así, en pacientes muy obesos (IMC de 30 a 43 kg/m<sup>2</sup>), asociado a dieta produjo una pérdida de 8,8 kg en un año, en comparación con 5,8 kg en los pacientes tratados con dieta más placebo, pero en el año siguiente los pacientes recuperaban 3,2 kg (si continuaban con 120 mg al día de orlistat), 4,3 kg (con 60 mg al día) o 5,6 kg (con placebo), de manera que el efecto es muy limitado, sobre todo si se tiene en cuenta que la mayoría de los pacientes pesaban más de 100 kg.<sup>1</sup>

Este efecto tan limitado se consigue a expensas de una elevada incidencia de efectos adversos que ha dado lugar a una tasa elevada de retiradas en los ensayos clínicos. Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales, relacionados con la falta de absorción de grasas, entre los que destacan la flatulencia y dolor abdominal (24%), urgencia fecal (22%), heces grasas (20%) y

oleosas (12%), aumento del número de deposiciones (11%), mancha oleosa (27%) e incontinencia fecal (8%).<sup>4</sup> Estos efectos son más frecuentes cuando se ingieren grandes cantidades de lípidos y disminuyen durante el segundo año de tratamiento.

Aunque la información sobre el riesgo de interacciones es escasa, el orlistat puede interferir en la absorción de vitaminas liposolubles. Además, se han notificado algunos casos de crisis hipertensiva en pacientes hipertensos obesos tratados con un antihipertensivo que habían iniciado tratamiento con orlistat en los días previos.<sup>5</sup> El orlistat está contraindicado en pacientes con síndrome de malabsorción o con colestasis, y no se recomienda durante la gestación.

## Bibliografía

1. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. *JAMA* 1999; 281: 235-42.
2. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, et al. *Lancet* 1998; 352: 167-73.
3. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, et al. *Diabetes Care* 1998; 21: 1288-94.
4. McNeely W, Benfield P. *Drugs* 1998; 56: 241-9.
5. Anónimo. *WHO ADR Newslett* 1998; 4: 11.

# Novedades de la Tarjeta Amarilla

De enero a agosto de 1999 se han evaluado 792 notificaciones. Treinta y nueve (4,9%) corresponden a efectos indeseados graves o mortales. Hasta el 30 de diciembre de 1998, el número total de casos notificados en Cataluña era de 10.629. Hasta el 14 de septiembre de 1999, el número de casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia era de 61.628. En la figura se puede ver el número medio de notificaciones recibidas por mes durante el período 1983-1998 y la evolución del número de notificaciones en el año 1999.

## Un caso notificado: Ageusia por terbinafina

Se trata de una paciente de 24 años a quien se prescribió terbinafina durante 16 días para el tratamiento de una pitiriasis versicolor. Después de terminar el tratamiento, consultó porque la micosis no había mejorado y, además, presentaba una ageusia que todavía persistía un mes más tarde.

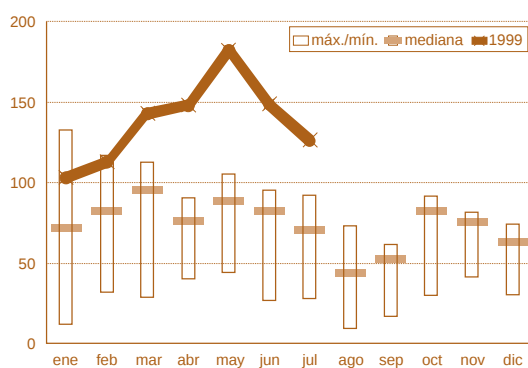
La terbinafina es un derivado alilamínico con un amplio espectro de acción antifúngica, que actúa inhibiendo la síntesis de esterol. Sus efectos indeseados más frecuentes son digestivos, cutáneos, cefalea y artromialgias. Con menor frecuencia pueden aparecer hepatotoxicidad y alteración del gusto.<sup>1-5</sup>

La disgeusia o hipogeusia por terbinafina se ha descrito en un 0,6% de los pacientes tratados.<sup>3,4</sup> No se sabe por qué mecanismo se produce. Parece que tendrían mayor riesgo los pacientes delgados y los mayores.<sup>4</sup> Es reversible al suspender el tratamiento, en general en 4-6 semanas, pero en ocasiones tarda unos meses en recuperarse.

Hasta ahora hemos recibido 15 notificaciones de sospechas de reacciones adversas por terbinafina, entre las que hay cuatro casos de disgeusia y uno de hipogeusia. El SEFV ha recibido hasta ahora 43 notificaciones, y 13 de éstas son alteraciones del gusto.

## Bibliografía

1. Beutler M, Hartmann K, Kuhn M, Gartmann J. *Br Med J* 1993; 307: 26.
2. Juhlin L. *Lancet* 1992; 339: 1483.
3. O'Sullivan DP, Needham CA, Bangs A, Atkin K, Kendall FD. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 559-65.
4. Stricker BHC, Van Riemsdijk MM, Sturkenboom MCJ, Ottervanger JP. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 313-8.
5. Villota Hoyosa R, González-Ruiz M. *Aten Primaria* 1999; 23: 102-3.



Número mensual de notificaciones recibidas desde 1983.

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

**Comité editorial** Antònia Agustí, Josep Maria Arnau, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Eduard Diogène, 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. (15,02 €); 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, comuniquem-ho a l'Institut Català de Farmacologia.