

Vol. 13, n.º 1
enero - febrero 2000

butlletí groc

Fundació Institut Català de Farmacologia
Universitat Autònoma de Barcelona

Visite el web de la *Fundació Institut Català de Farmacologia*

<http://www.icf.uab.es>

Donde puede obtener números anteriores del **butlletí groc** y consultar su edición electrónica.

También en este número:

Efectos indeseados del antipsicótico olanzapina
Novedades de la Tarjeta Amarilla

pág. 3
pág. 4

Hemorragias por antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son ampliamente utilizados en el tratamiento de cuadros depresivos y otros trastornos psiquiátricos. Sus efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales (náusea, vómitos, dispepsia, diarrea) y neuropsiquiátricos (ansiedad, cefalea, insomnio). Recientemente se han publicado varios casos de alteraciones hemorrágicas (hematoma espontáneo, equimosis, petequias, púrpura, epistaxis, menorragias y hemorragias digestivas) en pacientes tratados con fluoxetina, paroxetina, sertralina y fluvoxamina.¹⁻¹² También se han descrito por venlafaxina.¹³ El Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, en el que participa la Tarjeta Amarilla, ha recibido más de mil notificaciones.

En muchos casos, el número de plaquetas y las pruebas de coagulación eran normales, mientras que el tiempo de sangría era normal o estaba alargado,^{2,11} y el estudio de la función plaquetaria mostraba una alteración de la agregación compatible con un defecto de la liberación de serotonina.^{2,5,8} Se ha sugerido que se trata de un efecto dependiente de la dosis y que está en relación con las concentraciones plasmáticas de los ISRS.

Recientemente se ha publicado un estudio de casos y controles de base poblacional, con 1.651 pacientes con úlcera gastrointestinal sangrante y 248 con perforación, que fueron comparados con más de 10.000 controles sin estas patologías.¹⁴ Los pacientes tratados con un ISRS presentaron un

riesgo tres veces mayor de hemorragia digestiva que los no expuestos. La magnitud del riesgo no se modificaba con la edad, el sexo, la dosis ni la duración del tratamiento. Se calculó una incidencia de hemorragia de un caso por 8.000 prescripciones. No se observó que ningún antidepressivo estuviese asociado con un riesgo de perforación de úlcera. El uso concomitante de antiinflamatorios no esteroides (AINE) aumentaba el riesgo de sangrado a 15 veces.

Se han sugerido dos mecanismos por los que los antidepressivos ISRS podrían aumentar el riesgo de hemorragia. Por una parte, inhiben la captación y almacenamiento de la serotonina por la plaqueta. La serotonina se encuentra normalmente en unos gránulos intraplaquetarios, y cuando se desencadena la hemostasia es liberada y estimula la agregación plaquetaria. La acción de los ISRS daría lugar a disfunción plaquetaria.¹⁵ Por otra parte, se ha sugerido que los ISRS inhiben la síntesis del óxido nítrico, que es esencial para la síntesis de GMP_c (nucleótido implicado en la regulación de la agregación plaquetaria).¹⁶ El riesgo de hemorragia asociado a los AINE se debe a su efecto inhibidor de la síntesis de prostaglandinas gástricas y a su efecto antiagregante plaquetario. Además, hay que tener en cuenta que la mayoría de AINE son sustratos de la enzima CYP2C9,¹⁷ y algunos ISRS, sobre todo fluvoxamina, inhiben esta enzima, de manera que podrían favorecer la acumulación de los AINE y aumentar su toxicidad.¹⁸

Conclusión

Se han descrito numerosos casos de trastornos hemorrágicos en pacientes tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Algunos de estos pacientes presentaban una alteración de la agregación plaquetaria compatible con un defecto de la liberación de serotonina. Los ISRS interfieren la agregación plaquetaria. En un estudio reciente se ha visto que los ISRS aumentan el riesgo de sangrado digestivo en 2,6 veces, y que en los pacientes tratados simultáneamente con ISRS y antiinflamatorios no esteroides (AINE) el riesgo es de 15 veces. Por tanto, hay que ser especialmente prudente en la

prescripción de estos fármacos a pacientes con riesgo elevado de hemorragia digestiva (los que tienen úlcera, los que tienen antecedente de hemorragia digestiva y los de edad avanzada), o de otra localización, y también a los tratados con AINE. Aunque no hay información sobre el riesgo en pacientes tratados con antiagregantes plaquetarios, en principio hay que aplicar las mismas precauciones.

Bibliografía

1. Yaryura-Tobias JA, Kirschen H, Ninan P, Mosberg HJ. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 949.
2. Evans TG, Buys SS, Rodgers GM. *N Engl J Med* 1991; 324: 1671.
3. Aranth J, Lindberg C. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 412.
4. Gunzberger DW, Martínez D. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1751.
5. Alderman CP, Moritz CK, Ben-Tovim DI. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 1517-9.
6. Pai VB, Kelly MW. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 786-8.
7. Skop B, Brown T. *Psychosomatics* 1996; 37: 12-6.
8. Ottervanger JP, Stricker BHC, Huls J, Weeda JN. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 781-2.
9. Cooper TA, Valcour VG, Gibbons RB, O'Brien-Falls K. *Am J Med* 1998; 104: 197-8.
10. Tielens JAE. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 883-4.
11. Calhoun JW, Calhoun DD. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 443.
12. Leung M, Shore R. *Can J Psychiatry* 1996; 41: 604-5.
13. Kohn S, Labbate LA. *Can J Psychiatry* 1997; 42: 91.
14. de Abajo FJ, García Rodríguez LA, Montero D. *BMJ* 1999; 319: 1106-9.
15. Oyesanmy O, Kunkel EJS, Monti DA, Field HL. *Psychosomatics* 1999; 40: 414-21.
16. Shen WW, Swartz CM, Calhoun JW. *Psychosomatics* 1999; 40: 268-9.
17. Miners JO, Birkett DJ. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 525-38.
18. Hemeryck A, De Vriendt C, Belpaire FM. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 54: 947-51.

Especialidades que contienen antidepressivos inhibidores de la recaptación de serotonina:

Fluoxetina: Adofen[®], Astrin[®], Fluoxetina Bayvit[®], Fluoxetina Cantabria[®], Fluoxetina Lacer[®], Fluoxetina Normon[®], Fluoxetina Pharmagenus[®], Fluoxetina Qualix[®], Fluoxetina Ratiopharm[®], Nodepe[®], Prozac[®], Reneuron[®].
 Fluvoxamina: Dumirox[®].
 Paroxetina: Casbol[®], Frosinor[®], Motivan[®], Seroxat[®].
 Sertralina: Aremis[®], Besitran[®].
 Citalopram: Prisdal[®], Seropram[®].

Efectos indeseados del antipsicótico olanzapina

Entre un 50 y un 75% de los pacientes tratados con antipsicóticos clásicos, como haloperidol, presentan síntomas extrapiramidales, como distonía, acatisia, parkinsonismo o, más raramente, discinesia tardía y síndrome neuroléptico maligno.¹ Los denominados antipsicóticos atípicos producen menos efectos extrapiramidales.² Esto se ha atribuido a que tienen mayor afinidad por los receptores 5-HT₂ de la serotonina que por los de la dopamina. Desde hace tiempo se dispone de la clozapina (Leponex[®]), que se ha mostrado eficaz en pacientes esquizofrénicos resistentes a los antipsicóticos clásicos. No obstante, puede producir agranulocitosis en alrededor de un 1% de los tratados, lo que obliga a hacer un seguimiento periódico de los pacientes (véase *Butll Groc* 1999; 12: 17-8). Otros antipsicóticos "atípicos" son risperidona (Risperdal[®]) y olanzapina (Zyprexa[®]). La **olanzapina** es estructuralmente similar a la clozapina, pero no produciría agranulocitosis. En el tratamiento de la esquizofrenia su eficacia a corto plazo es similar a la del haloperidol o la risperidona, y produce menos efectos extrapiramidales.³

En ensayos clínicos comparativos, la incidencia de síntomas extrapiramidales agudos ha sido más baja en el grupo tratado con olanzapina (18%) que en el tratado con haloperidol (46,5%).⁴ Los antipsicóticos clásicos producen una incidencia anual acumulada de discinesia tardía de 5%.⁵ Los antipsicóticos atípicos se asocian a una incidencia más baja, de un 1%,^{6,7} e incluso se ha sugerido que pueden mejorar los síntomas. Un análisis conjunto de diversos ensayos clínicos comparativos con haloperidol mostró una incidencia de discinesia tardía de 4,6% en el grupo tratado con haloperidol, comparado con 1% entre los tratados con olanzapina.^{6,7}

Hasta ahora sólo se han descrito algunos casos de síndrome neuroléptico maligno posiblemente asociados a olanzapina⁸ y un caso de elevación de las CPK.⁹ No obstante, y como precaución general, en los pacientes tratados con olanzapina se debe vigilar la aparición de cualquier síntoma sugestivo del cuadro.

Los efectos indeseados más frecuentes de la olanzapina son hipotensión ortostática, sedación, estreñimiento, aumento de peso, mareo, cefalea y agitación. Se han descrito algunos casos de aumento de las transaminasas, convulsiones,^{10,11} hiperglucemia^{12,13} y diabetes.¹⁴ La agranulocitosis, descrita en alrededor de un 1% de los pacientes tratados con clozapina, no ha sido observada en los ensayos clínicos con olanzapina. Recientemente se han descrito un caso de agranulocitosis¹⁵ y uno de neutropenia atribuidos a olanzapina, este último en

un paciente que ya había sufrido una neutropenia previa por clozapina. Olanzapina, clozapina y risperidona tienen actividad antiserotoninérgica y pueden empeorar un trastorno obsesivo-compulsivo o precipitar uno nuevo.¹⁷

Conclusión

La olanzapina es un nuevo antipsicótico que produce menos síntomas extrapiramidales agudos que los antipsicóticos clásicos y los datos disponibles sugieren que la incidencia de discinesia tardía también es más baja. Produce otros efectos indeseados, algunos propios de los antipsicóticos clásicos (como hipotensión ortostática y aumento de peso), y otros no (hiperglucemia, diabetes). Aunque faltan datos de eficacia y de seguridad a largo plazo, se puede afirmar que la incidencia de neutropenia es más baja que con clozapina. Es preciso notificar los episodios de neutropenia o agranulocitosis en pacientes tratados con un nuevo antipsicótico.

Bibliografía

1. Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(suppl 12): 23-7.
2. Campbell M, Young PJ, Bateman DN, Smith JM, Thomas SHL. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 13-22.
3. Anónimo. *Butll Inf Ter SCS* 1999; 11: 3-4.
4. Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD, Beasley CM, Potvin JH, Kiesler GM. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 205-11.
5. Kane J. *Br J Psychiatry* 1999; 174(suppl 37): 26-9.
6. Tollefson GD, Beasley CM, Tamura RN, Tran PV, Potvin JH. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1248-54.
7. Beasley CM, Dellva MA, Tamura RN, et al. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 23-30.
8. García López MM, Ciprés L, de Cendra E, Vilalta Franch J. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 239.
9. Marcus EL, Vass A, Zislin J. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 697-700.
10. Lee JW, Crismon ML, Dorson PG. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 554-6.
11. Wyderski RJ, Starrett WG, Abou-Saif A. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 787-9.
12. Fertig MK, Brooks VG, Shelton PS. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 687-9.
13. Ober SK, Hudak R, Rusterholtz A. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 970.
14. Lindenmayer JP, Patel R. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1471.
15. Naumann R, Felber W, Heilemann H, Reuster T. *Lancet* 1999; 354: 566-7.
16. Benedetti F, Cavallaro R, Smeraldi E. *Lancet* 1999; 354: 567.
17. Mottard JP, de la Sablonnière JF. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 799-800.

Novedades de la Tarjeta Amarilla

Desde enero hasta diciembre de 1999 hemos recibido 1.086 notificaciones. Hasta el 31 de diciembre, el número total de casos notificados en Cataluña era de 11.648. Hasta el 29 de noviembre de este año, el número de casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia era de 62.849. En la figura se puede observar el número medio de notificaciones recibidas por mes durante el período 1983-1998 y la evolución del número de notificaciones durante en el año 1999.

Un caso notificado: Insomnio por atorvastatina

Se trata de una paciente de 64 años a la que se prescribió atorvastatina (10 mg al día) por una dislipemia. No recibía ningún otro fármaco. Tres días después de comenzar a tomarla, presentó insomnio que persistió hasta que se suspendió el tratamiento, una semana después de haberlo iniciado.

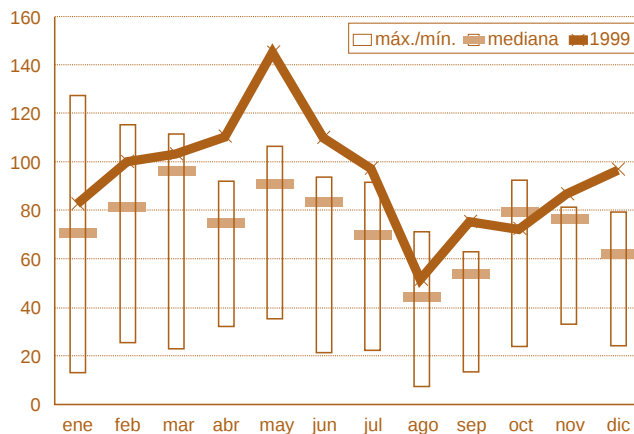
La atorvastatina es un inhibidor de la hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, enzima que cataliza un paso limitante en la síntesis hepática de colesterol. Las reacciones adversas más frecuentes son las altera-

ciones gastrointestinales y, más raramente, cefalea, astenia, mareo, erupciones cutáneas, hepatotoxicidad, miopatía y trastornos del sueño (insomnio y pesadillas).¹ Se ha propuesto que el insomnio sería consecuencia de la inhibición de la síntesis de isopreno, producto formado en la biosíntesis de colesterol y que interviene en el mantenimiento del sueño.²

Hasta ahora hemos recibido 49 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a atorvastatina, entre las que hay dos casos de insomnio. También hemos recibido 85 sobre lovastatina (incluyen cuatro casos de insomnio), 42 notificaciones sobre simvastatina (una de insomnio), 14 sobre fluvastatina (una de insomnio) y 35 de pravastatina (dos de insomnio). En la base de datos del SEFV hay 186 notificaciones de sospecha de reacciones adversas a atorvastatina, 10 de las cuales son de insomnio.

Bibliografía

1. Parfitt K. Martindale: The complete drug reference, 32th ed. Massachusetts: *Pharmaceutical Press*; 1999.
2. Vgontzas AN, Kales A, Bixler EO, Manfredi RL, Tyson KL. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 730-7.



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, 2.600 ptas. (15,63 €); 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.