

También en este número:

Depresión por isotretinoína	pág. 10
Hepatotoxicidad por leflunomida	pág. 11
Lo que se debe notificar	pág. 12

Dobesilato cálcico y agranulocitosis

El dobesilato cálcico es un fármaco sin acciones farmacológicas ni eficacia bien definidas. Se dice que disminuye la permeabilidad capilar, la agregación de las plaquetas y la viscosidad de la sangre.^{1,2} Es promovido para el tratamiento de la retinopatía diabética y la insuficiencia venosa crónica (Doxium®), así como para el de hemorroides y otros cuadros, a dosis de 500 a 1.000 mg al día por vía oral, o bien en forma de pomada de aplicación local para las hemorroides (Proctium®). Actualmente está comercializado en Alemania, Austria, España, Francia, Grecia, Italia, Portugal y Suiza, así como en varios países latinoamericanos. No está comercializado en Estados Unidos, el Reino Unido ni los países nórdicos. Se han descrito casos anecdóticos de fiebre farmacológica^{3,4} y de agranulocitosis, tres de ellos en España,⁵⁻⁸ asociados a su uso.

Una publicación reciente ha sugerido que el riesgo de agranulocitosis asociado a su uso es elevado. Se trata de un estudio de casos y controles realizado en la *Fundació Institut Català de Farmacologia*,⁹ en colaboración con los Servicios de Hematología de Barcelona y su Área Metropolitana. Se incluyeron todos los casos de agranulocitosis que cumplieran criterios diagnósticos rigurosos, en el período 1980-1998, con un seguimiento total de 68,5 millones de años-persona. De 12 pacientes con agranulocitosis que estaban recibiendo tratamiento con dobesilato (entre otros fármacos), dos recibieron de nuevo el fármaco una vez recuperados y presentaron otro episodio de agranulocitosis. Ninguno de estos casos fue mortal.

Los resultados se muestran en la tabla siguiente:

Dobesilato y agranulocitosis

• Riesgo relativo:	23,7 (IC95%, 7,5-74)
• Riesgo atribuible:	5% de todos los casos de agranulocitosis
• Incidencia entre los tratados:	12,1 casos por millón de pacientes tratados
• Número de casos de agranulocitosis por dobesilato en España:	7 a 9 al año

Una búsqueda en Medline identificó 12 ensayos clínicos sobre dobesilato controlados con placebo en el tratamiento de la retinopatía diabética, y cinco en el de la «insuficiencia venosa crónica». En alguno de estos ensayos se ha encontrado un efecto sobre alguna variable de significación dudosa en relación con la enfermedad objeto del estudio (p. ej., viscosidad sanguínea y presión intraocular en el caso de la retinopatía, o parámetros pletismográficos en el de la insuficiencia venosa), pero en ellos no se ha observado efecto sobre variables relevantes. Además, los resultados del conjunto de los ensayos son inconsistentes entre sí.⁹

El caso de la agranulocitosis por dobesilato cálcico es el de un fármaco sin pruebas convincentes de eficacia clínica, pero con pruebas bastante claras de toxicidad potencialmente grave. Las pruebas de la eficacia de otros fármacos utilizados en la insuficiencia venosa (llamados flebotónicos o venotónicos), como rutósidos, hesperidina, esculina, metocalcona y otros, son igualmente de mala calidad y poco convincentes. En Europa quedan pocos países donde estos fármacos estén en el mercado y sean financiados a cargo de los impuestos de los ciudadanos. Es triste que en España todavía haya que recordar que los fármacos ineficaces no son placebos.

Bibliografía

1. Parfitt K. *Martindale The Extra Pharmacopoeia*, 32ª ed. Pharmaceutical Press, Londres, 1999.
2. Tejerina T, Ruiz E. *Gen Pharmacol* 1998; 31: 357-60.
3. Puyana J, Fraj J, De la Hoz F, et al. *Int Arch Allergy Immunol* 1990; 92: 364-5.
4. Galindo Bonilla PA, García Rodríguez R, Feo Brito F, et al. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1996; 24: 19-21.
5. Kulesa W, Becker EW, Berg PA. *Dtsch Med Wochenschr* 1992; 117: 372-4.
6. Cladera Serra A, Blasco Mascaró I, Oliva Berini E, Ramos Díaz F. *Med Clín (Barc)* 1995; 105: 558-9.
7. García Benayos E, García Díaz B, Pérez G. *Pharm World Sci* 1991; 19: 251-2.
8. Azaceta G, Saenz-Cusi A, Olave T, Palomera L. *An Med Int (Madr)* 2000; 17: 337-8.
9. Ibáñez L, Ballarín E, Vidal X, Laporte J-R. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 763-7.

Depresión por isotretinoína

La isotretinoína (Roacutan[®], Isotrex[®]) es un retinoide (derivado de la vitamina A) utilizado desde comienzos de los años ochenta en el acné quístico grave que no responde al tratamiento antibiótico convencional (en hombres) ni al tratamiento hormonal (en mujeres).¹ Actúa reduciendo la producción de sebo.

A causa del riesgo de malformaciones congénitas graves asociadas a su uso (sobre todo microcefalia, malformaciones del aparato auditivo externo y retraso mental²), es un medicamento sometido al régimen "de Especial Control Médico". Esto implica que sólo puede ser prescrita por dermatólogos, que es necesario formalizar una ficha terapéutica numerada para cada paciente (donde consten la historia clínica, el diagnóstico y el tratamiento recibido) y, para las mujeres, una declaración escrita en la que la paciente manifieste que ha sido debidamente informada de los efectos teratogénicos, y otros requisitos de prescripción y de dispensación. Las pacientes tratadas deben usar un método contraceptivo fiable. Estudios realizados en otros países indican que en la práctica estas precauciones no siempre se siguen, y que también es utilizada a menudo para el tratamiento de formas menos graves de acné.^{3,4} Hasta ahora, según datos del laboratorio fabricante

(Hoffmann-La Roche), ha sido usada por más de 8 millones de pacientes.⁴

En los últimos años se han notificado casos de depresión, e incluso de suicidio, atribuidos a su uso.

En el Reino Unido, entre 1982 y 1998 se notificaron 1.349 sospechas de efectos adversos. Un 5% fueron trastornos psiquiátricos, entre los cuales hubo casos de depresión y de suicidio. Los más frecuentes, sin embargo, fueron los cutáneos (sobre todo erupción, sequedad mucosa y fotosensibilidad, hasta un 18% del total), musculoesqueléticos (mialgia y artralgia, 11%), digestivos (queilitis, dolor abdominal y boca seca, 10%), oftálmicos (conjuntivitis, ojos secos y visión borrosa, 7%) y neurológicos (migraña y convulsiones, 7%).⁵

Entre 1985 y 1998, en Australia se notificaron 129 efectos adversos, de los que 12 eran depresión; en dos de estos pacientes el cuadro desapareció tras suspender su administración y reapareció después de reiniciarla.⁶

En Estados Unidos, entre 1982 y el 2000 la FDA recibió 431 notificaciones de depresión, ideación suicida, intento de suicidio o suicidio (37 casos) en

pacientes tratados con isotretinoína. Las edades fueron de 13 a 32 años (mediana de 17 años). La dosis máxima mediana fue de 1 mg/kg al día (la recomendada es de 0,5 a 2 mg/kg al día). La FDA también ha tenido conocimiento de 110 casos adicionales de ingreso hospitalario por depresión, ideación suicida o intento de suicidio en 85 pacientes usuarios de isotretinoína y 25 que habían dejado de tomarla hacía poco. La edad y la dosis eran similares a las de la serie comentada anteriormente. Muchos mejoraron tras la suspensión del tratamiento, pero otros presentaron un cuadro persistente. Cuatro volvieron a recibir isotretinoína una vez se hubo resuelto la depresión; en uno de ellos los síntomas reaparecieron y los otros tres pudieron continuar tomando la isotretinoína, aunque a dosis más bajas, evitando el consumo de alcohol y uno de ellos con un antidepresivo. La FDA también ha tenido conocimiento de 284 casos adicionales de depresión que no motivaron ingreso hospitalario, en 149 casos acompañada de otros efectos indeseados somáticos.⁷

El Centro de Farmacovigilancia de Cataluña ha recibido 19 notificaciones de sospecha de reacciones adversas a isotretinoína, 2 de las cuales son casos de depresión. Se calcula que actual-

mente en Cataluña hay entre 2.200 y 6.700 pacientes tratados con isotretinoína.

En principio, la aparición de síntomas de depresión en un paciente tratado con isotretinoína debe hacer sospechar que la causa es el fármaco. En estos casos es necesario suspender la administración. Si, para algún paciente en concreto, se considera que la isotretinoína es necesaria, se puede intentar reiniciar el tratamiento a dosis más bajas que las probadas inicialmente.

Bibliografía

1. Anónimo. *Butll Inf Ter ICS* 1988; 2: 57-62.
2. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish,WD, et al. *N Engl J Med* 1985; 313: 837-41.
3. Anónimo. *Prescrire* 2000; 20: 516-8.
4. Josefson D. *BMJ* 1998; 316: 723.
5. Anónimo. *Curr Problems Pharmacovigilance* 1998; 24: 12.
6. Anónimo. *Australian Adv Drug React Bull* 1998; 17: 11.
7. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. *N Engl J Med* 2001; 344: 460.

Hepatotoxicidad por leflunomida

La leflunomida (Arava®) es un derivado isoxazólico que inhibe la síntesis de pirimidina por acción sobre la enzima dihidroorotato-deshidrogenasa. Tiene actividad antiproliferativa sobre las células T y también efecto antiinflamatorio.¹⁻³ Fue aprobada en septiembre de 1999 por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide.

Hasta ahora, la EMA ha tenido conocimiento de 295 casos de alteraciones hepáticas asociadas a su uso, sobre una experiencia global de uso de 104.000 años-paciente de tratamiento. De los 295 casos, 121 se consideraron graves y, de ellos, 9 fueron mortales. Todos fueron diagnosticados en los primeros 6 meses de tratamiento. Casi un 80% de los casos graves ocurrieron en pacientes que tomaban simultáneamente algún otro medicamento con posibilidad de producir hepatotoxicidad (principalmente metotrexato), y un 27% presentaban otros factores de riesgo de enfermedad hepática.

Es necesario recordar que el uso de leflunomida está contraindicado en pacientes con afectación hepática, porque los posibles efectos tóxicos hepáticos ya fueron identificados durante su desarrollo clínico. Además, desde su aprobación por la EMA, ya se habían indicado unas normas para la vigilancia de

la función hepática en pacientes tratados: se debe determinar la ALT (GPT) antes de iniciar el tratamiento, una vez al mes durante los primeros 6 meses de tratamiento, y después una vez cada dos meses; si en alguna determinación la ALT es de entre 2 y 3 veces el límite superior de la normalidad, se debe determinar una vez por semana y considerar la posibilidad de reducir la dosis (a 10 mg); si la ALT persiste elevada por encima de 2 veces el nivel normal, se debe suspender el tratamiento.

La leflunomida también ha sido implicada en la producción de casos ocasionales de pancitopenia y de reacciones cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.⁴

Se puede encontrar más información sobre la hepatotoxicidad de la leflunomida en www.ema.eu.int/pdfs/human/press/pus/561101en.pdf.

Bibliografía

1. Anónimo. *Med Lett Drugs Ther* 1998;40: 110-2.
2. Prakash A, Jarvis B. *Drugs* 1999; 58: 1137-64.
3. Anónimo. *Drug Ther Bull* 2000; 38: 52-4.
4. Anónimo. *WHO Drug Information* 1999; 13: 238.

Lo que se debe notificar

Es conveniente notificar cualquier efecto indeseado asociado al uso de medicamentos y en particular los siguientes:

- Todas las sospechas de reacciones graves o mortales, las desconocidas o inesperadas, las que requieran ingreso, prolonguen la estancia hospitalaria o tengan efectos irreversibles, y las que sean malformaciones congénitas.
- Todas las sospechas de reacciones en pacientes tratados con fármacos de reciente introducción en terapéutica, como los incluidos en el cuadro adjunto.

Fármacos comercializados en España durante los últimos dos años

almotriptán (Almogran®, Amignul®) – antimigrañoso
brinzolamida (Azopt®) – antiglaucomatoso
bupropiona (Zyntabac®, Quomem®) – deshabituación del tabaco
celecoxib (Celebrex®) – AINE inhibidor de la COX-2
clopidogrel (Iscover®, Plavix®) – antiagregante plaquetario
dosmalfato (Diotul®) – antiulceroso
efavirenz (Sustiva®) – antirretroviral
entacapona (Comtan®) – antiparkinsoniano
eprosartán (Eprosartan Smithkline®, Navixen®, Tevetens®) – antihipertensivo antagonista de la angiotensina
etanercept (Embrex®) – antirreumático inhibidor del factor de necrosis tumoral
fosfenitoína (Cereneu®) – antiepiléptico
infliximab (Remicade®) – inhibidor del factor de necrosis tumoral para artritis reumatoide y ciertas formas de enfermedad de Crohn
leflunomida (Arava®) – antirreumático modificador del curso
lomefloxacin (Ocacin®) – fluoroquinolona
miglitol (Diastabol®, Plumarol®) – hipoglucemiante oral
moxifloxacin (Actira®, Octegra®, Proflox®) – fluoroquinolona
nicorandil (Dancor®) – antianginoso
orlistat (Xenical®) – inhibidor de la lipasa pancreática (obesidad)
palivizumab (Synagis®) – profilaxis de la infección por VRS en niños
quetiapina (Quetiapina Zeneca®, Seroquel®) – antipsicótico
rabeprazol (Pariet®) – antiulceroso inhibidor de la bomba de protones
repaglinida (Novonorm®) – hipoglucemiante oral
ribavirina (Rebetol®) – antivírico (hepatitis B)
risedronato (Actonel®) – bifosfonato
rizatriptán (Maxalt®) – antimigrañoso
rofecoxib (Recox®, Vioxx®) – AINE inhibidor de la COX-2
telmisartán (Micardis®, Pritor®) – antihipertensivo antagonista de la angiotensina
tinzaparina (Innohep®) – heparina de bajo peso molecular
tolterodina (Detrusitol®, Urotrol®) – anticolinérgico (incontinencia urinaria)
zafirlukast (Accolate®, Aeronix®, Olmoran®) – antiasmático
zanamivir (Relenza®) – antivírico (gripe)

Director Joan-Ramon Laporte. **Redacción y coordinación** Montserrat Bosch.

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

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Tel. 93 427 46 46. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. La Fundació 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.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88
Suscripciones. España, 2.700 ptas. (16,23€); extranjero 14 \$.
Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia (adjuntando fotocopia del carnet de estudiante)

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.