

## También en este número:

Efectos indeseables graves del nuevo antiinflamatorio ketorolac  
Bendazac: propuesta de retirada

pág. 3  
pág. 4

## Seguridad del nuevo antidepresivo fluoxetina

La fluoxetina (Adopen®, Prozac®, Reneuron®) es un nuevo antidepresivo que inhibe selectivamente la recaptación de serotonina. En los últimos años se han comercializado dos fármacos más con esta acción: fluvoxamina y paroxetina.

### Perfil general de seguridad

Los inhibidores de la recaptación de la serotonina tienen poca afinidad por los receptores muscarínicos. Por esta razón se les suponen menos efectos anticolinérgicos y, en consecuencia, una mejor tolerancia que la de los antidepresivos tricíclicos. Además, se ha sugerido que producirían menos efectos indeseables cardiovasculares que los tricíclicos y que, por tanto, serían más seguros en caso de intoxicación. Sin embargo, no se ha estudiado la toxicidad cardíaca en ancianos ni en cardiopatas.

Los efectos indeseables más frecuentes de la fluoxetina son digestivos –sobre todo náuseas– y los derivados de su efecto estimulante: ansiedad, nerviosismo, temblor e insomnio. Los ensayos clínicos previos a su comercialización sugieren que la frecuencia de efectos anticolinérgicos es inferior a la registrada con antidepresivos tricíclicos; sin embargo, alrededor de un 14% de los pacientes presentaron boca seca y aumento de la sudoración.<sup>1</sup>

Poco después de la comercialización de la fluoxetina, el principal motivo de preocupación ha sido la sospecha de que pueda inducir ideación suicida y comportamiento violento.<sup>2</sup> El laboratorio fabricante analizó los datos de 17 ensayos clínicos en los que se comparaba la fluoxetina con antidepresivos tricíclicos o con placebo, y concluyó que la fluoxetina no aumenta la frecuencia de ideación suicida ni precipita actos suicidas.<sup>3</sup> Apesar de algunos defectos metodológicos que podrían invalidar el resulta-

do de esta revisión, con los datos disponibles hasta ahora no se puede decir que la fluoxetina aumente la ideación suicida, pero se sigue dudando de que no aumente la hostilidad y la agresividad.<sup>2</sup>

En pacientes tratados con fluoxetina se han registrado episodios de convulsiones y casos aislados de acatisia, reacciones distónicas, discinesia orolingual y empeoramiento de reacciones extrapiramidales producidas por antipsicóticos. Parece que la fluoxetina produciría alteraciones sexuales: anorgasmia, retraso en alcanzar el orgasmo, orgasmos espontáneos, dificultades en la eyaculación, anestesia del pene y disminución de la libido. También se han descrito algunos casos de erupción cutánea y uno de enfermedad del suero.<sup>4,5</sup>

Se ha notificado un caso de hematomas subdurales bilaterales en un paciente tratado con fluoxetina;<sup>6</sup> los autores de esta notificación citaban un caso de petequias y alargamiento del tiempo de sangría, también en un paciente tratado con este fármaco. Sin embargo, no se sabe que la inhibición de la recaptación de serotonina inhiba la función plaquetaria. En la base de datos del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS hay algunas notificaciones de casos de hemorragias (digestivas, cerebrales, oculares, vaginales y uterinas).

### Interacciones farmacológicas

La fluoxetina puede producir interacciones farmacológicas potencialmente graves, si se administra con antidepresivos IMAO o tricíclicos, antipsicóticos, litio, carbamacepina, triptófano y posiblemente con otros fármacos.<sup>5,7</sup> Puesto que el t<sub>1/2</sub> conjunto de la fluoxetina y su metabolito activo es de 8-13 días, se recomienda que, cuando sea posible, se dejen pasar unas 6 semanas entre la retirada de la fluoxetina y la introducción de alguno de estos fármacos.

## Notificaciones recibidas

Hemos recibido 35 notificaciones que describen 70 reacciones adversas. Las digestivas son las más frecuentes (19) y consisten en dispepsia, náuseas, vómitos y diarreas, en ocasiones de gravedad moderada. Además, hay 2 casos de hepatitis colestásica en dos pacientes de 63 y 87 años en los que se excluyeron otras causas de hepatitis.

En orden de frecuencia les siguen las reacciones psiquiátricas (14), entre las que cabe destacar una crisis de ansiedad acompañada de taquicardia en un hombre de 40 años, que requirió ingreso hospitalario.

También hay 11 reacciones neurológicas, algunas de gravedad moderada; las más frecuentes son temblores y cefaleas; también se ha notificado un episodio de distonía aguda.

Se han notificado 7 reacciones cardiovasculares: 3 casos de taquicardia, uno de extrasistolia, uno de edemas en las extremidades superiores e inferiores en un paciente bronquítico crónico (que tuvo que ser ingresado en el hospital) y un bloqueo AV completo en una mujer de 73 años que también recibía el antidepresivo mianserina; la enferma ya tenía un bloqueo de rama izquierda incompleto asintomático desde hacía tiempo.

También se ha notificado un caso de hematomas y equimosis –en una mujer de 40 años en la que se objetivó una profunda disminución de la actividad del complejo protrombínico y un trastorno de la formación de tromboplastina–, una agranulocitosis y un cuadro de temblor y mialgias generalizadas con intensa sensación de frío.

Alguno de estos efectos había sido atribuido anteriormente a otros antidepresivos y otros son totalmente nuevos (distonía, trastornos de la coagulación). Otros se habían atribuido a antidepresivos que han sido retirados del mercado a causa de su toxicidad. Así, la zimeldina, un potente inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina, producía un cuadro pseudogripal (fiebre, dolores musculares, escalofríos, cefaleas) en un 1,5% de los enfermos tratados, aunque el motivo de la retirada del mercado fue la producción de síndrome de Guillain-Barré y otras polineuropatías.<sup>8</sup>

También hemos recibido 4 notificaciones que describen reacciones adversas posiblemente debidas a una interacción de la fluoxetina con otro fármaco:

- Una de ellas describe un cuadro de pérdida generalizada de la fuerza, movimientos clónicos de las extremidades y pérdida momentánea de la visión en un paciente tratado con fluoxetina y carbamacepina desde hacía 6 días.
- Otra describe un cuadro de parkinsonismo en una mujer de 63 años tratada con fluoxetina y

veralprida desde hacía un mes; los síntomas desaparecieron poco después de suspender la administración de ambos medicamentos.

- La tercera describe un episodio de ataxia y síndrome cerebeloso en una mujer de 67 años, dos días después de añadir maprotilina a su tratamiento con fluoxetina por un cuadro depresivo.
- La cuarta de estas notificaciones describe un episodio de confusión, mioclonias y ondas theta generalizadas en el EEG en una mujer de 34 años tratada con fluoxetina y flunaricina desde hacía 5 días.

## Conviene seguir vigilando la seguridad de los nuevos antidepresivos

Los antidepresivos son un grupo de fármacos con problemas particulares de seguridad. En Estados Unidos, de los 7 antidepresivos últimamente comercializados, hasta ahora se han tenido que retirar 3 por razones de seguridad; esta frecuencia es superior a la de cualquier otro grupo farmacológico, ya que se calcula que, por término medio, 1 de cada 10 nuevos fármacos se habrá retirado del mercado 2 años después de su comercialización, a causa de reacciones adversas graves.<sup>9</sup> La fluoxetina se comercializó en España en diciembre de 1988. En realidad, las reacciones adversas que, en los años ochenta, motivaron la retirada del mercado de dos de los nuevos antidepresivos, fueron identificadas bastante después de su comercialización. Estos datos ponen de relieve la importancia de vigilar cuidadosamente a los pacientes tratados con los nuevos antidepresivos y notificar las sospechas de efectos indeseables con el fin de poder conocer mejor el perfil de seguridad de estos fármacos.

## Bibliografía

1. Benfield P, Heel RC, Lewis SP. *Drugs* 1986;32:481-508.
2. Anónimo. *Drug Ther Bull* 1992;30:5-6.
3. Beasley CM, Dornseif BE, Bosomworth J, et al. *Br Med J* 1992; 303:685-92.
4. Edwards JG. *Br Med J* 1992;304:1644-5.
5. Levinson ML, Lipy RJ, Fuller DK. *DICP Ann Pharmacother* 1991;25:657-61.
6. Evans TG, Buys SS, Rodgers GM. *N Engl J Med* 1991;324:1671.
7. Anónimo. *Med Lett Drugs Ther* 1990;32:83-5.
8. Blackwell B, Simon JS. A: *Side effects of drugs Annual 11*, dir per MNG Dukes. Amsterdam: Elsevier, 1987:12-23.
9. Blackwell B, Simon JS. A: *Meyler's side effects of drugs*, vol 11, dir per MNG Dukes. Amsterdam: Elsevier, 1988:27-70.

# Efectos indeseables graves del nuevo antiinflamatorio ketorolac

En un número reciente del *Butlletí Groc*<sup>1</sup> hacemos referencia a la comercialización de este nuevo antiinflamatorio no esteroide (AINE) y al desconocimiento que tenemos de su perfil de efectos indeseables. Aunque se trata de un AINE, la indicación autorizada del ketorolac en España –como en otros países–, es el tratamiento del dolor –leve a moderado para las formulaciones orales y moderado a grave para las formulaciones parenterales–. El Comité de Especialidades Farmacéuticas de la Comunidad Europea ha hecho pública una nota de «alerta» que cita el riesgo de efectos indeseables graves (sobre todo hemorragia digestiva e insuficiencia renal) en los pacientes tratados con ketorolac.

La hemorragia digestiva alta es un efecto indeseable bien conocido de los AINE.<sup>2-5</sup>

La insuficiencia renal aguda es la forma más frecuente de nefrotoxicidad de los AINE; tiene relación con la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas en el riñón y la consiguiente reducción del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular.<sup>6</sup>

En la base de datos de la tarjeta amarilla hay 73 notificaciones que describen reacciones adversas del ketorolac. Las más frecuentes son las digestivas (55%) y las generales (19%). En 45 casos se

consideró que la reacción era de gravedad moderada o grave (véase la tabla 1) y en 7 pacientes el desenlace fue mortal (4 por hemorragia digestiva y 3 por shock anafiláctico).

Entre las reacciones adversas moderadas o graves la hemorragia digestiva ha sido la más frecuente (23 notificaciones). Un 70% de los pacientes tenía más de 65 años (edad media, 69 años; mínimo 22, máximo 85). La duración media del tratamiento antes de la aparición de la hemorragia fue de 3 días (mínimo 1, máximo 63); en 21 ocasiones el tratamiento había sido administrado por vía oral y casi la mitad de los pacientes tomaban una dosis de 30 mg al día de ketorolac (mínimo 10, máximo 60). Es interesante destacar que 6 de estos pacientes estaban tomando otros medicamentos que también pueden producir hemorragia digestiva: diclofenac (2 casos, uno mortal), ácido acetilsalicílico (1), teofilina (1), heparina de bajo peso molecular (1) y otro AINE no especificado (1). El ketorolac había sido indicado a 9 pacientes para el tratamiento de lumbalgias, a uno por artritis reumatoide, a uno por artritis aguda, a uno por artrosis y al resto por diversos tipos de dolor (neuralgia postherpética, dolor postraumático o postquirúrgico, cólico renal, dolor articular).

El ketorolac ha sido promovido para el tratamiento del dolor, pero en realidad es un AINE con efectos indeseables propios de este grupo de fármacos. Los datos reunidos con la tarjeta amarilla, aunque escasos, así lo confirman. La notificación de cualquier efecto relacionado con este nuevo AINE puede ayudar a conocer mejor su perfil de toxicidad y a redefinir su lugar en terapéutica.

**Tabla 1.** Reacciones adversas moderadas o graves a ketorolac notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia.

	n
Digestivas	
hemorragia digestiva	23
perforación gástrica	1
pancreatitis	1
diarrea	1
Otras	
shock anafiláctico	3
edema facial	3
insuficiencia renal aguda	2
edema generalizado	2
síncope	1
púrpura	1
púrpura trombopénica	1
granulocitopenia	1
edema de laringe	1
parestesias	1
amnesia	1

## Bibliografía

1. Anónimo. *Butlletí Groc* 1992;5:7.
2. Anónimo. *Butlletí Groc* 1991; 4:1-4.
3. Lanza FL, Karlin DA, Yee JP. *Am J Gastroenterol* 1987;82:939.
4. Yee JP, Koshiver JE, Allbon C, Brown CR. *Pharmacotherapy* 1986;6:253-61.
5. Honig WJ, Van Ochten JA. *J Clín Pharmacol* 1986;26:700-5.
6. Fowler PD. *Med Toxicol* 1987;2:338-66.

Especialidades que contienen ketorolac: Droal®, Tonum® y Toradol®

# Bendazac: propuesta de retirada

El bendazac (Bendalina®) es un antiinflamatorio no esteroide comercializado con la única indicación del tratamiento de las cataratas.

Su eficacia clínica no está bien establecida. Además, se han notificado algunos casos de alteraciones hepáticas asociadas a su uso. Esta cuestión ya fue tratada en una sesión de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia en 1987. En aquella ocasión se acordó modificar el texto del prospecto, suprimiendo la afirmación categórica de su efecto demostrado, así como solicitar al laboratorio fabricante la realización de un ensayo clínico para evaluar la eficacia y los efectos tóxicos del fármaco.<sup>1</sup>

En la base de datos de la tarjeta amarilla hay 16 notificaciones de efectos indeseables en enfer-

mos que tomaban bendazac, de las que 3 son alteraciones hepáticas. Recientemente se han notificado 2 casos adicionales, correspondientes a dos mujeres de 71 años que habían recibido el fármaco durante más de 3 años.

Se solicitaron los resultados del ensayo clínico al laboratorio fabricante y, una vez revisados los datos disponibles sobre la eficacia y la seguridad, la Comisión Nacional de Farmacovigilancia recomendó la retirada del mercado del bendazac, a causa de su relación beneficio-riesgo desfavorable.

## Bibliografía

1. Anónimo. *Butlletí Groc* 1992;5:1-2.

ISSN 0214-1930

© Institut Català de Farmacologia. HU Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron s/n, 08035 Barcelona. El Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y persigue la promoción de 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, 1.700 ptas; extranjero 15 \$. Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia.

Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho per escrit a l'Institut Català de Farmacologia.