



EL TALON DE AQUILES DE LAS QUINOLONAS

La tendinitis es una reacción adversa rara que se ha asociado con el uso de las fluoroquinolonas (norfloxacina, ofloxacina, pefloxacina, ciprofloxacina, enoxacina) desde que fueron introducidas al mercado en 1988. Se trata de un evento grave, ya que puede llegar hasta la ruptura total o parcial de los tendones, produciéndose incapacidades muy prolongadas. En la mayoría de casos informados en la literatura médica y reportados a los diferentes sistemas de farmacovigilancia alrededor del mundo, el tendón de Aquiles es el más frecuentemente afectado. En dichos informes se señala que la lesión se ha producido por lo general durante la primera semana de tratamiento, que afecta por igual a hombres y mujeres y que como factores de riesgo predisponentes se han identificado la edad avanzada, la disfunción renal y el tratamiento concomitante con glucocorticoides.

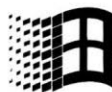
En Francia, país en que se ha reportado más de la mitad de los casos de tendinitis, la comisión de farmacovigilancia ha advertido a los laboratorios fabricantes de quinolonas para que modifiquen la información sobre sus productos incluyendo una advertencia sobre el riesgo de tendinitis y sobre la precaución que se debe tener con los pacientes ancianos, restringiendo el uso de pefloxacina solo al ámbito hospitalario.

Aunque se trata de una reacción rara, la alta prevalencia de uso de las fluoroquinolonas exige que los prescriptores prevengan a sus pacientes para que estén atentos a detectar precozmente cualquier manifestación de tendinitis, suspendiendo de inmediato la administración del fármaco y absteniéndose de practicar ejercicio, con el fin de reducir el riesgo de ruptura tendinosa.

REFERENCIAS

- Anónimo. Antimicrobianos con quinolona: dolor articular e inflamación del tendón de Aquiles. *Rev Panam Salud Pública* 1997; 1(1): 56-57
- Anónimo. El tendón de Aquiles de las fluoroquinolonas. *Rev Panam Salud Pública* 1997; 2(4): 283-284

CARLOS BUSTAMANTE ROJAS
 Médico Farmacoepidemiólogo, M.Sc.
 Profesor de Farmacología, Postgrado
 Interfacultades en Farmacología,
 Departamento de Farmacia,
 Universidad Nacional de Colombia.



BUSCANDO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Solo dos fármacos han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Alzheimer en los Estados Unidos: **tacrina** en 1993 (también comercializada en nuestro país) y **donepezil** en 1997. Ninguno de los dos actúa sobre los procesos responsables de la pérdida de neuronas y sinapsis que lleva progresivamente al deterioro intelectual y funcional, con altera-

ciones de la memoria, el juicio y la capacidad de raciocinio.

Los conocimientos actuales sobre la enfermedad, sugieren que son varios los factores causantes y que la secuencia de eventos degenerativos se producen en forma de cascada. La hipótesis colinérgica de la enfermedad de Alzheimer, describe una pérdida selectiva de neuronas colinérgicas presinápticas cerebrales.

Sano et al han empleado algunos fármacos como el *alfatocoferol* (antioxidante que atrapa radicales libres de oxígeno) y la *selegilina* (inhibidor de la monoamino-oxidasa B que incrementa la actividad de catecolaminas endógenas), mientras que otros han propuesto el empleo de estrategias combinadas a largo plazo tales como la terapia hormonal sustitutiva, los antiinflamatorios y los factores de crecimiento neural, tratando de retardar y aún de detener el progreso de la enfermedad. Estas y otras formas de farmacoterapia están siendo evaluadas actualmente mediante la realización de ensayos clínicos controlados, pues hasta ahora no se tiene una real dimensión sobre la relevancia clínica de los resultados obtenidos.

En cuanto al mecanismo de acción de la *tacrina* y el *donepezil*, los dos son inhibidores reversibles de la acetilcolinesterasa, logrando un aumento en las concentraciones de acetilcolina, neurotransmisor importante para la función cognoscitiva.

En diferentes ensayos clínicos con *tacrina* o *donepezil* comparados con placebo, se ha logrado demostrar la mejoría en la escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer (conocida como ADAS Cog) en los pacientes que recibieron el medicamento activo ; dicha escala está conformada por la puntuación de subescalas de la función cognoscitiva, incluyendo una prueba funcional específica para evaluar la memoria, la atención, el lenguaje y la capacidad de raciocinio.

Los efectos secundarios informados hasta ahora para los dos fármacos, son los típicos de todos los agentes anticolinesterásicos y por lo general son dosis dependientes es decir que son reversibles y mejoran con la disminución de la dosis : cefalea, vértigo, anorexia, agitación psicomotora, confusión, ataxia, alteraciones del sueño, rinitis, vasodilatación, bradiarritmias, aumento de secreciones en todo el árbol respiratorio, náuseas, vómito y diarrea, dispepsia, cólicos abdominales, mialgias, temblor muscular fino e incontinencia urinaria ; también se ha señalado una elevación significativa en las transaminasas, por lo cual se requiere un seguimiento periódico de laboratorio.

Por ahora, cabe esperar el desarrollo y evaluación de fármacos que controlen el proceso degenerativo y brinden una mejor calidad de vida a los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

REFERENCIAS

- Anónimo. En búsqueda de un tratamiento para la enfermedad de Alzheimer. *Rev. Panam. Salud Pública* 1997 ; 2(1) : 61-62
- Drachman DA, Leber P. Treatment of Alzheimer's disease : searching for a breakthrough, settling for less. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1245-1247

- Anónimo. La FDA autoriza el uso de un nuevo medicamento contra la enfermedad de Alzheimer. *Rev. Panam. Salud Pública* 1997 ; 2(1) : 72
- Sano M, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1216-1222
- Knapp MJ, et al. A 30-week randomized controlled trial of high dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994 ; 271 : 985-991

CARLOS BUSTAMANTE ROJAS
Médico Farmacoepidemiólogo, M.Sc.
Profesor de Farmacología, Postgrado
Interfacultades en Farmacología,
Departamento de Farmacia,
Universidad Nacional de Colombia



FENFLURAMINA Y DEXFEN FLURAMINA : ¿POR QUÉ SE RETIRAN DEL MERCADO?

En julio de 1997 se retiran en forma súbita del mercado la fenfluramina y dexfenfluramina los cuales se han utilizado en el manejo de la obesidad ; ya que la FDA tiene el reporte de severas reacciones adversas cardíacas por el uso de la combinación fenfluramina y fentermina.

La FDA informa 33 casos de valvulopatía cardíaca en mujeres obesas tratadas con la combinación de fenfluramina y fentermina, cerca de la mitad de las pacientes reportadas cursaban con hipertensión pulmonar. Igualmente la Dirección de Productos terapéuticos del Canadá reportó dos casos de valvulopatías.

En un estudio realizado por la Clínica Mayo se tomaron 24 mujeres sanas previamente y que recibieron la combinación fenfluramina y fentermina durante un período de 11 meses y en dosis que se encontraban dentro del rango terapéutico,

manifestando síntomas que incluían fatiga, falla cardíaca derecha o falla cardíaca congestiva.

Aunque no se conoce el mecanismo por el cual se desarrolla la valvulopatía y más aún no hay evidencia de la relación causa-efecto, se toman medidas preventivas como es el retiro del mercado de estos anorexígenos mientras se realiza un estudio multicéntrico que involucre a más de 1000 pacientes y que incluya la fenfluramina-fentermina, dexfenfluramina y todos los medicamentos anorexígenos para determinar si están asociados con el desarrollo de enfermedad valvular.

New England Journal of Medicine Vol. 1997 ;9 : 337.

MARÍA LUISA CÁRDENAS MUÑOZ,
MD, MSc Farmacología
Profesora Asistente,
Unidad de Farmacología,
Departamento de Ciencias Fisiológicas,
Facultad de Medicina.
Universidad Nacional de Colombia



AGRANULOCITOSIS PROVOCADA POR MEDICAMENTOS

La agranulocitosis provocada por medicamentos es una reacción idiosincrática rara pero potencialmente mortal y puede ocurrir con una gran variedad de fármacos administrados a las dosis habituales. Puede ser ocasionada por el propio fármaco o también por alguno de sus metabolitos. Más de la mitad de los episodios ocurren en personas mayores de 60 años y la mujer tiene el doble de riesgo de ser afectada que el hombre. Por lo general, la

mortalidad es muy alta en pacientes de edad avanzada y en quienes presentan insuficiencia renal, bacteremia o choque al momento del diagnóstico.

Habitualmente, la recuperación del recuento de neutrófilos se presenta de manera espontánea tras la suspensión del fármaco causante, en el lapso de una a tres semanas.

El mecanismo de producción puede estar relacionado con alteraciones de tipo inmunitario (Cotrimoxasol, Antitiroideos, Clozapina) o por toxicidad directa sobre las células de la médula ósea (Clorpromazina). El primer mecanismo es el más común y generalmente de evolución muy rápida, mientras que el segundo es de instauración más lenta. En ocasiones, es posible que el paciente haya recibido el medicamento por meses o por años, antes que se presente un episodio de agranulocitosis.

Los fármacos implicados han sido detectados gracias a los distintos sistemas de notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos (RAM) y en algunos casos se ha podido inferir la asociación de causalidad a través de estudios de casos y controles.

Los siguientes son algunos de los fármacos empleados en la práctica clínica habitual, capaces de producir agranulocitosis:

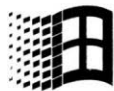
- Antimicrobianos: Cloramfenicol, Cotrimoxasol.
- Penicilinas y Cefalosporinas (altas dosis o por tiempos prolongados)
- Antitiroideos: Propiltiouracilo, Metimazol

- Antipsicóticos: Clorpromazina, Tioridazina, Clozapina
- Antidepresivos: Imipramina, Clorimipramina, Mianserina
- Antirreumáticos: Sales de Oro, Penicilamina, Sulfasalazina
- Inhibidores de la ECA: Captopril
- Antimaláricos: Pirimetamina, Cloroquina, Primaquina
- Antiarrítmicos: Procainamida
- Anticonvulsivantes: Carbamazepina

Los laboratorios farmacéuticos fabricantes de medicamentos que conlleven un importante riesgo de producir agranulocitosis, deben proporcionar la información respectiva tanto al médico en sus campañas de promoción, como a los pacientes a través de folletos informativos en donde se les advierta claramente sobre la naturaleza del riesgo y se den instrucciones sobre lo que se debe hacer.

Anónimo. BOLETIN de Medicamentos y Terapéutica 1997; 16(4): 25-29

CARLOS BUSTAMANTE ROJAS
Médico Farmacoepidemiólogo, M.Sc.
Postgrado Interfacultades en Farmacología. Depto de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia



¿ES SEGURO EL USO DE FLUOXETINA EN MUJERES EMBARAZADAS?

El incremento en la formulación de los inhibidores de la recaptación de la serotonina (Fluoxetina, sertralina) para el manejo de trastornos depresivos, ha hecho que tome mayor importancia el reporte de las reacciones adversas, las cuales han aumentado en forma proporcional a

su formulación y más aún mayor interés han generado los posibles efectos adversos que se puedan presentar en los hijos de madres que han sido manejadas con este tipo de medicamentos durante el embarazo o la lactancia.

Es así como en Australia se han reportado pocos casos de neonatos con síntomas de abstinencia entre los cuales figuran irritabilidad, taquipnea, ansiedad, fiebre, anorexia, cianosis, aletargamiento y disminución del apetito los cuales desaparecieron en forma espontánea.

Igualmente se han reportado casos de lactantes que han presentado síntomas como somnolencia, disminución del tono muscular, problemas de audición, cuadro que se interpreto como alteración del desarrollo psicomotor pero que desapareció tan pronto fue suspendida la fluoxetina a la madre a quien se la había formulado para el manejo de la depresión post parto.

Ante el reporte de estos pocos casos es una sana medida el evitar formular a las mujeres embarazadas y mujeres lactantes estos inhibidores de la recaptación de serotonina mientras se logra una mayor y mejor documentación.

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Vol. 16, No. 4 1997

MARÍA LUISA CÁRDENAS MUÑOZ,
MD, MSc Farmacología
Profesora Asistente. Unidad de Farmacología, Departamento de Ciencias Fisiológicas. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia