



Carlos Bustamante Rojas, Médico Farmacoepidemiólogo M.Sc. Postgrado en Farmacología, Universidad Nacional de Colombia.

FDA ADVIERTE SOBRE CARDIOTOXICIDAD DE CISAPRIDA

La US Food and Drug Administración (FDA), he remarcado su advertencia acerca de **cisaprida**, después que fueron reportadas 38 muertes en personas que estaban recibiendo el fármaco. La cisaprida fue aprobada por la administración en 1993 para el manejo del reflujo gastroesofágico; actúa por aumento del tono del esfínter esofágico inferior y reduce por tanto el reflujo de ácido hacia el esófago.

La FDA y Janssen Phamaceuticals -el fabricante de cisaprida- han advertido mediante cartas a los prescriptores que el fármaco no deberá ser utilizado simultáneamente junto con macrólidos antifúngicos, algunos antidepresivos e inhibidores de las proteasas, ya que puede aparecer prolongación del intervalo QT y severos trastornos del ritmo cardíaco.

Adicionalmente, el fármaco está contraindicado en los pacientes con EPOC, ICC, cáncer avanzado y en pacientes con alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico como hipomagnesemia o hipokalemia. Igualmente, su uso debe hacerse con bastantes precauciones en los pacientes que reciben insulina y aquellos que presentan náuseas, vómito, diarrea o deshidratación.

También han sido advertidos los médicos, de reserva el uso de la cisaprida sólo para el reflujo gastroesofágico refractario y se les ha

recomendado ensayar primero el tratamiento con cambios en el estilo de vida y el uso de otros fármacos como antiácidos o antihistaminicos H₂, antes de usar cisaprida. Además, han advertido que no ha sido bien establecida la seguridad de cisaprida en niños y que han ocurrido algunas muertes de origen cardíaco en niños que recibían cisaprida.

Las 38 muertes referidas al comienzo, fueron reportadas entre 1993 y 1998 a través del FDA's Medwatch Programme. La FDA sospecha que estas muertes estuvieron asociadas con el uso del fármaco, pero no se pudo comprobar la relación de causalidad.

REFERENCIA

Josefson D. FDA warns about hearburn drug. *BMJ* 1993; 317: 101.



CONFLICTO DE INTERESES ENTRE MÉDICOS E INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Las relaciones económicas entre médicos e industria farmacéutica son controvertidas. Durante años, la industria ha aportado el soporte financiero para la investigación de nuevos fármacos y para la educación médica. Sin embargo, se desconoce hasta dónde esa ayuda tiene influencia sobre las opiniones y el comportamiento de los médicos.

Algunas evidencias sugieren que "los médicos pueden ser influenciados por

la propaganda de la industria farmacéutica"; por ejemplo, un estudio demostró que algunos médicos solicitan la inclusión al formulario terapéutico de su hospital de determinados medicamentos relacionados con laboratorios con los cuales ellos tienen relaciones comerciales.

El reciente debate sobre la seguridad de los bloqueadores de los canales de calcio (BCC), ha sido aprovechado por un grupo de investigadores de Toronto (Canadá) para evaluar el efecto del conflicto de intereses. Para ello, buscaron toda la literatura médica publicada sobre el tema entre marzo de 1995 y septiembre de 1996, clasificando los artículos encontrados en tres categorías: *favorables*, *neutrales o críticos* (desfavorables) respecto a su opinión sobre la seguridad con el uso de los BCC. Luego, se encuestó a los autores de los artículos acerca de sus relaciones financieras con los fabricantes de BCC y también con los fabricantes de productos de la competencia como Betabloqueadores, inhibidores de la ECA, diuréticos y nitratos.

Se halló que el grupo de autores *a favor* del uso de los BCC tenían una relación económica significativamente más importante con los fabricantes de BCC que los autores de los grupos cuyo concepto fue *neutral o crítico* (96%, vs 60% y 37% respectivamente, $p < 0.001$); además, se encontró que estos autores tenían una relación económica significativamente más importante con cualquier laboratorio farmacéutico, independientemente del tipo de

producto fabricado, que los autores de los grupos cuyo concepto fue *neutral* o *crítico* (100%, vs 67% y 43% respectivamente, $p < 0.0001$). Finalmente, una tercera pregunta del estudio buscaba establecer si los autores *críticos* del uso de BCC tenían alguna relación económica mas importante con los fabricantes de productos de la competencia que los otros dos grupos.

La respuesta fue NO; en efecto se encontró que los autores cuya opinión fue *favorable* o *neutral* tenían una relación económica significativamente más importante con los fabricantes de productos de la competencia, que los autores *en contra* del uso de BCC (88% vs. 53% y 37% respectivamente, $p < 0.0001$).

La asociación entre la posición de los autores sobre la seguridad de los BCC y la presencia o ausencia de relaciones financieras con la industria farmacéutica fue consistente en las cinco categoría establecidas: financiación para gastos de viaje, honorarios por presentaciones en congresos, soporte para programas educativos, ayuda económica para hacer investigación y consultoría o empleo directo con la industria. De los autores *a favor*, el 67% tenían simultáneamente tres o más de los cinco tipos de relación, en contraste con un 40% del grupo *neutral* y 13% de los autores *en contra* ($p < 0.001$).

Los autores del estudio opinan que la profesión médica ha fallado en desarrollar y hacer cumplir pautas estrictas para declarar o revelar conflictos de interés (en el estudio, la mayoría de los autores -63%- tenía una relación económica con laboratorios fabricantes de BCC o de productos de la competencia y en solo dos de los 70 artículos finalmente incluidos los autores anunciaban un potencial conflicto de intereses). Finalmente, ellos proponen que los editores de las

revistas generen un mecanismo para establecer la posibilidad de existencia de conflictos de interés de los autores, a través de un cuestionario muy simple de llenar por parte de éstos.

Aún no es posible medir la influencia que pueda tener la industria farmacéutica sobre las opiniones de clínicos e investigadores mediante los resultados del estudio y los autores de éste creen que los autores investigados no fueron influenciados por sus relaciones con la industria, ellos dicen que les gustaría conocer cómo podría interpretar el público el tema del debate sobre la seguridad de los BCC, si conoce que la mayoría de los autores participan en el debate no han revelado sus relaciones financieras con la industria farmacéutica.

Es necesaria la plena revelación de relaciones entre autores y fabricantes de productos farmacéuticos para fortalecer la integridad de la profesión médica y para mantener la confianza del público.

REFERENCIA

Stelfox HT, Chua G, O'Rourke K, et al. Conflict of interest in the debate over calcium channel antagonists. *N Engl J Med* 1998; 338: 101-106.



SÍNDROME DE SUPRESIÓN POR INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

En los últimos años se ha incrementado el consumo de antidepresivos del grupo de los inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) fluvoxamina, fluoxetina, sertralina y paroxetina; su popularidad se atribuye a una menor frecuencia de efectos adversos cardiovasculares y anticolinérgicos en relación con los antidepresivos tricíclicos. Sus reacciones adversas mas frecuentes son las náuseas,

ansiedad, cefalea, insomnio, trastornos sexuales y se han descrito algunos casos de hepatotoxicidad con aumento de las enzimas hepáticas.

Paralelamente, cada vez son más frecuentes los informes en la literatura médica de efectos adversos luego de la suspensión de los IRS y se ha descrito un *síndrome de supresión*, siendo mas común luego de la suspensión abrupta o de largos cursos de tratamiento, aunque también se puede presentar cuando no hay una buena adherencia al tratamiento o durante la fase de reducción de la dosis; puede aparecer de uno a diez días después de suspendido el fármaco y se caracteriza por vértigo, parestesias, náuseas, temblor, ansiedad, palpitaciones, trastornos del sueño (somnolencia/insomnio), agitación, irritabilidad y cefalea. Algunos síntomas como los gastrointestinales o del sueño, recuerdan a los que aparecen con los antidepresivos tricíclicos; otros en cambio, como las alteraciones conductuales, sensoriales y el vértigo parecen ser mas característicos de los IRS. Por lo general, el cuadro que no es grave y suele revertir espontáneamente en 1-2 semanas o al reiniciar el fármaco. Al parecer, su mecanismo de producción depende de un descenso brusco de la concentración de serotonina en el espacio sináptico.

El *síndrome de supresión de IRS*, referido como un *síndrome de abstinencia*, es diferente del clásico síndrome asociado con alcohol o barbitúricos ya que los antidepresivos no se asocian con manifestaciones de dependencia.

Distintos análisis tanto de estudios de cohortes como de sistemas de notificación de reacciones adversas han mostrado que los síntomas de abstinencia se presentan con mayor frecuencia por paroxetina, seguida por sertralina y fluvoxamina, siendo la

fluoxetina la de menor incidencia. Las diferencias en causalidad de este trastorno se han relacionado con las características farmacocinéticas de cada IRS; en efecto, el corto tiempo de vida media plasmático de la paroxetina, además del hecho de no producir metabolitos activos, explicaría su mayor frecuencia en la aparición de los síntomas, en comparación con la baja incidencia de fluoxetina que tiene una vida media de dos a tres días y forma un metabolito activo con una vida media de seis a nueve días.

Con el fin de reducir la probabilidad de reacciones de supresión, el British National Formulary recomienda que los antidepresivos que han sido utilizados continuamente por ocho semanas o más no deberán ser suspendidos abruptamente y se deben reducir gradualmente durante un período de cuatro semanas.

REFERENCIAS

1. **Haddad P, House K, Lejoyeux M, et al.** Antidepressant discontinuation reactions. *BMJ* 1998; 316: 1105-1106.
2. **Anónimo.** Síndrome de abstinencia de nuevos antidepresivos. *Butlletí groc* 1998; 11(2): 5-6.
3. **Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM, et al.** Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a hypothetical definition. Discontinuation Consensus panel. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (7): 5-10.



RETIRADO EL MIBEFRADIL (POSICOR) DEL MERCADO NORTE AMERICANO POR CAUSAR SHOCK CARDIOGÉNICO

El pasado ocho de junio fue retirado del mercado voluntariamente por el fabricante, el bloqueador de los canales de calcio **mibefradil**, también comercializado en Colombia por productos Roche S.A., bajo el nombre de Posicor®, luego que un estudio de farmacovigilancia postmercado revelara algunos efectos adversos sobre el sistema del citocromo P-450 hepático que puede llevar a interacciones muy serias entre mibefradil y beta bloqueadores, digoxina; verapamilo y diltiazem, especialmente en pacientes ancianos.

El conductor del estudio había anotado que el mibefradil tiene una vida media muy larga y recomendó esperar por lo menos una semana antes de usar un betabloqueador o cualquier otro bloqueador de los canales de calcio, y al menos dos semanas antes de prescribir felodipina o timolol.

De otro lado, cuatro pacientes hipertensos cayeron en shock cardiogénico después de cambiar de mibefradil a otro bloqueador de los canales de calcio, según un reporte de casos. Uno terminó en muerte del

paciente, mientras que en los otros tres casos los pacientes sobrevivieron gracias al soporte intensivo de su frecuencia cardíaca y presión sanguínea. La muerte ocurrió en una mujer de 79 años que empezó a tomar nifedipina un día después de suspender el mibefradil; una hora después de recibir la primera dosis de nifedipina, la mujer presentó un colapso en su hogar y falleció 10 horas más tarde. Una segunda mujer de 60 años, cambió su régimen de mibefradil más metoprolol a nifedipina más doxazocin y captopril, un tercer paciente masculino de 60 años cambió mibefradil a nisoldipina y el cuarto paciente, una mujer de 55 años que adicionó felodipina y enalapril a un régimen que incluía mibefradil, experimentaron shock cardiogénico en las siguientes horas después de iniciar la nueva prescripción. Los tres pacientes se recuperaron, aunque el hombre sufrió un infarto de miocardio.

Sobre el anterior informe, la comunidad médica colombiana espera que el fabricante tenga el mismo gesto de retirar voluntariamente no sólo del mercado colombiano, sino también del mercado mundial, su producto mibefradil (Posicor®).

REFERENCIA

- Irvine NM.** Drug causes sardiogenic shock. *BMJ* 1998; 316: 1927.