

También en este número:

Hipersensibilidad a los antibióticos β -lactámicos
Retirada del grepafloxacino
Novedades de la Tarjeta Amarilla

pág. 18
pág. 19
pág. 20

Tratamiento de la psicosis inducida por antiparkinsonianos

Alrededor de un 20% de los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con levodopa u otros antiparkinsonianos presenta complicaciones psiquiátricas, como pesadillas, alucinaciones e ilusiones paranoides.¹ Los pacientes de edad avanzada o con disfunción cognitiva previa tienen un riesgo mayor. La presencia de estos síntomas disminuye la movilidad y aumenta la mortalidad. Estas complicaciones serían debidas a la estimulación de receptores dopaminérgicos del sistema mesolímbico y mesocortical.^{2,3}

La evaluación de los efectos adversos neuropsiquiátricos inducidos por fármacos es difícil, debido a la complejidad de la presentación clínica. Generalmente se trata de pacientes con múltiples patologías, como arritmias, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, desequilibrios hidroelectrolíticos (a menudo consecuencia de infecciones) o endocrinopatías, que pueden ser también causa de confusión y de psicosis orgánica. En los pacientes con enfermedad de Parkinson y psicosis, hay que probar una modificación del tratamiento con antiparkinsonianos. No obstante, la reducción de los fármacos dopaminérgicos y el tratamiento con neurolepticos clásicos mejoran la psicosis, pero empeoran el parkinsonismo. Los antipsicóticos atípicos, con pocos efectos extrapiramidales,

abren la posibilidad de tratar las psicosis sin afectar la función motora. En diversos estudios abiertos se había observado que en estos pacientes la administración de dosis bajas de **clozapina** (6,25-75 mg al día) mejora los síntomas psicóticos sin deteriorar la función motora.^{4,5}

Los resultados de dos recientes ensayos clínicos controlados con placebo, en pacientes con enfermedad de Parkinson y psicosis inducida por fármacos,^{6,7} indican que el tratamiento con clozapina (6,25 a 50 mg al día) mejora los síntomas psicóticos y el temblor, sin que empeore el parkinsonismo.

En estudios abiertos, **risperidona** y **olanzapina** han dado resultados contradictorios y, en algunos casos, han empeorado el parkinsonismo. Los datos sobre la **quetiapina** son muy escasos. Algunas observaciones aisladas han sugerido que **ondansetrón** o la terapia **electroconvulsiva** podrían ser beneficiosos en algunos pacientes.⁸

La clozapina puede producir somnolencia, hipotensión ortostática y agranulocitosis. Esta última tiene una incidencia elevada, de 0,6 a 1,2%. La mayoría de los casos se producen en los primeros tres meses de tratamiento. Por eso, la Comisión

Programa de seguimiento de los enfermos tratados con clozapina.

- Mientras no se modifiquen las recomendaciones, se deben incluir todos los enfermos que sigan tratamiento con clozapina.
- Promueve la detección precoz de efectos indeseados a clozapina (sobre todo del más grave, la agranulocitosis).
- Consiste en la vigilancia del recuento y fórmula leucocitaria:
 - antes de iniciar el tratamiento,
 - semanalmente durante las primeras 18 semanas, y
 - mensualmente mientras el enfermo tome el tratamiento.
- El farmacéutico solamente podrá dispensar clozapina cuando la cartilla de seguimiento que tiene el paciente contenga los datos correspondientes a las analíticas actualizadas.
- Para cualquier duda sobre seguridad de la clozapina, puede ponerse en contacto con la *Fundació Institut Català de Farmacologia* (tel. 93-427.46.46).
- Si necesita hojas de recogida de datos puede obtenerlas:
 - en la Región Sanitaria correspondiente del *Servei Català de la Salut*,
 - en la División de Atención Farmacéutica y Prestaciones Complementarias.

Nacional de Farmacovigilancia recomendó la práctica de recuentos hemáticos cada semana durante las primeras 18 semanas de tratamiento, y después mensualmente mientras el paciente tome el tratamiento (véase el cuadro).

Recomendaciones

Cuando un paciente tratado con levodopa o con otros fármacos antiparkinsonianos presenta un cuadro psicótico con alucinaciones, hay que descartar que la causa sea una enfermedad sistémica (cardíaca, respiratoria, infecciosa o metabólica). Se recomienda retirar los anticolinérgicos, la amantadina y la selegilina, y reducir la dosis de los agonistas dopaminérgicos y de levodopa a la mínima necesaria para obtener una respuesta clínica óptima. Si las alucinaciones son leves y raras, puede bastar con una vigilancia estrecha del paciente, si ésta es posible. En caso de alucinaciones o de psicosis más graves, está indicado administrar un antipsicótico atípico, como la clozapina a dosis bajas. Dado el riesgo de agranulocitosis asociado a su uso, que puede ser grave si no se detecta precozmente, hay que hacer un recuento semanal de leucocitos durante las

primeras 18 semanas de tratamiento con clozapina y después mensualmente. En general, no se aconseja retirar temporalmente la levodopa, porque puede dar lugar a una elevada morbilidad con síntomas graves, similares a los del síndrome neuroléptico maligno.

Bibliografía

1. Lieberman A. *Neurology* 1998; 50(suppl 6): 33-8.
2. Lang AE, Lozano AM. *N Engl J Med* 1998; 339: 1130-43.
3. Wolters EC. *Neurology* 1999; 52(suppl 3): 10-3.
4. Rabey JM, Treves TA, Neufeld MY, Orlov E, Korczyn AD. *Neurology* 1995; 45: 432-4.
5. Ruggieri S, De Pandis MF, Bonamartini A, Vacca L, Stocchi F. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20: 204-9.
6. The Parkinson Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 757-63.
7. The French Clozapine Parkinson Study Group. *Lancet* 1999; 353: 2041-2.
8. Wolters EC. *Neurology* 1999; 52(suppl 3): 10-3.

Hipersensibilidad a los antibióticos β -lactámicos

Las penicilinas se consideran de primera elección para muchas infecciones en atención primaria. En general, tienen pocos efectos adversos. Los potencialmente más graves son las reacciones de

hipersensibilidad, cuya forma más grave es la anafilaxia aguda. La incidencia de la anafilaxia por penicilina es muy variable según los estudios. En pacientes que recibían penicilina benzatina para

profilaxis de fiebre reumática durante 6 a 24 meses, se registró una incidencia de 0,2%.¹ En una serie de pacientes tratados con diversas penicilinas se halló una incidencia también de 0,2%.² En un estudio en enfermos hospitalizados en Suiza se registró una incidencia de 0,014%.³ Es posible que el riesgo de anafilaxia dependa de la vía de administración (más con la parenteral) y de la penicilina administrada; la baja incidencia notificada de anafilaxia por aminopenicilinas (ampicilina, amoxicilina) plantea la posibilidad de que éstas se asocien a un riesgo más bajo que el de las demás penicilinas.⁴

La estructura química de las penicilinas es muy similar a la de las cefalosporinas, porque comparten el anillo β -lactámico. Por ello clásicamente se ha dicho que, en pacientes alérgicos a una penicilina, las cefalosporinas están contraindicadas. No obstante, diversos estudios han indicado que la incidencia de hipersensibilidad cruzada es sólo de entre 5 y 10%.⁵

Por otro lado, es común que un paciente diga que es alérgico a la penicilina, pero la historia clínica no permita aclarar la naturaleza del antecedente de alergia. También son comunes el antecedente de alergia «a los antibióticos», y otros episodios difíciles de interpretar. Todo ello ha podido contribuir a crear la sensación de que, en pacientes con historia de alergia a una penicilina, las cefalosporinas podrían ser una buena alternativa terapéutica.⁶

Pero esta sensación puede tener consecuencias graves, como lo sugiere lo que se describía en un comentario reciente.⁶ Entre 1992 y 1995, en el Reino Unido se identificaron 68 reacciones anafilácticas mortales. Doce (18%) se atribuyeron a antibióticos. De estos 12 casos, seis fueron consecutivos a la administración de la primera dosis de una tanda de tratamiento con una cefalos-

porina. En cuatro de estos seis casos, el paciente era alérgico conocido a una penicilina.

La prescripción deliberada de cefalosporinas a pacientes alérgicos a la penicilina puede haber sido debida a la publicación de artículos o recomendaciones en los que se decía que el riesgo de hipersensibilidad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas es «sólo de 5 a 15%». Estas cifras son todavía más difíciles de interpretar si se tiene en cuenta que solamente un 10% de los pacientes con «antecedente» de alergia a la penicilina vuelven a reaccionar a la misma penicilina cuando se les vuelve a dar en condiciones controladas.⁷

Hay que recordar que, para una reacción potencialmente mortal, esta tasa es inaceptablemente alta. Por tanto, en caso de sospecha de alergia a las penicilinas, para la mayoría de las indicaciones de atención primaria se deben seguir prefiriendo los antibióticos macrólidos como alternativa.

Bibliografía

1. International Rheumatic Fever Study Group. *Lancet* 1991; 331: 1308-10.
2. Goldstein RA, Patterson R. *Ann Intern Med* 1984; 100: 302-3.
3. Hoigné RV, Braunschweig S, Zehnder D, Kuenzi U-P, Hess T, Leuenberger P. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 53: 81-2.
4. Anónimo. *WHO ADR Newslett* 1996; 4: 2
5. Kishiyama JL, Adelman DC. *Drug Saf* 1994; 10: 318-27.
6. Pumphrey R, Davis S. *Lancet* 1999; 353: 1157-8.
7. Rudolph AH, Price EV. *JAMA* 1973; 223: 499-501.

Retirada del grepafloxacino

El pasado 27 de octubre la Agencia Española del Medicamento anunció la retirada del mercado de las especialidades que contienen grepafloxacino (Grepax[®], Varax[®]), a petición del laboratorio fabricante. El motivo de la decisión fue la detección de sospechas de reacciones adversas cardiovas-

culares, ocasionalmente graves, en pacientes tratados con este fármaco, disponiéndose de otros fármacos alternativos para las indicaciones autorizadas. En la misma nota, se recomienda que los pacientes tratados con grepafloxacino se pongan en contacto con su médico.

Novedades de la Tarjeta Amarilla

Un caso notificado: Síncope por tamsulosina

Recientemente hemos recibido una notificación referente a un paciente de 82 años a quien se prescribió tamsulosina para un adenoma de próstata. Hacía 5 años que recibía tratamiento con alopurinol por una gota, ácido acetilsalicílico y nitroglicerina en parche transdérmico por cardiopatía isquémica, además de ciclosporina por una psoriasis. Una hora y media después de la primera dosis de 0,4 mg de tamsulosina, presentó visión borrosa y sensación de desfallecimiento sin dolor precordial. A continuación sufrió una pérdida de conciencia de la que se recuperó en pocos segundos y sin déficit neurológico. No hubo convulsiones ni incontinencia de esfínteres. Las cifras de presión arterial eran de 80 mm Hg de sistólica y 40 mm Hg de diastólica. Después de este episodio se suspendió la tamsulosina.

La tamsulosina es un bloqueador α_1 adrenérgico que se utiliza para el tratamiento sintomático de la obstrucción urinaria causada por la hiperplasia benigna de próstata. Los bloqueadores α_1 adrenérgicos relajan el músculo liso del tejido prostático y del cuello de la vejiga urinaria, y disminuyen la resistencia al flujo urinario, pero también relajan el músculo liso vascular y producen hipotensión. Se ha sugerido que la tamsulosina sería más selectiva sobre los receptores α_{1A} , de localización predominantemente prostática. Sin embargo, no se ha de-

mostrado que esta supuesta selectividad se asocie a una menor incidencia de efectos indeseados cardiovasculares y, por tanto, suponga una ventaja respecto a los demás fármacos del grupo como la alfuzosina, la terazosina o la doxazosina.¹

Entre los efectos adversos cardiovasculares que pueden producir los bloqueadores α_1 adrenérgicos, destaca la hipotensión ortostática, que puede ser clínicamente importante y provocar síncope. También se han descrito eyaculación retrógrada y rinitis.²

Hasta ahora hemos recibido 10 notificaciones de sospecha de reacciones adversas a tamsulosina, entre las que hay dos casos de síncope. También hemos recibido 27 sobre doxazosina (incluyen tres casos de mareo y dos de hipotensión), 13 referentes a alfuzosina (incluyen dos casos de mareo, tres de hipotensión y uno de síncope), y seis a terazosina (incluyen dos casos de mareo, uno de hipotensión y uno de síncope). El SEFV ha recibido 39 notificaciones de sospecha de reacciones adversas a tamsulosina, de las que cuatro son de mareo, una de hipotensión y cuatro de síncope.

Bibliografía

1. Anónimo. *MeRec Bull* 1998; 9: 1-4.
2. Anónimo. *Med Lett Drugs Ther* 1997; 39: 1011.

Rectificación

En el número 3 del *Butlletí Groc*, pág. 10, en el segundo párrafo del apartado **Interacciones por inhibición de la metabolización**, debe decir:

... Administrados, por ejemplo, junto con antihistamínicos H_1 como **astemizol** o **terfenadina**, y probablemente ebastina y otros antihistamínicos H_1 , pueden favorecer que éstos den lugar a arritmias graves, incluso mortales, como consecuencia de un aumento de su concentración.^{8,9} ... El **zumo de pomelo** inhibe el CYP3A4 y su toma puede provocar diversos problemas en pacientes tratados con varios fármacos, como por ejemplo **bloqueadores de los canales de calcio**, excepto amlodipino y diltiazem (hipotensión), **ciclosporina** (toxicidad renal), antihistamínicos H_1 como **astemizol** o **terfenadina** (*torsades de pointes*) o antirretrovirales inhibidores de la proteasa como **ritonavir**, **indinavir** y **saquinavir** (aumento de sus efectos adversos).

En la tabla 1 (pág. 11) se debe añadir la terfenadina a la lista de sustratos de la enzima CYP3A4.

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. 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.

Suscripciones. España, 2.500 ptas. (15,02 €); extranjero 18 \$.

Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació 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, comuniquem-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.