

También en este número:

¿Los nuevos macrólidos son hepatotóxicos?

pág. 15

Los riesgos de los tratamientos farmacológicos de la obesidad

Las cápsulas contra la obesidad han sido, de nuevo, motivo de preocupación. A principios de junio de este año la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios inmovilizó el producto «Reducción y Control de Peso del Dr. Bogas». Estas cápsulas, de venta sin receta, supuestamente sólo contenían plantas medicinales. Sin embargo, un estudio sobre su composición realizado a raíz de diversas denuncias reveló la presencia de diversos principios activos no autorizados ni declarados en la composición del preparado.¹ En Mallorca en junio de este año se describieron 3 pacientes con efectos indeseables (ictus isquémico en uno, hipertiroidismo e hipopotasemia en otro, y crisis de ansiedad en el tercero) atribuidos a fórmulas magistrales contra la obesidad.² Estas fórmulas se prescriben como «tratamiento individualizado» de la obesidad, pero su composición es casi siempre la misma y prácticamente idéntica a la de las llamadas cápsulas del Dr Bogas. Suelen contener benzodiazepinas (diazepam y clordiazepóxido), derivados anfetamínicos (anfeparamona), diuréticos (bumetanida, un diurético de asa), laxantes (cáscara sagrada, un laxante antraquinónico irritante del colon), diversos extractos hormonales (polvo de tiroides y tiratricol –un fármaco químicamente similar a las hormonas tiroideas–, polvo de hipotálamo, polvo de hipófisis, polvo de páncreas, y corteza suprarrenal) y nebulizado de fumarero (un supuesto antiespasmódico). Con esta composición, no es de extrañar que produzcan efectos indeseables potencialmente graves.

Composición y principales efectos indeseables

Benzodiazepinas. Las que suelen incluir estas fórmulas tienen efectos de larga duración, por lo

que debe esperarse la aparición de somnolencia (peligrosa para la conducción de vehículos) como reacción adversa más frecuente. En ocasiones puede acompañarse de ataxia, descoordinación y confusión. Pueden producir dependencia, sobre todo en tratamientos largos o cuando se utilizan dosis elevadas.

Anfetaminas. Los efectos indeseables más frecuentes son nerviosismo e insomnio. Con menor frecuencia pueden producir hipertensión arterial y taquiarritmias y, más raramente, trastornos psicóticos y comportamiento compulsivo. La frecuencia de aparición de estos efectos indeseables varía según el fármaco. Suelen ser menos frecuentes con compuestos del tipo de la anfeparamona (dietilpropiona). La administración conjunta de benzodiazepinas y anfetaminas puede aumentar la hipermotilidad a que estas últimas dan lugar.

Diuréticos. El perfil de sus efectos depende del fármaco utilizado. Los que se han asociado con mayor frecuencia al uso de bumetanida, el diurético más utilizado en estas fórmulas, son trastornos del equilibrio hidroelectrolítico (hiponatremia, hipopotasemia, hipomagnesemia y deshidratación), que pueden ser graves cuando se asocian a laxantes; se pueden acompañar de trastornos circulatorios (mareo, hipotensión postural y síncope). También se han descrito episodios aislados de efectos indeseables dermatológicos graves, como síndrome de Stevens-Johnson.

Laxantes. Los derivados antraquinónicos (cáscara sagrada) son los utilizados con mayor frecuencia en estas fórmulas. Pueden producir dolor abdominal con espasmos, náuseas y deshidratación. Su uso continuado puede producir trastornos electrolíticos y atonía y dilatación del colon.

Tabla 1. Reacciones adversas de cápsulas contra la obesidad.

edad / sexo	reacciones	período de latencia	período de recuperación
53/M	hipopotasemia, depresión	1 m	1 m
38/M	hipopotasemia, hipertiroidismo	3 m	6 m
47/M	hipertiroidismo	4 m	3 m
20/M	hipertiroidismo	2 m	1 m
32/M	diabetes	4 m	?
52/M	ictus isquémico (TIA)	10 m	1 m
44/M	fotosensibilidad	3 d	6 d

M = mujer; m = meses; d = días.

Extractos hormonales

- **Polvo de tiroides:** contiene tiroxina y liotironina y, por tanto, los efectos indeseables se manifiestan en forma de síntomas de hipertiroidismo (taquicardia, palpitaciones, dolor anginoso, arritmias, cefaleas, nerviosismo, excitabilidad, insomnio, debilidad muscular, temblor, sudoración, fiebre, diarrea y vómitos, además de pérdida de peso). La administración conjunta de extractos tiroideos y anfetaminas puede potenciar los efectos indeseables de cada uno de ellos sobre la función cardíaca.
- **Polvo de hipotálamo y de hipófisis:** pueden producir efectos indeseables similares a los de la vasopresina y la oxitocina. Además de las reacciones de hipersensibilidad, que pueden ser graves (shock anafiláctico, broncoespasmo), las más frecuentes son náuseas, calambres y espasmos uterinos. También pueden aparecer hiponatremia con retención de agua y síntomas de intoxicación acuosa. Más raramente se han observado episodios de arritmias, bradicardia e hipertensión.
- **Polvo de páncreas:** contiene enzimas pancreáticas, principalmente lipasa y también proteasa y amilasa. Los efectos indeseables más frecuentes son reacciones de hipersensibilidad (erupciones, lagrimeo, rinorrea). También se han descrito episodios de hiperuricemia o hiperuricosuria, sobre todo con dosis altas.
- **Corteza suprarrenal:** contiene diversos compuestos esteroideos, de los que los más activos son corticosterona, deshidrocorticosterona, hidrocortisona, cortisona y aldosterona. Por tanto, los principales efectos indeseables son los propios de los corticoides: trastornos del equilibrio hidroelectrolítico, efectos sobre la reparación y cicatrización de los tejidos y un efecto inhibitorio sobre el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal.

Datos de la tarjeta amarilla

En la base de datos de la tarjeta amarilla hay 7 notificaciones de reacciones adversas en usuarias de cápsulas antiobesidad (véase la tabla 1). Las reacciones notificadas son todas conocidas y, por lo tanto, esperables. Destaca la gravedad, que en algunos casos fue motivo de ingreso hospitalario.

Conclusiones

Las formulaciones magistrales de cápsulas antiobesidad no tienen ninguna justificación en el tratamiento actual de la obesidad, que debería centrarse en la reducción de la ingesta calórica de la dieta.³

No hay información sobre la eficacia y la seguridad de algunos de los componentes de estas fórmulas, mientras que otros (benzodiacepinas, anfetaminas, diuréticos, laxantes, extractos tiroideos y de corteza suprarrenal) pueden producir efectos indeseables graves, sobre todo cuando se administran conjuntamente.⁴

La notificación de efectos indeseables a tratamientos farmacológicos de la obesidad puede ayudar a reconocer la necesidad de establecer medidas reguladoras que protejan a los usuarios.

Bibliografía

1. Circulares de la Subdirección General de Control Farmacéutico de 4 y 10 de junio de 1993.
2. Flaquer P, Vilanova M, Moreiro J, Puigventós F, Rodríguez C. *Bolletí hformafiu de la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Hospital de Son Dureta* 1993;2:4-6.
3. Anónimo. *Butll Inf Ter ICS* 1989;3:29-32.
4. Anónimo. *Boletín Terapéutico Andaluz* 1990; 7: 45-7.

¿Los nuevos macrólidos son hepatotóxicos?

En 1989 hacíamos referencia a las reacciones adversas de la miocamicina, un macrólido que acababa de comercializarse en nuestro país.¹ Actualmente, además de la miocamicina, también se dispone de roxitromicina, claritromicina y azitromicina, tres derivados similares.

La hepatotoxicidad es un efecto indeseable potencialmente grave de la eritromicina, el macrólido más utilizado. No obstante, desconocemos si las moléculas más nuevas también pueden producir esta reacción adversa. Se han publicado como mínimo los casos de 4 enfermos tratados con roxitromicina que desarrollaron hepatitis aguda con ictericia.²⁻⁵

El metabolismo hepático de los nuevos macrólidos

Según su estructura química, los macrólidos se han dividido en dos grupos: los derivados con 14 carbonos en el anillo (eritromicina) y los derivados con un anillo de 16 carbonos (josamicina y espiramicina, entre los más antiguos, y azitromicina, claritromicina, miocamicina y roxitromicina entre los más recientes).

Apesar de que el mecanismo de la toxicidad hepática de la eritromicina no se conoce con demasiada precisión, se han propuesto algunas hipótesis. Parece que, después de ser oxidada en el hígado por el citocromo P-450, la eritromicina se transforma en derivados nitrosoalcanos que constituyen un complejo estable con el citocromo P-450 y lo inactivan. Los nitrosoalcanos son metabolitos reactivos que forman enlaces covalentes con los grupos SH

de las proteínas y con algunos aminoácidos; esto provoca la necrosis de los hepatocitos y la posterior liberación de complejos de proteínas de la membrana plasmática, modificadas por el enlace de metabolitos reactivos. Este antígeno hepático modificado puede ser reconocido como una proteína extraña y favorecer respuestas inmunitarias que acaben manifestándose en forma de ictericia y hepatitis alérgica.⁶

En algunos estudios experimentales se ha podido comprobar que los macrólidos con 16 átomos de carbono en su núcleo, al ser mayores, no oxidan las aminas ni tampoco inactivan el citocromo P-450. Se ha sugerido que esta circunstancia, además de impedir las interacciones farmacológicas que afectan al citocromo P-450, también evitaría la hepatotoxicidad.⁶

De hecho, en los estudios que presentan los datos obtenidos después de la administración de estos macrólidos a enfermos, se han detectado aumentos de las concentraciones plasmáticas de transaminasas, pero no hepatitis clínica. Así, con la azitromicina se han descrito aumentos leves de las transaminasas séricas (hasta 3 veces por encima de su valor normal), con una incidencia de entre 0,7 y 1,7% de los enfermos tratados.^{7,8} Con la claritromicina se han descrito aumentos transitorios de la -GT (0,2% de 1.329 enfermos tratados), de la GOT (0,2% de 3.298 tratados) y la GPT (0,1% de 3.306 enfermos tratados).⁹ Finalmente, con la roxitromicina también se han descrito aumentos transitorios de los enzimas hepáticos. Además, en un estudio abierto de 2.523 enfermos que recibieron este macrólido, se detectó una alteración hepática que no requirió la retirada del tratamiento; no se especificaba, sin embargo, de qué tipo de alteración se trataba.¹⁰

Tabla 2 - Características descriptivas de las notificaciones de hepatotoxicidad en pacientes expuestos a nuevos macrólidos.

edad	sexo	reacciones	fármaco sospechoso	período de inducción (días)	período de recuperación (días)	causa alternativa
64	H	hepatitis	claritromicina	5	?	posible
4	M	ictericia	miocamicina	3	7	descartada
80	M	ictericia - bilirrubina	miocamicina	2	5	descartada
31	H	hepatitis	miocamicina	10	50	desconocida
64	H	alteración color heces	miocamicina	2	6	descartada
19	M	enzimas hepáticos	roxitromicina	2	30	descartada
88	H	hepatitis colostásica	roxitromicina	15	10	descartada ¹
89	H	GOT, GPT, -GT	roxitromicina, eritromicina		16	descartada

¹ Publicada: Esteban A, Molina MJ, Soto C, Hernández G. *Rev Clin Esp* 1993;192:352-3.

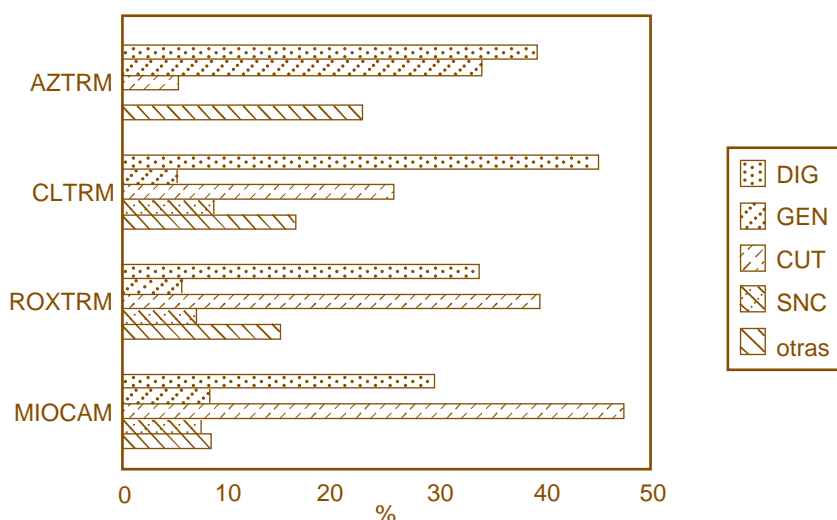


Figura 1.- Distribución de las notificaciones correspondientes a azitromicina (AZTRM), claritromicina (CLTRM), roxitromicina (ROXTRM) y miocamicina (MIOCAM), según los órganos y sistemas afectados (Dig = digestivos; Gen = generales; Cut = cutáneos; SNC = sobre sistema nervioso central y autónomo).

Notificaciones de efectos indeseables de los nuevos macrólidos

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia hay 253 notificaciones de reacciones adversas en pacientes tratados con estos fármacos (miocamicina, 127 notificaciones; roxitromicina, 62; claritromicina, 58 y azitromicina, 6). En la figura 1 se representa la distribución de las reacciones descritas, según los órganos y los sistemas afectados.

Entre estas notificaciones hay que destacar las 8 que describen alteraciones hepáticas en enfermos que tomaban uno de estos macrólidos (véase la tabla 2). En 3 casos el cuadro se notificó como hepatitis, en 2 como ictericia, en 2 como aumento de los enzimas hepáticos y en uno como alteración del color de las heces.

Los nuevos macrólidos son fármacos que, por su espectro antibacteriano, pueden tener un papel importante en terapéutica; además, según se desprende de los datos de los primeros estudios con un número elevado de enfermos, posiblemente no producen hepatotoxicidad con la misma frecuencia que la eritromicina. A pesar de esto, se han publicado algunos casos aislados de hepatitis asociada a la roxitromicina. En la base de datos

de la tarjeta amarilla hay 8 notificaciones de alteraciones hepáticas por alguno de estos fármacos. Sería interesante recibir más notificaciones para ayudar a definir la implicación de los nuevos macrólidos en las alteraciones hepáticas.

Bibliografía

1. Anónimo. *Butll Groc* 1989;2:14-5.
2. Dubois A, Nakache N, Raffanel C, Balmes J. *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13:317-8.
3. Delcourt A. *Acta Clin Belg* 1990;45:206-7.
4. Møller Pedersen F, Bathum L, Fenger C. *Lancet* 1993;341:251-2.
5. Esteban A, Molina MJ, Soto C, Hernández G. *Rev Clín Esp* 1993; 192:352-3.
6. Midtvedt T. A. *Side effects of drugs, Annual 10*. dir per MNG Dukes. Amsterdam: Elsevier, 1986:241-7.
7. Anónimo. En: *Therapeutic drugs. Supplement 1*, dir per C Dollery. Edimburg: Churchill-Livingstone, 1992:18-22.
8. Peters DH, Friedel HA, McTavish D. *Drugs* 1992;44:750-99.
9. Guay DRP, Patterson DR, Seipman N, Craft JC. *Drug Safety* 1993; 8:350-64.
10. Higuera-Ramírez F, Hidalgo H, Cooperative Multicentre National Team. *Drug Invest* 1991; 3(suppl 3):38-46.

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.