

CARTAS DE INVESTIGACIÓN

Enfermedad del suero-like y bupropión

Introducción. El hidrocloruro de bupropión es un antidepresivo atípico utilizado en Estados Unidos desde la década de los ochenta cuyo mecanismo de acción es el bloqueo selectivo de los receptores de norepinefrina y dopamina cerebrales. Desde julio de 2000 se utiliza en España como ayuda en la deshabituación al tabaco dentro de programas conductistas. El mecanismo por el que es efectivo para este fin se desconoce, pero ha mostrado ser más eficaz que placebo y que los parches de nicotina^{1,2}. No está financiado por el sistema público de salud, pero precisa de receta médica para su adquisición². En general, es bien tolerado, y los efectos adversos más frecuentes son sequedad de boca, insomnio, ansiedad y temblor. Menos frecuentes pero más peligrosos son las convulsiones (1/1.000) y las reacciones de hipersensibilidad, incluida la que simula la enfermedad del suero (1-4%)¹⁻³. Presentamos un caso de enfermedad del suero-like relacionada con la toma de bupropión en una paciente que inició el tratamiento por cuenta propia tras conseguir una muestra a través de un compañero de trabajo. Esta sospecha de reacción adversa ha sido notificada al Sistema Español de Farmacovigilancia.

Caso clínico. Mujer de 37 años, auxiliar de clínica, fumadora de 15 cigarrillos al día, que se automedicó con bupropión (150 mg/día) oral como ayuda para la deshabituación tabáquica. Al octavo día de iniciar el tratamiento incrementó la dosis a 300 mg/día. Al décimo día presentó una erupción eritematosa y maculopapular muy pruriginosa en los antebrazos, por lo que acudió al servicio de urgencias de atención primaria, donde se le administró por vía intramuscular metilprednisolona (40 mg) en dos ocasiones. La paciente relacionó las lesiones con la toma del bupropión y lo suprimió. Al día siguiente presentó fiebre de 39 °C, artralgias generalizadas, eritema y angioedema que afectaba a las extremidades, las grandes y pequeñas articulaciones, el tronco y la cara, por lo que acudió al ser-

vicio de urgencias hospitalario. En la exploración física se observaron las lesiones descritas sin adenopatías ni edema de úvula. La paciente no tenía antecedentes alérgicos conocidos ni tomaba ningún otro medicamento. Los análisis de sangre y de orina no presentaron alteraciones significativas. Se le administró por vía parenteral adrenalina (0,5 mg), metilprednisolona (80 mg) y maleato de dexclorfeniramina (5 mg). La clínica remitió en días sucesivos con una pauta decreciente de prednisona oral y diclorhidrato de hidroxicina (25 mg/8 h). La clínica condicionó la baja laboral de la paciente durante una semana, al final de la cual prácticamente estaba asintomática. Esta reacción adversa relacionada con bupropión puede considerarse posible⁴: a) secuencia temporal compatible; b) la reacción es conocida; aunque se han comunicado casos aislados en la bibliografía internacional, recientemente se ha descrito el primer caso en España^{5,6}; c) mejoría tras la retirada, y d) se descartaron otras posibles causas. Aun cuando la paciente estaba dispuesta a la reexposición, no se consideró ético hacerlo.

Discusión y conclusiones. La enfermedad del suero-like es una reacción de hipersensibilidad de tipo III mediada por inmuno-complejos circulantes (en este caso el bupropión se comporta como antígeno) que se depositan en la superficie de los endotelios provocando un proceso inflamatorio que desencadena la clínica característica de este síndrome, con diferente grado de afección (fiebre, erupción cutánea, artralgias, mialgias, linfadenopatías e incluso puede producir glomerulonefritis y encefalitis). La clínica aparece entre la segunda y la tercera semana del inicio del tratamiento. En ocasiones, los datos de laboratorio pueden revelar leucocitopenia, aumento de la velocidad de sedimentación globular y disminución del complemento. La eosinofilia y la albúmina no son constantes^{5,6}. El diagnóstico se basa en los datos clínicos, al no haber una prueba diagnóstica definitiva⁶. El bupropión es un medicamento de fácil adquisición a pesar de precisar receta médica para su dispensación, por lo que el médico en estos casos no puede hacer seguimiento del paciente ni tener en cuenta los antecedentes clínicos que podrían contraindicar su utilización². Además, el aumento de la utilización de bupropión para

la deshabituación tabáquica incrementa, a su vez, el número de reacciones adversas, poco habituales hasta el momento pero que, en ocasiones, pueden ser graves.

M.C. Pastor Navarro^a, I. Martínez-Mir^b y V. Palop Larrea^c

^aEspecialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Cheste. Valencia. España. ^bTécnico Superior de Investigación. Dirección de Hospital del Consorcio Hospital General Universitario (Fundación HGU). Valencia. España.

^cEspecialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Servicio de Medicina Interna. Hospital de la Ribera. Alzira (Valencia). España.

1. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Renard SL, Johnston JA, Hughes AR, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685-91.
2. Rubio Gomis E, Martínez-Mir I, Palop Larrea V. Bupropión y hábito tabáquico. *Med Clin (Barc)* 2001;117:719.
3. Aubin H-J. Tolerability and safety of sustained-release bupropion in the management of smoking cessation. *Drugs* 2002;62(Suppl 2):45-52.
4. Palop Larrea V, Sempere i Verdú E, Martínez-Mir I. Anamnesis farmacológica y reacciones adversas a medicamentos. *Aten Primaria* 2000;25:666-8.
5. De Santiago Hernando ML, Roldán San Juan J, Gutiérrez Agramunt A, Muñoz Gómez B. Enfermedad del suero-like asociada a bupropión. *Med Clin (Barc)* 2002;119:75-9.
6. Yolles JC, Armenta WA, Alao AO. Serum sickness induced by bupropion. *Ann Pharmacother* 1999;33:931-2.

Utilización de medicamentos para la osteoporosis en España

Objetivos. La osteoporosis se caracteriza por una disminución de la densidad ósea que puede conllevar un incremento de la fragilidad de los huesos y cuya principal

Palabras clave: Bupropión. Enfermedad suero-like. Reacción adversa.

Palabras clave: Osteoporosis. Estudios de utilización de medicamentos. Calcitonina. Bifosfonatos. Raloxifeno.

consecuencia sería la aparición de fracturas óseas. La osteoporosis tiene una elevada prevalencia, al igual que las fracturas óseas, si bien su relación no está bien establecida^{1,2}.

El abordaje farmacológico de la osteoporosis en España no siempre ha estado presidido por criterios científicos^{3,4}. En los últimos años, sin embargo, ha experimentado grandes cambios debido a la aparición de nuevos fármacos, como el alendronato o el raloxifeno, que han demostrado reducir o prevenir la pérdida de masa ósea y el número de fracturas⁵. El objetivo de este estudio ha sido conocer la evolución del consumo de los fármacos utilizados para el tratamiento de la osteoporosis (calcitonina, alendronato y raloxifeno) durante los últimos 15 años.

Diseño. Estudio descriptivo retrospectivo de utilización de medicamentos.

Emplazamiento. Ámbito nacional. Período 1986-2000.

Participantes. Se han utilizado datos del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre el consumo de especialidades dispensadas en oficinas de farmacia con cargo al Sistema Nacional de Salud, el cual cubre prácticamente a toda la población (99%). No se han incluido el consumo intrahospitalario, el consumo privado, el de medicamentos sin receta o con cargo a mutuas (p. ej., MUFACE, ISFAS, MUGEJU).

Mediciones principales. En el pie de la figura 1 se presentan los principios activos que fueron incluidos en el estudio. Los datos se han expresado en dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 habitantes/día⁶. La población total para cada año estudiado ha sido obtenida del Instituto Nacional de Estadística (www.ine.es).

Resultados. Durante los 15 años estudiados (1986-2000), el consumo global de calcitonina, bifosfonatos y raloxifeno en España se multiplicó por 16, pasando de 0,14 DDD/1.000 habitantes y día a 4,91. Los fármacos que más han influido en este aumento han sido la calcitonina de salmón nasal, el alendronato y el raloxifeno, los cuales representaron, respectivamente, el 28, el 31 y el 30% del consumo total en el año 2000 (fig. 1). El coste total de estos fármacos fue de casi 26.000 millones de ptas. (156,26 millones de euros) en el año 2000. La calcitonina fue responsable del

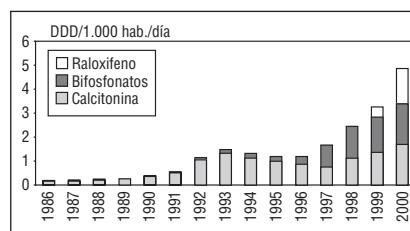


Figura 1. Consumo de calcitonina, bifosfonatos y raloxifeno en España. Datos del Sistema Nacional de Salud.

53% de este coste, los bifosfonatos (alendronato, en su mayoría) del 28% y el raloxifeno del 19%.

Discusión y conclusiones. Se ha observado un incremento creciente del consumo de medicación para la osteoporosis en España. Para explicarlo se debe considerar el número creciente de personas que se encuentran en el grupo de mayor riesgo de padecer osteoporosis, las mujeres posmenopáusicas. De 1986 a 2000, el número de mujeres mayores de 45 años en España pasó de ser 7.161.442 en 1986 a 8.449.826 en 2000, casi 1.300.000 mujeres más; dentro de ese grupo, el subgrupo de más de 65 años pasó de 2.816.757 a 3.913.169 (www.ine.es). Sin embargo, dadas las dificultades que parecen existir para el adecuado diagnóstico de la osteoporosis¹, es posible que el extraordinario crecimiento en el consumo de estos fármacos se deba en parte a su utilización inadecuada³. Cabe destacar, además, que si bien estos fármacos han demostrado su eficacia, los beneficios reales no parecen claros. Así, se ha señalado como ejemplo un ensayo clínico con alendronato controlado con placebo de 4 años de duración y realizado en mujeres sin fracturas previas. Los investigadores encontraron una incidencia de fracturas vertebrales de un 3,8% en el grupo placebo y de un 2,1% en el grupo de tratamiento, lo que significa en términos relativos una reducción del riesgo de un 44%, pero tan sólo del 1,7% en términos absolutos².

Teniendo en cuenta que se trata de fármacos caros, en el supuesto de que existiera una pequeña proporción de casos en que el uso de estos fármacos fuera inadecuado, esto representaría un monto económico considerable, además de la exposición de estos pacientes a riesgos innecesarios. Intervenciones que encerraren una propuesta edu-

cativa podrían optimizar los tratamientos en beneficio de los pacientes individuales y de la sociedad en su conjunto, que podría disponer de recursos adicionales para otros fines.

J. García del Pozo, V. García del Pozo, M. Sáinz Gil
y A. Carvajal García-Pando

Instituto de Farmacopepidemiología.
Universidad de Valladolid. Valladolid.
España.

1. Aragonès Forès R, Orozco López P, para el Grupo de Osteoporosis de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària. Abordaje de la osteoporosis en la atención primaria en España (estudio ABOPAP-2000). Aten Primaria 2002; 30:350-6.
2. Moynihan R, Heath I, Henry D. Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. BMJ 2002;324: 886-91.
3. Kanterewicz E, Iruela A, Pladevall M, Serradell M, Panella D, Brugues J, et al. Estudio de las prescripciones de calcitonina: estimación del gasto por prescripción inadecuada. Med Clin (Barc) 1998;110: 411-5.
4. Cardona JM, Segui J, Siscar C. Calcitonina para el tratamiento de la osteoporosis: su empleo en una zona básica de salud. Aten Primaria 1995;15:373-9.
5. Wade JP. Rheumatology: 15. Osteoporosis. CMAJ 2001;165:45-50.
6. Lunde PKM, Baksaas I, Halse M, Halvorsen IK, Strommes B, Oydvin K. The methodology of drug utilization studies. En: Bergman U, Grimsson A, Wahba AHW, Wertherholm B, editors. Studies in drug utilization. Copenhague: WHO Regional Office for Europe, 1979; p. 17-28.

Diabetes mellitus tipo 2: ¿la insulinitización en atención primaria mejora el control metabólico?

Objetivo. Se ha sugerido que el inicio y control posterior del tratamiento con insulina desde la atención primaria (AP) en pa-

Palabras clave: Diabetes mellitus. Hemoglobina A glucosilada. Atención primaria.

TABLA 1 Variación de la hemoglobina glucosilada, índice de masa corporal y coste económico antes y después de la insulinización

	Antes insulinización (media ± DE)	Después insulinización (media ± DE)	Variación (IC del 95%)	p
HbA _{1C}	9,58 ± 1,6	7,56 ± 1,2	2,02 (1,554-2,484)	< 0,00001
IMC, kg/m ²	28,45 ± 5,16	29,22 ± 4,79	-0,77 (-1,08 a -0,463)	< 0,0001
Coste económico (euros)	8,42 ± 9,82	18,24 ± 8,71	9,82 (6,9-12,7)	< 0,0001

DE: desviación estándar; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%; HbA_{1C}: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal.

cientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) que así lo precisen es un método seguro y efectivo para el control metabólico de la enfermedad –valorado mediante la reducción del valor de hemoglobina glucosilada (HbA_{1C})– en comparación con el inicio de la insulinización hospitalaria¹⁻³. No hay trabajos realizados en nuestro medio que confirmen esta hipótesis. El objetivo principal de este estudio es determinar si los pacientes con DM-2 insulinizados y controlados en AP presentan una reducción del valor de HbA_{1C} durante el primer año postinsulinización. Objetivos secundarios: determinar la variación del coste económico del tratamiento antidiabético y la variación del índice de masa corporal (IMC) antes de la insulinización (AI) y después de la insulinización (DI).

Diseño. Estudio descriptivo.

Emplazamiento. Atención primaria. Áreas Básicas de Salud Girona-4 y Torroella de Montgrí.

Participantes. Todos los pacientes diagnosticados de DM-2 insulinizados en AP entre junio de 1993 y agosto de 2001.

Criterios de inclusión. Pacientes con DM-2 insulinizados y controlados en AP y en los que se realizó un seguimiento de al menos 3 meses DI.

Criterios de exclusión. Pacientes insulinizados antes del inicio del estudio. Muestra final: 67 pacientes.

Mediciones principales. HbA_{1C} 3 meses AI; HbA_{1C} media del primer año DI; IMC medio AI y DI; gasto farmacéutico AI y DI. Variables secundarias: edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad hasta la insulinización.

Estadística. Estimación de medias y desviación estándar (DE); test de la t de Student-Fisher para datos apareados; intervalos de confianza del 95% (IC del 95%).

Resultados. El 64,2% eran mujeres, con una edad media de 69,8 ± 13,6 años; duración media de la enfermedad AI de 8,2 ± 7,2 años. Los valores basales de HbA_{1C}, el IMC, el coste económico y su variación DI se exponen en la tabla 1.

Discusión y conclusiones. La reducción de la HbA_{1C} en nuestro medio fue superior a la publicada en otros estudios¹. En este trabajo se comprobó que el inicio de la insulinoterapia en AP es eficaz para disminuir el valor de HbA_{1C}³, al igual que ocurre en otros ámbitos. Aunque se constató un aumento del coste económico del tratamiento de la DM-2, otros trabajos han comprobado que la insulinización iniciada en AP conlleva una reducción de los costes directos e indirectos en comparación con la insulinización hospitalaria³. Este trabajo ha evidenciado que la insulinización iniciada en AP es efectiva para disminuir el valor de HbA_{1C} en nuestro medio un año DI. Se necesitan estudios más potentes que confirmen estos hallazgos. También se necesitan estudios de evaluación económica que valoren si, en nuestro medio, la insulinización iniciada en AP tiene una buena relación coste-efectividad comparada con la insulinización iniciada en el hospital.

A. Comerma Méndez^a, J. Agustí Corredor^a, M. Mas Marquès^b y R. Girona Bastús^b

^aMédico Interno Residente de Medicina Familiar i Comunitaria. Unitat Docent de Medicina Familiar i Comunitària de Girona. ABS Girona-4. Institut Català de la Salut. Girona. España. ^bMédico Especialista de Medicina Familiar i Comunitaria. ABS Girona-4. Institut Català de la Salut. Girona. España.

diabetes: effectiveness, complications, and resource utilization. JAMA 1997; 278:1663-9.

2. Muller UA, Muller R, Starrach A, Hunger-Dathe W, Schiel R, Jorgens V, et al. Should insulin therapy in type 2 diabetic patients be started on an out- or inpatient basis? Results of a prospective controlled trial using the same treatment and teaching programme in ambulatory care and a university hospital. Diabetes Metab 1998;24:251-5.
3. Penfornis A, Millot L. Initiating insulin treatment in insulin-requiring type 2 diabetic patients: comparative efficiency and cost of outpatient and inpatient management. INNOV Study Group. Diabetes Metab 1998;24:137-42.

Dolicocolon como efecto indeseado del tratamiento con el antidepresivo mirtazapina

Introducción. La mirtazapina es un antidepresivo con un mecanismo de acción en la neurotransmisión serotoninérgica y noradrenérgica. Se ha descrito que, aproximadamente, el 5% de los pacientes en tratamiento con mirtazapina lo abandonan por sus efectos secundarios (sequedad de boca [25%], somnolencia [23%], aumento del apetito [11%] y del peso [10%]). A continuación describimos la aparición de dolicocolon como efecto indeseado, no descrito anteriormente en la bibliografía.

Caso clínico. Mujer de 44 años, sin antecedentes psiquiátricos familiares ni personales, con historia de úlcera duodenal y hernia de hiato asintomática en ese momento. Desde hace 6 meses recibe tratamiento con estrógenos por metrorragias. Desde hace más de 3 años presenta una radiculopatía C₅-C₆ con importante incapacidad, por lo que ha presentado un trastorno adaptativo con ánimo depresivo de varios meses de duración. Al llegar a la consulta de psiquiatría predominan síntomas de anhedonia, ánimo bajo, ideas de muerte, insomnio

Palabras clave: Mirtazapina. Efectos secundarios. Dolicocolon.

de conciliación, anorexia y ansiedad. Su médico de familia le había pautado 20 mg/día de paroxetina durante 8 semanas, sin obtener mejoría. En ese momento, se instaura tratamiento con 30 mg/día de mirtazapina, con lo que el cuadro depresivo remitió hacia la sexta semana. A la quinta semana de iniciar el tratamiento comenzó a tener molestias digestivas, que posteriormente fueron diagnosticadas por el internista como un dolicocolon, que fue confirmado por tomografía computarizada abdominal. Por esta razón, se le retiró la mirtazapina y el dolicocolon remitió al poco tiempo.

Discusión y conclusiones. Se han descrito otros efectos secundarios en el sistema digestivo por el uso de la mirtazapina, como ictericia prolongada¹ o lesiones papulares en la lengua².

Aunque resulta difícil establecer una relación causal entre un fármaco y una reacción adversa, en este caso, la asocia-

ción es probable por la secuencia temporal entre el inicio del tratamiento y la aparición de los síntomas, y la posterior mejoría del cuadro tras su supresión. No pudo establecerse la asociación definitiva según los criterios operativos de Karch y Lasagna³ porque el paciente, lógicamente, no aceptó que se le reinstaurase de nuevo el tratamiento para confirmar este punto.

Otro aspecto a descartar es que el causante de este cuadro fuesen los estrógenos. Se han descrito efectos en el sistema digestivo, como neoplasias gástricas o colorectales, pero tampoco se habían descrito casos de dolicocolon⁴. A la hora de adscribir el síntoma a uno de los dos fármacos, la secuencia temporal nos inclina claramente a pensar en la mirtazapina como causante del mismo³. En conclusión, aunque se requiere la confirmación de más casos, parece deducirse que el antidepresivo mirtazapina podría producir dolicocolon, de forma exce-

pcional, en algunos pacientes vulnerables.

M. Alda Díez^a, M. Espuelas Monge^b y J. García-Campayo^c

^aMIR Psiquiatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España. ^bMIR Medicina Interna. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

^cPsiquiatra. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

- Hui CK, Yuen MF, Wong WM, Lam SK, Lai CL. Mirtazapine-induced hepatotoxicity. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:270-1.
- García Campayo J, Sanz Carrillo C, Arévalo E, Claraco LM. Macroglosia y lesión papular en la lengua secundaria a mirtazapina. *Med Clin (Barc)* 2000;115:78.
- Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1977;21:247-54.
- Di Leo A, Messa C, Cavallini A, Linsalata M. Estrogens and colorectal cancer. *Curr Drug Targets Immun Endocr Metabol Disord* 2001;1:1-12.