

## Melatonina: ¿un remedio para todo?

\*

\* La melatonina es una hormona epifisaria, que según estudios con animales, incrementa la concentración de ácido g-aminobutírico y serotonina en hipotálamo y mesencéfalo. Su farmacocinética y farmacodinamia se conoce desde hace más de diez años (1, 2). Desde un punto de vista farmacológico sus principales características son las siguientes: a) acción hormonal específica reguladora del sueño, y tal vez de la fisiología reproductora; b) acción antioxidante. En relación con su acción hormonal, se ha demostrado mediante estudios controlados un déficit de esta sustancia en ancianos con insomnio, que puede mejorar gracias al tratamiento sustitutivo (4 – 6). Ello ha servido de base para el tratamiento –demostrado por estudios doble ciego– del insomnio y de las molestias originadas por los cambios horarios en los viajes de avión de larga duración ("jet lag") (7), y en personas ciegas (8). Así mismo, en relación con la fisiología reproductora se ha visto que las variaciones apreciadas en la respuesta de LH y FSH al estímulo de GnRH en virtud de la administración concomitante de melatonina es muy distinta según la fase del ciclo en el que ésta se introduce.

\* En relación con su capacidad antioxidante (3), se ha estudiado la posibilidad de emplear este compuesto en las cataratas, como anticanceroso, para demorar el envejecimiento, como inmunomodulador, como antiglaucomatoso etc. A pesar de todo no existen aún datos suficientes que permitan obtener conclusiones al respecto. En tal sentido, cualquier hipótesis resultaría aventurada.

\* Actualmente se distribuye en Estados Unidos como producto dietético, aunque está incluida en el apartado de "Orphan Drug and Biological Listing" (9), con indicación para los desórdenes del ritmo del sueño en personas ciegas. La FDA está intentando evaluarla como medicamento, pues el producto comercializado se obtiene por síntesis. En España, por tratarse de un producto farmacológicamente activo, en fase de estudio, tiene la consideración de medicamento (10). Por tanto, sus indicaciones y comercialización deben ser aprobadas por el Ministerio de Sanidad después de demostrarse su utilidad clínica y su seguridad. Este producto no está autorizado como medicamento en ningún país europeo, y dado que ningún laboratorio ha presentado una solicitud de registro no se ha podido evaluar su

eficacia, las condiciones técnicas de fabricación (pureza, control de elaboración y calidad), ni su seguridad como especialidad comercial. Por esta razón no está autorizado su uso como medicamento, y su comercialización clandestina tiene el riesgo del fraude y la ausencia del necesario control sanitario sobre cualquier producto con actividad fisiológica y farmacológica. Este tipo de "productos para todo" y la actual forma de comercialización conlleva, para el público general un riesgo del que ya hay experiencia reciente en nuestro país (cápsulas de adelgazamiento, etc.).

\* Con los datos científicos disponibles puede afirmarse la posible utilidad de este producto para indicaciones muy concretas en relación con el ritmo sueño-vigilia: trastornos en ciegos, y adaptación en viajes de larga duración ("jet lag"). En la actualidad hay diversos laboratorios farmacéuticos investigando formas de administración prolongada y en parches. Hasta su eventual autorización tras la realización de estudios adecuados y la evaluación de su seguridad, en cuanto a reacciones adversas y métodos de fabricación, debe evitarse el uso de este producto clandestino.

#### Bibliografía.

1. Aldhous M., et al. Plasma concentrations of melatonin in man following oral absorption of different preparations. *Br J Clin Pharmacol*, 1985; 19(4): 517-21.
2. Sieghart W. Structure and pharmacology of gamma-aminobutyric acid receptor subtypes. *Pharmacol Rev*, 1995; 47(2): 181-234.
3. Reiter RJ. Oxidative processes and antioxidative defense mechanisms in the ageing brain. *FASEB J*, 1995; 9: 526-33.
4. Short RV. Melatonin: hormone of darkness. (editorial). *Br Med J*, 1993; 307(6910): 952-3.
5. Garfinkel D, et al. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet*, 1995; 346(8974): 541-4.
6. Zhdanova IV, et al. Sleep-inducing effects of low doses of melatonin ingested in the evening. *Clin Pharmacol Ther*, 1995; 57(5): 552-8.
7. Petrie K, et al. Effect of melatonin on Jet Lag after long haul flights. *Br Med J*, 1989; 298(6675): 705-7.

8. Arendt J, Aldhous, Wright J. Synchronisation of a disturbed sleep-wake cycle in a blind man by melatonin treatment. (letter) Lancet, 1988;1(8588):772-3.

9. Orphan Drug and Biological Listing. Appendix VI. Drug Information for the Health Care Professional. Volume I. USP, 1995. 15th ed. U.S.P.Con., 1995:2985.

10. Circular de la Subdirección General de Control Farmacéutico. Ministerio de Sanidad y Consumo. Asunto: Melatonina. 09.02.1996.

Sospechas de reacciones adversas.

Comunique cualquier sospecha de Reacción Adversa.

Sólo la acumulación de sospechas puede promover el estudio de nuevas reacciones adversas.

A continuación se presentan casos clínicos sospechosos de haber sido originados por medicamentos.

Caso 1: Fluconazol y convulsiones.

Paciente al que se le administran 200 mg de Fluconazol IV tras lo que presenta una convulsión tónico-clónica generalizada a los 10 minutos. Tratamiento concomitante Tobramicina, 100mg/8h; sucralfato, 1gr/6h; vancomicina, 1gr/12h; cefoperazona, 1gr/6h; heparina BPM; metoclopramida, 1amp/6h; loperamida, 2comp/4h; clotrimazol y nutrición parenteral. No tiene antecedentes de convulsiones.

Las convulsiones como reacción adversa a medicamentos tienen una baja incidencia. En un estudio sobre más de 12.000 episodios de convulsiones sólo 17 (0,13%) se relacionaron con medicación (1). Aunque la información aportada por los fabricantes señala las convulsiones entre los posibles efectos secundarios del fluconazol, (2), y en algunos trabajos se describen reacciones adversas neurológicas como cefalea, mareos y convulsiones con una incidencia del 2% (3), con los datos de que se dispone no puede descartarse la atribución de

causalidad en este paciente a otra medicación concomitante con buena penetración en el líquido cefalorraquídeo (betalactámicos y cefalosporinas) o a una interacción entre ellos.

Ni en la base de reacciones adversas de la OMS, ni en FEDRA se encuentra ningún caso que relacione al fluconazol con convulsiones (4). Las convulsiones como consecuencia de la interacción entre estos fármacos tampoco está descrita (5).

Especialidades que contienen únicamente Fluconazol: Diflucán, Lavisá, Loitín.

Caso 2: Metamizol y somnolencia.

Se ha comunicado somnolencia en tres pacientes en tratamiento analgésico con metamizol. En ninguno de ellos existía tratamiento concomitante con psicofármacos, y sólo en uno se administró un antibiótico.

Realizada la revisión bibliográfica y consultadas las bases de datos disponibles, no se han encontrado datos sobre la somnolencia como efecto adverso del metamizol (1, 4, 6 - 10). Aunque en su acción analgésica parece existir un componente sobre el SNC, su acción sedante es muy inferior a la de los opiáceos. A dosis elevadas podría producir decaimiento o aturdimiento (11).

Especialidades que contienen únicamente Metamizol: Adolkin, Afebrin, Dolemicin, Huberdor, Lasain, Neo Melubrina, Optalgin, Nolotil, Pirenil Rectal.

Caso 3: Alopurinol y exantema y fiebre.

Anciano hipertenso en tratamiento desde hace un mes con alopurinol, presenta un exantema generalizado (incluyendo palmas y plantas) y fiebre (40°C). Sospechando escarlatina se le pone tratamiento, pero no mejora el cuadro en una semana. ¿Este cuadro puede estar relacionado con el alopurinol?

La piel es el órgano que se afecta con más frecuencia en el síndrome de hipersensibilidad por alopurinol. Los síntomas se desarrollan después de 2 a 5 semanas de tratamiento. Tiene una incidencia estimada de 1/1.000 pacientes hospitalizados. Como complicación mayor del síndrome de hipersensibilidad se puede presentar una infección estafilocócica extensa con septicemia y endocarditis (6).

Estas reacciones por alopurinol son más comunes en pacientes con afectación renal, o que están recibiendo diuréticos tiazídicos. Los síntomas pueden ser aislados (rash, urticaria, erupción eritematosa, reacción papulovesicular, prurito), o formar parte de una reacción generalizada con afectación hepática y/o renal. (6)

Especialidades que contienen únicamente Alopurinol: Allural, Zyloric.

#### Bibliografía.

1. Reynolds, James EF (ed). Martindale. The Extra Pharmacopeia. 30th ed. Saunders. Philadelphia, 1993.
2. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de especialidades farmacéuticas 1995: 942.
3. Robinson PA, et al. Fluconazole for Life-Threatening Fungal Infections in Patients Who Cannot Be Treated with Conventional Antifungal Agents. *Reviews of Infectious Diseases*, 1990; 12 (S3): 358S.
4. Base de datos de la O.M.S. sobre Reacciones Adversas a Fármacos: International Monitoring of Adverse Reactions to Drugs. Annual Type-A Reactions Occuring 1984-1991. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring.
5. Data Base Adverse Drug Interactions. The Medical Letter®. On Drugs and Therapeutics. New York, 1994.
6. Dukes MNG. *Meyler's Side Effects of Drugs*. 12th ed. Elsevier-Amsterdam, 1993.
7. Davies, DM (ed) *Textbook of Adverse Drug Reactions*. Oxford University Press. Oxford, 1991.
8. MEDLINE 1966-1992. U.S. National Library of Medicine. Silver Platter International N.V.

9. Base Bibliográfica Farmacológica: Iowa Drug Information Service, Oakdale Hall, The University of Iowa, 1984–92.

10. American Medical Association. Drug Evaluations Annual 1992. AMA. Chicago, 1991.

11. Flórez J (editor). Farmacología humana. 2ª ed Masson–Salvat. Barcelona, 1992.

Una consulta terapéutica sobre: Alprozolam y Fluvoxamina durante el embarazo.

Mujer de 22 años con síndrome depresivo, está embarazada de cinco o seis semanas. Actualmente está en tratamiento antidepresivo con alprazolam 1,5 tres veces al día y fluvoxamina 20mg/día. Se solicita información sobre los efectos en el feto de estos fármacos.

Respuesta.

\*

\* Se ha discutido, durante muchos años, la posibilidad de que las benzodiazepinas induzcan efectos teratogénicos, pero la opinión consensuada en la actualidad es que no se ha demostrado una correlación entre el uso de benzodiazepinas durante el embarazo y defectos al nacimiento u otros efectos post-parto (1 – 6). De hecho, si durante el embarazo se requiere un ansiolítico o un hipnótico, éste debe ser una benzodiazepina, evitándose el empleo de barbitúricos u otros similares. Algunos autores sostienen todavía que las benzodiazepinas pueden producir efectos indeseados sobre el feto, (se ha sugerido que pueden provocar un incremento del riesgo de deformaciones de la línea media: labio o paladar hendido) (1 – 6), pero la evidencia científica no ha permitido confirmar este extremo. En concreto se sabe que el riesgo de malformaciones por benzodiazepinas es igual que el riesgo general (1 – 6). Sin embargo la seguridad de estos fármacos está menos clara cuando el tratamiento se realiza de forma continuada durante toda la gestación, ya que los datos disponibles sobre la seguridad se refieren a la administración ocasional de benzodiazepinas y no a un tratamiento prolongado durante todo el embarazo.

\* En cuanto a la fluvoxamina, realizada una búsqueda bibliográfica (7, 8), no se han encontrado datos sobre su seguridad en el embarazo y sus posibles efectos sobre el feto. Aunque para otros inhibidores de la recaptación de serotonina sí hay datos disponibles al respecto. En este sentido, Pastuszak et al (9) realizaron un estudio con 128 mujeres embarazadas y expuestas a fluoxetina durante el primer trimestre, en el que se comparan los nacimientos después de la exposición durante el primer trimestre a fluoxetina con una dosis diaria media de  $25,8 \text{ mg} \pm 13 \text{ mg}$ , frente a dos grupos de mujeres expuestas también durante el primer trimestre de embarazo a antidepresivos tricíclicos sin efectos teratogénicos. Los resultados del mismo muestran que los rangos de malformaciones mayores aparecidas son comparables entre los tres grupos y no exceden el riesgo esperado en la población general, por lo que sugieren que el empleo de fluoxetina durante la embriogénesis no está asociado con un incremento en el riesgo de malformaciones mayores. Otros autores apoyan estos resultados con su experiencia clínica (10).

\* Por otro lado la evaluación farmacocinética y farmacodinámica de la administración conjunta de alprazolam y fluvoxamina, aconseja una reducción de la dosis de alprazolam. La fluvoxamina incrementa la concentración plasmática de alprazolam hasta en un 100%. La vida media del alprazolam aumenta de 20 a 34 hs. después de la administración conjunta con fluvoxamina (11). Este tipo de interacción ocurre con otras benzodiazepinas (12).

\* El riesgo de alteraciones en el feto no parece ser mayor en mujeres expuestas a alprazolam durante el embarazo que en mujeres no expuestas. Sin embargo, su uso debe ser limitado a aquellos casos donde sea imprescindible. Para fluvoxamina no se han encontrado datos de seguridad durante el embarazo. La interacción existente entre la fluvoxamina y el alprazolam aconseja, en cualquier caso, la reducción de la dosis de este último fármaco.

Especialidades que contienen: Alprazolam: (Trankimazin) Fluvoxamina: (Dumirox)

Bibliografía.

1. Base de datos de consultas terapéuticas del Centro Regional de Farmacovigilancia de Canarias. Consultas N° 227 y N° 339.
2. Bergman U, Rosa WF, Baum C, Wiholm BE, Faich GA. Effects of exposure to benzodiazepine during fetal life. *Lancet*, 1992; 340: 694.
3. Bergman U. Teratogenic effects of benzodiazepine use during pregnancy. *The Journal of pediatrics*: March 1990; 490.
4. Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 7th ed. Macmillan. New York, 1985: 423
5. Abstracts of The Vth World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics. July 26–31, 1992. Yokohama, Japan. 120.
6. St. Clair SM; Schirme RG. First trimester exposure to alprazolam. *Obstet-Gynecol*. 1992 Nov; 80 (5): 843–6.
7. Búsqueda Bibliográfica MEDLINE 1966–1992. U.S. National Library of Medicine. Silver Platter International N.V.
8. Base Bibliográfica Farmacológica: Iowa Drug Information Service, Oakdale Hall, The University of Iowa, 1984–92.
9. Pastuszak A et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac®). *JAMA* 1993; 269: 2246–8.
10. Tueth MJ, Goldstein DJ. Psychotropic Medications During Pregnancy: Risk to the Fetus. *JAMA*, 1993; 270 (18): 2177.
11. Fleishaker J.C; Hulst L.K. A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the combined administration of alprazolam and fluvoxamine. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46 (1): 35–9.
12. Benfield P; Ward A. Fluvoxamine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetics properties, and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs* 1986; 32: 313–34.

Otras consultas terapéuticas de interés.

A continuación se relacionan diversas consultas de interés general, seleccionadas de entre las realizadas al Centro desde el anterior Boletín.

Para solicitar información detallada de alguna de ellas, puede dirigirse al Centro por teléfono (922 319341) o utilizando la página de consultas de este "WEB-SITE" o por E-MAIL: esanz@ull.es.

- \* 446 Anticoagulantes y Necrosis cutánea
- \* 453 Tiroxina y Embarazo
- \* 456 Naltrexona y Convulsiones
- \* 461 Aceclofenaco y Embarazo
- \* 465 Vacuna Hepatitis B y efectos adversos
- \* 466 Vacunación Haemophilus influenzae tipo b
- \* 467 Flecainida y Embarazo
- \* 470 Dapsona, uso e indicaciones en Acné
- \* 475 Vacuna antimeningocócica – Esplenectomía
- \* 485 Interferón alfa y Factores de Crecimiento para Hemangioma
- \* 486 Vacunación de niños alérgicos
- \* 487 Fenelzina y Embarazo
- \* 492 Carbamazepina y daño hepático
- \* 497 Tacrina: empleo en Alzheimer
- \* 499 Mefloquina y repigmentación de Vitíligo
- \* 501 Antihelmínticos y Lactancia
- \* 503 Sucralfato para Ulceras de Decúbito
- \* 509 Vacunas Hiposensibilizantes y Embarazo
- \* 510 Antihelmínticos y Embarazo
- \* 515 Empleo prolongado de Heparinas de Bajo Peso
- \* 524 Mefloquina y Embarazo
- \* 526 Fenobarbital y Lactancia
- \* 528 Omeprazol y Prurito
- \* 529 Espiramicina y Lactancia
- \* 532 Benzodiacepinas y Embarazo
- \* 536 Fiebre Q resistente: tratamiento

- \* 542 Azitromicina y Embarazo
- \* 543 Ofloxacino y Embarazo
- \* 546 Cumarina y Pérdida de peso
- \* 548 Solución de Glutaraldehído: Cicatrizante Vascular
- \* 549 Uso de Resina de Podofilum en Papiloma Plantar
- \* 550 Solución de Anfotericina B para Candidiasis Oral
- \* 551 Tramadol y Embarazo
- \* 554 Carbamazepina y Lactancia
- \* 556 Interacción Dexametasona y Acido Clodrónico: Hipocalcemia
- \* 557 Medicación del Transplante Renal y Embarazo
- \* 560 Empleo del 5-ASA en Aftosis Oral Recidivante
- \* 562 Flunarizina y Embarazo
- \* 565 Dexfenfluramina: ansiedad y alucinaciones
- \* 566 Dexclorfeniramina y Embarazo
- \* 569 Simvastatina y Embarazo
- \* 571 Lidocaína y Síndrome Vagal
- \* 572 Nimodipina y dihidroergocristina: Torsade de Pointes
- \* 574 Venlafaxina: información farmacológica
- \* 590 Vacunas Hiposensibilizantes: Indicaciones
- \* 593 Loratadina, Azitromicina y Embarazo
- \* 594 Implante Mamario de Aceite de Soja
- \* 595 Tratamiento antidepresivo en dializados
- \* 598 Morfina MST, Ketorolaco, Hierro: Hemorragia Pulmonar Masiva
- \* 604 Iodo\*131 y afectación gametogénica.
- \* 605 HBPM en pacientes no hospitalizados
- \* 614 Aciclovir y Triamcinolona en Embarazo
- \* 620 Crisis de Hipo por Corticosteroides
- \* 627 Lupus en relación con Etinilestradiol

\* 629 Uso de Talidomida en el Lupus Eritematoso

Información legal.

La edición en papel de este Boletín tiene el Depósito Legal: TF-971-94.

El "BOLETIN INFORMATIVO" es una publicación del Centro Regional de Farmacovigilancia e Información Terapéutica de Canarias dirigida a todos los profesionales sanitarios de las Islas Canarias. Está autorizada su reproducción, citando su procedencia, en publicaciones científicas. Los artículos y notas publicados no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otro tipo de promoción de ventas, sin la autorización expresa y escrita del Centro Regional.