

Seguretat dels DIU

No es coneix ben bé on ni quan es començaren a utilitzar els dispositius intrauterins. Durant el segle passat i a començaments de l'actual ja s'empraven els pesaris cèrvico-uterins. Però el punt de partida dels DIU moderns es situa en la introducció del model de Lippes a començaments dels anys seixanta. Des d'aleshores hi ha hagut una variada oferta de nous models d'aquesta modalitat de contraceptiu.

Els DIU, junt amb els contraceptius hormonaus, són un dels mètodes de contracepció més eficaç. No obstant, mentre que la contracepció hormonal és el mètode més utilitzat en els països desenvolupats (un 14,6 % de dones a nivell mundial i la mateixa proporció a Espanya l'any 1980), els DIU no han estat mai tan ben acceptats (un 6,1 % d'utilitzadores a nivell mundial i un 2,8 % a Espanya l'any 1980). A més a més, excepte a la República Popular Xina, el seu ús està disminuint.

És ben cert que encara no existeix un contraceptiu ideal: totalment eficaç, còmode i desprovist d'efectes indesitjables. Encara que els DIU estan exempts dels efectes sistèmics associats a la contracepció hormonal, el seu ús no està lliure de riscos. L'ús dels dispositius intrauterins s'associa a un augment de la freqüència d'embarassos ectòpics, de menorràgia i de *spotting*, així com amb la possibilitat d'una expulsió inadvertida del dispositiu. També hi ha perill de perforació parcial o total de la paret uterina amb migració del DIU a la cavitat abdominal, sobretot durant la inserció del dispositiu.

Un dels efectes indesitjables dels DIU que ha causat més preocupació és l'augment de la incidència de malaltia inflamatòria pèlvica (MIP), per la conseqüent esterilitat que pot comportar.¹ Aquest problema va dur a la retirada del mercat d'un model de dispositiu, el Dalkon Shield®, perquè el risc associat de MIP era molt més elevat que amb els altres dispositius.²

Nova senyal

Recentment s'ha detectat un nou problema amb un tipus concret de dispositiu, el Multiload Cu 250®. Aquest model, dissenyat l'any 1974, és de polietilè. Consta d'una branca vertical, portadora del coure, i de dos braços; aquests braços tenen unes petites protuberàncies a la vora externa que ajudarien a fixar el DIU a les parets intrauterines.

El problema, detectat a Suècia, és el perill de ruptura dels braços del dispositiu durant la seva extracció, amb la dificultat addicional que costa de localitzar els fragments trencats, perquè el material que el compona no és ràdio-opac. També s'han detectat casos de ruptura del fil del dispositiu (que surt cap a la vagina) durant la retirada del mateix. És freqüent que les dones que han patit algun d'aquests problemes hagin de ser sotmeses a anestèsia general per a completar la retirada del dispositiu. Aquest problema també s'ha detectat en altres països, per exemple a Austràlia.

El laboratori comercialitzador d'aquest dispositiu a Suècia havia introduït un model modificat de Multiload Cu 250® l'any 1984, sense retirar del mercat el model antic. El nou model té els braços més reforçats i un fil nou (blanc en lloc de blau). L'anàlisi de 230 dispositius Multiload Cu 250® retornats al Departament de Medicaments del Govern Suec després d'haver estat retirats de les portadores, va confirmar que les ruptures es limitaven al model antic. A Suècia, l'antic Multiload Cu 250® ha estat retirat del mercat i s'ha recomanat un seguiment intensiu del nou model per a comprovar si realment és més resistent que l'anterior.

La situació al nostre medi

Segons el laboratori comercialitzador, el model de Multiload Cu 250® comercialitzat al nostre país és

l'antic. A Catalunya s'ha notificat un únic cas de ruptura d'un dispositiu Multiload Cu 250® en una dona de 32 anys que va necessitar anestèsia general per tal de completar l'extracció.

Les complicacions de l'ús de DIU s'haurien de notificar. Si es tracta d'una ruptura, agrairíem que ens informessiu sobre el color del fil del dispositiu

per tal de poder comprovar si és el mateix model que ha creat problemes a altres països.

1. Mishell Jr DR. *N Engl J Med* 1985; 312:984-5.
2. Kaufman DW, Watson J, Rosenberg L, et al, *JAMA* 1983; 250:759-62.

El triazolam és una benzodiazepina més perillosa que les altres?

El triazolam, una benzodiazepina d'eliminació molt ràpida ($t_{1/2}$ d'unes 3 h), es recomana per al tractament de l'insomni. Bé que l'obtenció d'un efecte ansiolític o hipnòtic depèn, per a totes les benzodiazepines, de la dosi administrada, la seva eliminació ràpida justifica que hagi estat indicat preferentment com a hipnòtic (*Bull Inf Ter ICS* 1988; 2:25-32).

Les principals característiques que diferencien unes benzodiazepines de les altres són de tipus farmacocinètic. Aquestes diferències no sols influeixen en la indicació (ansiolítica o hipnòtica), sinó també en el patró d'efectes indesitjables. Encara que s'administrin en dosi única al vespre, els derivats d'eliminació lenta tenen més tendència a produir sedació de dia, interaccions amb l'alcohol, afectació dels reflexos psicomotors i acumulació (només en cas d'administració repetida). Per altra banda, les benzodiazepines d'eliminació ràpida poden produir ansietat diürna de rebot amb més freqüència i altres quadres de rebot com amnèsia i comportament anormal. No és estrany, per tant, que el triazolam presenti aquests efectes indesitjables.

No obstant, les dades disponibles suggereixen que la freqüència amb què els produeix és superior a la d'altres benzodiazepines de característiques farmacocinètiques similars.

Des de la seva introducció en terapèutica, a finals del anys setanta, la seguretat del triazolam ha estat objecte de debat. L'any 1979 es va descriure un quadre d'alteracions del comportament associat a l'ús de triazolam.¹ Els símptomes descrits varen ser alteracions sensorials (fotofòbia, parestèsies, hiperacúsia, etc.), nerviosisme, agitació, irritabilitat, agressivitat, conducta hostil, despersonalització, idees paranoïdes, al·lucinacions i amnèsia.

De fet, aquesta síndrome tan abigarrada també ha estat descrita amb altres benzodiazepines (sobretot amb les de vida mitjana curta i amb les que presenten una caiguda inicial brusca dels nivells

plasmàtics) i s'ha agrupat sota l'etiqueta de reaccions paradoxals.

La primera descripció d'aquesta síndrome va ser objecte de controvèrsia^{2,3} i va conduir a la retirada del triazolam del mercat holandès.

Des d'aleshores s'han publicat molts més casos de reaccions semblants a les descrites, associades a l'ús de triazolam.^{4,5} També s'ha descrit algun cas amb simptomatologia molt semblant, associat a l'ús d'alprazolam,⁶ una altra triazolobenzodiazepina, és a dir d'estructura similar a la del triazolam.

En alguns dels casos descrits, les reaccions de despersonalització, agressivitat i conducta hostil han estat tan exagerades que han conduït el pacient al jutjat; a França, per exemple, la ingesta de triazolam ha estat considerada com a un atenuant penal.

Recentment s'ha publicat un estudi comparatiu sobre les reaccions adverses que afectaren el SNC associades a l'ús de diferents benzodiazepines utilitzades com a hipnòtics. Aquestes sèries d'efectes indesitjables varen ser reunides mitjançant el sistema de notificació voluntària de la FDA nord-americana (vegeu la taula 1).⁷ Excepte pel que fa a la sedació diürna, aquestes dades suggereixen fortament que el triazolam té més tendència a produir els efectes indesitjables esmentats. Aquestes diferències són especialment acusades pel que fa a l'amnèsia, els trastorns cognitius i la simptomatologia psicòtica (confusió, deliris, al·lucinacions, despersonalització, reaccions paranoïdes, psicosis i altres alteracions del pensament). A més a més, aquestes diferències es mantenen quan es comparen diferents dosis de les tres benzodiazepines: 15 i 30 mg per al flurazepam i el temazepam i 0,25 i 0,5 mg per al triazolam. Les freqüències de notificació d'efectes indesitjables sobre el SNC amb les dosis baixes de triazolam, flurazepam i temazepam van ser, respectivament, de 145, 46 i 11 reaccions per milió de prescripcions. Les freqüències corres-

Taula 1. Reaccions adverses per milió de prescripcions (Dades de la FDA nord-americana).⁷

	flurazepam		temazepam		triazolam
	a	b	a	b	c
Sedació diürna	19,5	2,3	4,0	1,5	15,5
Hiperexcitabilitat	11,1	0,7	31,9	12,4	83,8
Amnèsia	0,0	0,1	1,0	0,6	47,5
Trastorns cognitius i símptomes psicòtics	12,5	1,7	12,0	6,3	122,2
Trastorns afectius i del comportament	2,8	0,3	7,0	1,3	25,5
Abstinència i dependència	4,2	0,4	12,0	4,9	23,7
Altres efectes SNC	21,0	2,3	7,0	3,0	81,2
Total efectes SNC	71,1	7,8	74,9	30,0	399,4

^a Durant el primer any de comercialització.

^b Durant tot el període de comercialització.

^c Per al triazolam els anteriors períodes són el mateix 1983.

ponents a les dosis més altes van ser, respectivament, de 257, 27 i 50.

A finals de 1988 el principal laboratori fabricant (Upjohn) va decidir retirar del mercat mundial les especialitats farmacèutiques que contenien 0,5 mg.

La situació al nostre país

A Espanya el triazolam es troba en forma de comprimits de 0,125 i 0,25 mg (Halcion®, Novodorm®).

A Catalunya hem rebut un total de 54 notificacions de sospites d'efectes indesitjables associats a l'ús de 8 benzodiazepines (14 al diazepam, 13 al triazolam, 10 al clorazepat, 9 al lorazepam, 3 al flunitrazepam, 3 a l'alprazolam, 1 al clordiazepòxid i 1 a l'halazepam).

Encara que l'escàs nombre de notificacions no permet fer comparacions, destaca que totes les reaccions adverses atribuïdes al triazolam van afectar el SNC, mentre que amb el diazepam només una tercera part va afectar el SNC i amb el clorazepat aquesta proporció va ser d'aproximadament la meitat. A més a més, d'un total de 5 reaccions d'amnèsia atribuïdes a l'ús de benzodiazepines, 4 van ser sospitoses d'estar relacionades amb l'ús de triazolam: en un cas a dosis d'1 g, en dos de 0,5 mg i en un altre de 0,25 mg; en el cas restant la benzodiazepina sospitosa va ser el flunitrazepam.

1. Van der Kroef C. *Lancet* 1979; 2:526.
2. Dukes MNG. *A Side effects of drugs. Annual 4*, dir per MNG Dukes. Elsevier. Amsterdam, 1979: V-IX.
3. Lasagna L. *Lancet* 1980; 1:815-6.
4. Soldatos CR, Sakkas PN, Bergiannaki JD, Stefanis CN. *Drug Intell Clin Pharm* 1986; 20:294-7.
5. Morris III HH, Estes ML. *JAMA* 1987; 258:945-6.
6. Jerram T. *A Side effects of drugs. Annual 10*, dir per MNG Dukes. Elsevier. Amsterdam, 1986:40-8.
7. Bixler EO, Kales A, Brubaker BH, et al. *Pharmacology* 1987; 35:286-300.

Què cal notificar

El Programa de Notificació Voluntària de Reaccions Adverses estimula la notificació de tots els efectes adversos observats a l'assistència hospitalària i extrahospitalària, i en particular els següents:

- Totes les sospites de reaccions en pacients tractats amb **fàrmacs de recent introducció en terapèutica**.
- Totes les sospites de reaccions que
 - siguin mortals
 - posin en perill la vida del pacient
 - provoquin ingrés a l'hospital
 - allarguin l'estada hospitalària
 - provoquin absència laboral o escolar
 - siguin malformacions congènites
 - o bé siguin altres efectes irreversibles

El programa de la targeta groga es realitza a les Comunitats Autònomes de Catalunya, Cantàbria, Castella-Lleó, Navarra i València, en el marc de l'anomenat *Sistema Español de Farmacovigilancia*. Amb la informació recollida, en la qual s'assegura la confidencialitat del nom del pacient i del nom del metge notificador, el nostre centre contribueix, junt amb altres 28 centres de sengles països, al Programa Internacional de Farmacovigilància de l'OMS, que ha acumulat més de 500.000 notificacions de sospites de reaccions adverses a fàrmacs. Només l'acumulació d'un nombre elevat de notificacions pot ajudar a descobrir noves associacions causals, fins ara no identificades, entre l'ús d'un fàrmac i la producció d'una determinada patologia.

ISSN 0214-1922.

© Institut Català de Farmacologia. CS Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron s/n, 08035 Barcelona. L'Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i persegueix la promoció d'un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a **Butlletí Groc** no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altre promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense permís escrit.

Subscripcions: Espanya, 1.000 ptes; estranger 10 \$. Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a l'Institut Català de Farmacologia.

Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo por escrito al Institut Català de Farmacologia.