

També en aquest número:

Reaccions adverses notificades de cimetidina, ranitidina i famotidina
Síndrome de Guillain-Barré i Nevrotal®

pàg. 11
pàg. 12

Reaccions adverses dels antiinflamatoris tòpics

L'administració tòpica té la finalitat de fer arribar el fàrmac directament al lloc on ha d'exercir el seu efecte terapèutic tot i evitant els seus possibles efectes indesitjables sistèmics. Això no sempre s'ha aconseguit. Així per exemple, als anys seixanta es va veure que l'administració prolongada de corticoides per via tòpica produïa supressió de l'eix hipotàlamo-hipofisari.¹ També s'han descrit quadres d'intoxicació salicílica per l'absorció percutània de salicilats aplicats tòpicament.² Els fàrmacs aplicats tòpicament poden produir efectes indesitjables sistèmics si travessen la barrera cutània.²

A més del principi actiu, els medicaments d'administració tòpica contenen perfums, conservants, emulsionants i un vehicle. El tipus i la quantitat d'aquests excipients determinen la naturalesa del preparat galènic (per exemple pomada, crema, loció, etc.). Cadascun d'aquests preparats té unes característiques físiques particulars que determinen la seva liposolubilitat i el poder de penetració del fàrmac. Però l'absorció també depèn d'altres factors. La zona d'aplicació és important: si es dona un valor 1 a la facilitat d'absorció d'un fàrmac des de l'avantbraç, l'absorció a partir de la planta del peu és d'una sèptima part, però a partir del front és de 6 i a la regió escrotal de 42 vegades.² La integritat cutània també hi influeix: una pell inflamada o eczematososa absorbeix més que una pell normal; en casos de psoriasi exfoliativa, el paper de barrera de l'epidermis és nul. La hidratació de la pell també pot ser important. Si es submergeix prèviament la zona durant 5 minuts en aigua l'absorció augmenta. Finalment, la forma d'aplicació del medicament també pot influir-hi molt; així, per exemple, l'aplicació amb una bena

plàstica oclusiva augmenta l'absorció en una proporció variable.

Tots aquests factors fan que hi hagi certa dificultat per a obtenir dades fiables sobre la relació dosi/resposta i sobre la farmacocinètica dels fàrmacs absorbits després de la seva aplicació tòpica.

Reaccions adverses atribuïdes a l'administració tòpica de fàrmacs

Els efectes indesitjables més freqüents dels medicaments que s'administren per via tòpica són els que afecten la zona d'aplicació. En la majoria dels casos es tracta d'al·lèrgies de contacte, que poden ser produïdes no sols pel fàrmac, sinó també per qualsevol dels altres components del preparat farmacèutic.

També s'han descrit efectes fototòxics (dermatitis per fotocontacte), que es poden presentar en forma de fotosensibilitat al·lèrgica o tòxica.³

D'aquests quadres locals, el més greu és la síndrome de la urticària de contacte. En la majoria dels casos no es tracta d'una veritable resposta immunològica, sinó de l'alliberació d'histamina o de substàncies vasoactives per una acció directa del fàrmac sobre els mastòcits. Això pot originar dos tipus de quadre clínic: per una banda una reacció d'urticària localitzada, dermatitis o pruija (primer grau) o bé una reacció d'urticària generalitzada (segon grau); per altra banda, reaccions extracutànies que poden consistir en asma bronquial, rino-conjuntivitis, símptomes gastro-intestinals (tercer grau) o una reacció anafilactoide generalitzada (quart grau).

S'han descrit reaccions d'asma per l'aplicació tòpica de cefalosporines i neomicina, i reaccions anafilactoides generalitzades per aminofenazona, mecloretamina i estreptomina, entre altres.

En alguns casos es sospita que la síndrome d'urticària de contacte pot tenir un origen immunològic, com en el cas de les produïdes per l'àcid acetilsalicílic, l'aminofenazona i l'etofenamat.¹

Reaccions adverses dels antiinflamatoris aplicats tòpicament

La promoció dels antiinflamatoris no esteroïdals d'aplicació tòpica s'ha basat en una eficàcia suposadament similar a la dels que s'administren per via oral i en l'avantatge que no s'associarien als riscos d'aquests darrers. No obstant, encara no es disposa de dades d'eficàcia comparades amb els d'administració oral.⁴

Tot i que, en general, semblen ben tolerats, els preparats d'antiinflamatoris no esteroïdals per a l'aplicació tòpica poden produir reaccions generals com asma o dispèpsia.⁴

A l'arxiu de notificacions amb targeta groga hi ha 78 casos de reaccions adverses atribuïdes a antiinflamatoris d'aplicació tòpica que descriuen 128 efectes indesitjables. Aquestes notificacions es refereixen a 8 principis actius diferents.

El ketoprofè (Fastum Gel®) és el principi actiu amb un nombre més elevat de notificacions (47) seguit de l'etofenamat (Flogoprofen®) (10) i el piketoprofè (Calmatel®) (7) i el piroxicam (Piroxicam Gel®) (7). Com que no disposem de dades de consum, no sabem quins estan associats a un risc més elevat.

La majoria de les reaccions són cutànies (118 reaccions, 92,2% del total) i el quadre més notificat ha estat la dermatitis (26 reaccions, 20,3% del to-

tal). Entre les reaccions cutànies cal destacar, però un cas d'angioedema per ketoprofè, 8 casos de fotosensibilitat per ketoprofè i 2 per piroxicam, així com una dermatitis liquenoide per naproxè.

A més, cal destacar algunes notificacions de reaccions sistèmiques (vegeu la taula 1). A l'arxiu hi ha dos casos de broncoespasme atribuïts, respectivament, a ketoprofè i piketoprofè i un cas de dispnea atribuïda a una combinació a dosis fixes a base d'àcid flufenàmic, àcid acetilsalicílic i glucosamina-gluconat (Movilisin®). També hi ha un cas de dispèpsia atribuïda al piketoprofè. Encara no hi ha reaccions notificades als AINE comercialitzats recentment en forma de preparats tòpics, com el Voltaren Gel®.

Conclusió

Els fàrmacs aplicats tòpicament no sols poden produir reaccions adverses cutànies, sinó també efectes sistèmics. Són particularment preocupants, en aquest sentit, els preparats d'aplicació tòpica d'antiinflamatoris no esteroïdals, que tenen una eficàcia clínica dubtosa i poden produir reaccions cutànies locals, però també quadres generals, sobretot de tipus respiratori (broncoespasme) o digestiu.

Bibliografia

1. De Groot AC, Nater JP. *A Meyler's side effects of drugs*, 11^a ed, dir per MNG Dukes. Amsterdam: Elsevier, 1988; 287-96.
2. Arndt KA, Clark RAF. *A Dermatology in general medicine*, dir per TB Fitzpatrick, AZ Eisen, K Wolff, IM Freedberg i KF Austen. Londres: McGraw Hill, 1979; 1753-9.
3. Anònim. *Butlletí Groc* 1990; 2: 5-8.
4. Anònim. *Drug Ther Bull* 1990; 28: 25-6.

Taula 1.- Reaccions adverses generals produïdes per antiinflamatoris no esteroïdals en aplicació tòpica (Arxiu de la targeta groga).

Edat (anys)	Sexe	Preparat	Es va donar per	Reacció	Recuperació
72	H	Fastum Gel®	gonartràlgia	broncoespasme	1 hora
63	H	Calmatel®	lumbàlgia	broncoespasme	2 dies
20	H	Movilisin®	esguinç	dispnea	15 minuts
74	D	Calmatel®	gonàlgia	dispèpsia	8 dies

Fastum Gel® conté ketoprofè.

Movilisin® és un preparat a dosis fixes a base d'àcid flufenàmic, àcid acetilsalicílic i gluconat de glucosamina.

Calmatel tòpic® conté piketoprofè.

Reaccions adverses notificades de cimetidina, ranitidina i famotidina

El nombre d'antiulcerosos antihistamínics H_2 ha anat augmentant des de la introducció de la cimetidina. Els d'introducció més recent no han aportat avantatges pel que fa a l'eficàcia. Igual que succeeix amb altres grups farmacològics, els més nous s'han presentat com a fàrmacs més segurs, però aquesta afirmació no ha estat contrastada amb estudis específics. D'altra banda, l'experiència d'ús dels més nous ha estat més breu i per tant és lògic que s'hagin detectat menys efectes indesitjables que amb els més vells.

Les reaccions adverses més freqüents dels antihistamínics H_2 són lleus. La diarrea potser és la més comuna; pot afectar un 1-7% dels malalts tractats.¹ La confusió i la somnolència són més freqüents en el vell i en l'hepatòpata i el nefròpata si no se'ls ajusten les dosis. Els efectes antiandrogènics de la cimetidina -ginecomàstia i impotència- apareixen aproximadament en un 1% dels pacients; no sembla que els altres components del grup puguin produir aquests efectes.²

La freqüència de reaccions adverses greus que obliguen a suspendre el tractament és baixa. S'han descrit reaccions idiosincràtiques com nefritis intersticial, hepatitis i reaccions cutànies. Els efectes indesitjables cardíoc-vasculars greus -bradicàrdia i hipotensió- només s'han observat després de la injecció i.v. ràpida i no quan s'administren en forma d'infusió. Hi ha alguns casos publi-

cats de neutropènia, però la interpretació de les reaccions hematològiques és difícil degut a la polimedicació freqüent i a la patologia de base que sovint presenten els malalts afectats.

Pel que fa a les interaccions, la cimetidina inhibeix el metabolisme oxidatiu dels anticoagulants orals, el diazepam, la fenitoïna i la teofil·lina. Això dona lloc a un increment de les concentracions plasmàtiques i dels efectes d'aquests fàrmacs. La capacitat de la ranitidina d'inhibir el metabolisme d'altres fàrmacs és molt menor que la de la cimetidina i és probable que sigui clínicament irrellevant. La famotidina no sembla interferir en el metabolisme hepàtic.³

A la base de dades del Sistema Espanyol de Farmacovigilància hi ha 49 notificacions de sospites de reaccions adverses relacionades amb la cimetidina, 73 amb la ranitidina i 26 amb la famotidina. Tres de les notificacions atribuïdes a la cimetidina són conseqüència d'una interacció d'aquesta amb domperidona (1 notificació), amb teofil·lina i metilprednisolona (1 notificació) i amb fenobarbital (1 notificació). Només una de les notificacions referent a la ranitidina sembla ser conseqüència d'una interacció, amb carbamazepina.

A la figura 1 es presenta la comparació dels perfils de reaccions adverses segons els diferents òrgans afectats, excloent les que són conseqüència d'una interacció.

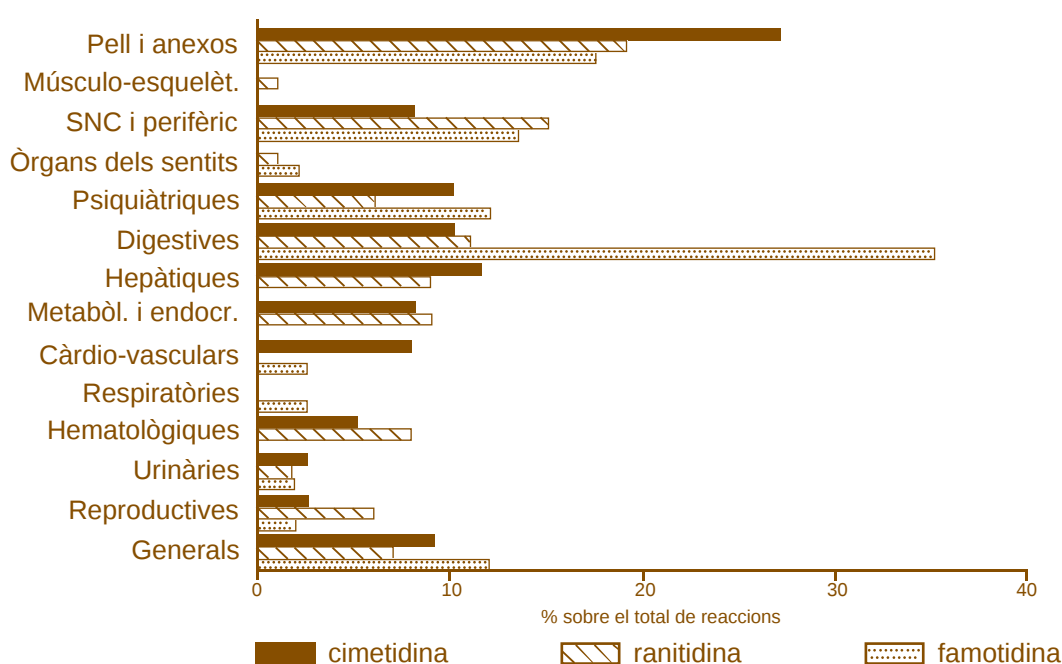


Figura 1.- Perfil de les reaccions adverses dels antiulcerosos H_2 segons els òrgans afectats.

El baix nombre de notificacions fa difícil la interpretació d'aquests perfils, però s'insinuen algunes diferències. Les reaccions adverses més freqüents de la cimetidina i la ranitidina són cutànies (erupcions, pruija i urticària), mentre que una tercera part de les de la famotidina són digestives. Sembla que les reaccions que afecten el sistema nerviós central, sobretot en forma de cefalees, són proporcionalment més freqüents amb la ranitidina i la famotidina.

L'eficàcia dels diferents antihistamínics H_2 és comparable. Per a seleccionar un d'aquests fàrmacs el seu perfil de toxicitat constitueix un element fonamental. La notificació de nous episodis de reaccions adverses atribuïbles a l'ús d'aquests medicaments serà de molta utilitat per a millorar el coneixement sobre la seva seguretat.

Bibliografia

1. Penston J, Wormsley KG. *Med Toxicol* 1986; 1: 192-216.
2. Langman MJS. *A Meyler's side effects of drugs*, 11^a ed, dir per MNG Dukes. Amsterdam: Elsevier, 1988; 781-93.
3. Anònim. *Butll Inf Ter ICS* 1988; 2: 33-8.

Síndrome de Guillain-Barré i Nevrotal®

El mes d'agost passat es va detectar a Euskadi un cas de síndrome de Guillain-Barré en un pacient tractat amb gangliòsids d'escorça cerebral bovina (Nevrotal forte®) durant dues setmanes abans de seu diagnòstic. A Catalunya també s'ha notificat un cas de la mateixa síndrome en un pacient de 68 anys tractat amb Nevrotal® durant dues setmanes per una síndrome del canal carpià. L'anamnesi no revelava altres factors etiològics relacionats amb la malaltia, encara que el segon pacient havia tingut un refredat lleu un mes abans de l'aparició del quadre. L'associació entre l'ús de Nevrotal® i la síndrome de Guillain-Barré es va qualificar com a "possible" en ambdós casos. Durant els anys 1988 i 1989 a Alemanya es van iden-

tificar 6 casos de síndrome de Guillain-Barré relacionats amb l'administració de gangliòsids d'escorça cerebral, fet que va conduir les autoritats sanitàries alemanyes a suspendre temporalment la llicència de comercialització d'aquest producte. Aquest problema té una rellevància particular, perquè no hi ha cap indicació en la qual els gangliòsids cerebrals hagin mostrat la seva eficàcia.

La ingesta de Nevrotal® s'hauria d'incloure en el diagnòstic etiològic de la síndrome de Guillain-Barré. La notificació de més casos d'aquest quadre amb antecedents d'ús d'aquest medicament tindria molt valor per a conèixer amb més detall les característiques d'aquesta possible associació.

ISSN 0214-1922 DLB: 20.962-88

© 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.