

També en aquest número:

Hepatotoxicitat dels antihistamínics H ₁	pàg. 6	Calcitonina i epistaxi	pàg. 8
Nous antiinflamatoris no esteroïdals	pàg. 7	Verapamil i febre	pàg. 8
Enalapril i ginecomàstia	pàg. 7	Anuncis de Nolotil®	pàg. 8

Omeprazol: tres anys d'experiència

L'omeprazol, un inhibidor de la secreció àcido-pèptica gàstrica, es va comercialitzar l'any 1988. Es presenta en 10 especialitats farmacèutiques diferents, en totes elles en forma de càpsules amb 20 mg. Les indicacions oficialment aprovades són el tractament a curt termini de l'úlcera-duodenal i el de la síndrome de Zollinger-Ellison.¹

Fins ara hem rebut 37 notificacions de sospites de reaccions adverses a omeprazol, 25 en homes i 12 en dones. Les més freqüents han estat les digestives (diarrea, dolor abdominal, dispèpsia, nàusees, vòmits, constipació) i les dermatològiques (erupcions i pruíja). També s'han notificat casos de les següents reaccions: cefalees (3 notificacions), impotència (1), parestèsies (1), rampes a extremitats inferiors (1), ansietat (1), artràlgies (1) i síndrome de Stevens-Johnson (1).

Efectes indesitjables digestius

En assaigs clínics controlats l'omeprazol no ha produït efectes indesitjables immediats potencialment greus. Els d'aparició més immediata i més freqüent han estat els digestius i els neurològics. Entre els primers destaquen el còlic abdominal (6%), les nàusees (3%) i la diarrea; també hi ha descripcions de dispèpsia i constipació.¹⁻³

Entre els efectes indesitjables digestius notificats al Sistema Espanyol de Farmacovigilància, el més freqüent és la diarrea (8 casos). Aquesta va aparèixer el mateix dia de començar el tractament en 4 malalts, en un altre al cap de 3 dies, en un altre (que també prenia sucralfat) va aparèixer al cap de 9 dies

i en dos, en els dies 12 i 13 de tractament. La majoria de les altres reaccions adverses digestives (dolor abdominal, nàusees, vòmits) van aparèixer durant les primeres 24 hores de tractament.

Efectes indesitjables dermatològics

Les erupcions notificades van ser de tipus eritematós i màculo-papular; van aparèixer en un període molt variable, comprès entre les primeres 24 hores de tractament i 26 dies.

El sistema nacional de farmacovigilància de Suècia va rebre 42 notificacions de sospites d'efectes indesitjables de l'omeprazol durant els primers dos anys de comercialització a aquell país. Les reaccions notificades amb més freqüència van ser les cutànies; majoritàriament es tractava d'erupcions, pruíja i urticària, i també es va enregistrar un cas d'eritema multiforme.³

A Espanya s'ha notificat un cas de síndrome de Stevens-Johnson. La malalta, una dona de 44 anys, seguia tractament des de feia temps amb fenitoïna, dexametasona i dos antineoplàstics (mitoxantrona i mitomicina, per un càncer de mama amb metàstasis cerebrals). La síndrome va aparèixer al cap de 3 setmanes de tractament amb omeprazol i la pacient es va recuperar al cap de 3 setmanes de suspendre'n l'administració, sense que se suspengués l'administració dels altres fàrmacs, i després que s'exclouguessin altres causes no medicamentoses. És convenient que es notifiquin noves sospites d'efectes indesitjables dermatològics greus associats a l'ús d'omeprazol.

Altres efectes indesitjables

Hem rebut tres notificacions de cefalea que aparegué durant els dos primers dies de tractament en 2 pacients i al cap d'un mes en el tercer. Aquesta és una reacció coneguda que, segons alguns estudis, pot afectar fins a un 3% dels malalts tractats.² La cefalea també és un efecte indesitjable conegut dels antagonistes H_2 .⁴ També se'ns ha notificat un quadre de parestèsies i rampes a les extremitats inferiors, acompanyades de pruija, que van aparèixer en un home de 63 anys al cap de 4 mesos i mig de prendre'n 40 mg al dia per al tractament d'una úlcera gàstrica; la simptomatologia neurològica no havia desaparegut al cap de 8 dies de suspendre el tractament.

La inhibició de la producció d'àcid gàstric pot modificar el metabolisme de certs fàrmacs. En malalts tractats amb omeprazol s'ha observat que la concentració de metabòlits actius de la digoxina és més baixa. A més a més, s'ha descrit un polimorfisme en el metabolisme hidroxilatiu de l'omeprazol, de manera que un 4-5% de la població de raça blanca el metabolitzaria lentament.⁵ Els pacients tractats amb digoxina no serien candidats ideals per a rebre omeprazol.⁴

Recentment s'ha discutit àmpliament si l'omeprazol té algun efecte carcinogènic. En principi, la inhibició prolongada i profunda de la secreció àcidopèptica podria afavorir l'efecte carcinogènic de certs components de la dieta, com per exemple els nitrats. En animals d'experimentació, el bloqueig de la secreció àcida gàstrica se segueix de l'aparició de tumors carcinoides gàstrics, probablement com a conseqüència de la hipergastrinèmia que es pro-

dueix amb les tècniques experimentals habituals. Aquest mecanisme no és en principi imaginable en els pacients tractats amb omeprazol.⁶ Alguns estudis toxicològics –curiosament realitzats amb un mètode desenvolupat als laboratoris Glaxo, principals fabricants de la ranitidina– han suggerit que l'omeprazol podria ser un carcinogen.⁷ La validesa del mètode que s'hi ha emprat ha estat molt discutida⁸ i actualment es considera que, si hi hagués un risc, aquest només seria rellevant amb tractaments prolongats, per exemple per a la profilaxi a llarg termini de les recidives de la malaltia ulcerosa pèptica.

Conclusió

Tot i que de moment s'hauria de reservar per als pacients amb una úlcera gastro-duodenal resistent al tractament amb antihistamínics H_2 , l'omeprazol presenta de moment un excel·lent registre de seguretat a curt termini, gairebé tan favorable com el dels antihistamínics H_2 . Només d'aquí a uns anys es podrà assegurar que no té efecte carcinogènic directe o indirecte, però de moment no sembla que hi hagi motius per a considerar que es tracti d'un carcinogen potencial.

1. Anònim. *Butll Inf Ter ICS* 1990;4:31-3.
2. Anònim. *Drug Aher Bull* 1990;28:49-52.
3. Anònim. *Bulletin from SADRAC* 1991;59:1-2.
4. Langman MJS. *Br Med J* 1991;303:481-2.
5. Gibaldi M. *Ann Pharmacother* 1992;26:255-61.
6. Anònim. *Lancet* 1990;335:386.
7. Burlinson B, Morris SH, Gatehouse DG, Tweats DJ. *Lancet* 1990; 335:419.
8. Ekman L, Bolcsfoldi G, Macdonald J, Nicols W. *Lancet* 1990;335:419-20.

Especialitats que contenen omeprazol: Audazol®, Aulcer®, Indurgan®, Losec®, Miol®, Mopral®, Omapren®, Parizac®, Pepticum®, Secrepin®, Ulcesep®.

Els antihistamínics H_1 poden ser hepatotòxics?

No es coneix que els antihistamínics H_1 –ni els vells ni els nous– tinguin efectes hepatotòxics. Hem rebut 2 notificacions de casos d'hepatitis colestàsica i una que en descrivia un d'hepatitis citolítica, sospitosos d'haver estat produïts per mequitazina, dexclorfeniramina + astemizol i ebastina, respectivament.

El primer pacient era un home de 75 anys que prenia 10 mg al dia de mequitazina (Mircol®) per pruija. Al cap de 45 dies de tractament, es detecta un quadre d'hepatitis colestàsica que es va recuperar 25 dies després de deixar el fàrmac.

L'ecografia abdominal va ser normal i la biòpsia hepàtica va confirmar la colèstasi.

Una altra pacient, una dona de 47 anys, rebia 10 mg al dia d'astemizol (Histaminos®) i 6 mg de dexclorfeniramina (Polaramine®) per un edema angioneuròtic. Cinc dies després de començar a prendre astemizol i quan ja en feia uns 10 que havia deixat la dexclorfeniramina, es detectà una hepatitis citolítica que es recuperà 10 dies després de suspendre el tractament amb astemizol. La serologia vírica va ser negativa, l'ecografia abdominal normal i la gammagrafia

mostrà una hepatopatia difusa. La biòpsia hepàtica va confirmar el diagnòstic de citòlisi i a més es van apreciar signes de cronificació.

El tercer pacient, un home de 29 anys, portava uns 15 dies prenent ebastina (Ebastel®) per un quadre de pruija i estornuts ocasionals, quan va aparèixer una hepatitis colèstica que es recuperà 10 dies després de retirar l'ebastina. La serologia vírica va

ser negativa i l'ecografia abdominal normal.

Tant la mequitazina com l'astemizol i l'ebastina són fàrmacs relativament nous i en conseqüència el perfil de les seves reaccions adverses és poc conegut. De moment, la seva possible hepatotoxicitat s'ha de confirmar. La notificació de noves sospites de reaccions adverses contribuirà a conèixer millor el perfil de seguretat d'aquests medicaments.

Nous antiinflamatoris no esteroïdals

Durant l'any 1991 es van comercialitzar dos nous antiinflamatoris no esteroïdals (AINE). L'aceclofenac és un fàrmac d'investigació espanyola similar al diclofenac. Se n'han comercialitzat tres especialitats, totes elles en forma de comprimits de 100 mg, i el laboratori recomana una dosi de 200 mg al dia en dues preses. Entre els efectes indesitjables descrits d'aquest fàrmac hi ha reaccions digestives, neurològiques (cefalea, vertigen, somnolència) i nictúria.

El cetorolac és un inhibidor de la síntesi de les prostaglandines amb una vida mitjana plasmàtica de 6 h i activitat antiinflamatòria, analgèsica i anti-pirètica.¹ S'ha comercialitzat en forma de comprimits de 10 mg i d'ampul·les per a l'administració parenteral i se'n recomanen dosis de 30 a 60 mg. Per a cap d'aquests dos fàrmacs s'ha demostrat algun avantatge –en termes d'eficàcia o de segu-

retat– en comparació amb altres analgèsics o antiinflamatoris. Són més cars que els seus anàlegs més coneguts. L'aceclofenac és semblant al diclofenac. El cetorolac té una eficàcia analgèsica similar a la del metamizol o el diclofenac. A altres països on s'havia comercialitzat abans que al nostre, ja s'han descrit els efectes indesitjables propis dels AINE: hemorràgies digestives, reaccions pseudoanafilàctiques (xoc, broncoespasme, erupcions urticariformes) i altres. Atès que es tracta de medicaments nous, no se'n coneix bé el perfil d'efectes indesitjables.

Igual que amb els altres fàrmacs de recent comercialització, la notificació de qualsevol sospita d'efecte indesitjable permetrà conèixer-ne la seguretat amb més precisió.

1. Anònim. *Med Letter Drugs Ther* 1990;32:79-81.

Especialitats que contenen aceclofenac: Airtal®, Falcol®, Gerbin®.
Especialitats que contenen cetorolac: Droal®, Tonum®, Toradol®.

Enalapril i ginecomàstia

La descripció d'alguns casos de ginecomàstia associada a l'ús de captopril va conduir a la hipòtesi que el grup sulfhidril en seria el causant. Recentment hem rebut una notificació de ginecomàstia i mastàlgia en un pacient de 58 anys tractat amb 20 mg al dia d'enalapril des de 2 mesos i mig abans; es van descartar altres causes de ginecomàstia i el pacient es va recuperar 15 dies després de substituir el captopril per nifedipina. Hem trobat un altre cas publicat de ginecomàstia en un pacient de 72 anys tractat amb 5 mg al dia d'enalapril.¹ A la base de dades del Programa Internacional de Farmacovigilància de

l'OMS hi ha més casos de ginecomàstia en malalts tractats amb enalapril i amb altres inhibidors de l'enzim conversor de l'angiotensina (IECA), que tampoc tenen el grup sulfhidril en la seva molècula. Atès que les causes de ginecomàstia són múltiples, la inclusió del tractament amb IECA en el diagnòstic etiològic pot ser de gran utilitat per esbrinar quin és el mecanisme pel qual els IECA poden produir, si és que realment en poden ser causants.

1. Nakamura Y, Yoshimoto K, Saima S. *Br Med J* 1990; 330:541.

Especialitats que contenen captopril: Alopresin®, Capoten®, Cesplon®, Dilabar®, Ecadiu®, Ecazide®, Garanil®, Tensoprel®. Especialitats que contenen enalapril: Acetensil®, Bariptil®, Bitensil®, Clipton®, Controlvas®, Crinoren®, Dabonal®, Ditenso®, Enalaprilol Abelló®, Hipoartel®, Jarper®, Nacor®, Naprilene®, Neotensil®, Pressitar®, Presyndal®, Recla®, Renitec®.

Calcitonina i epistaxi

La introducció d'una forma farmacèutica de calcitonina per a administració intranasal s'ha seguit d'un augment considerable del seu consum. Hem rebut tres notificacions d'epistaxi després de l'administració de calcitonina per al tractament de l'osteoporosi; dos d'aquests pacients van rebre la calcitonina per via intramuscular i el tercer per via

intranasal. Aquesta és una reacció adversa prèviament desconeguda. Si la sospita es confirma, l'administració per via intranasal podria augmentar el risc de sagnat nasal. La notificació de nous casos d'epistaxi en pacients tractats amb calcitonina pot ser d'utilitat per aclarir aquesta nova sospita d'efecte indesitjable.

Verapamil i febre

El passat mes de maig vàrem rebre una notificació de febre de 39°C, de predomini nocturn, en una pacient de 55 anys tractada des de 2 mesos abans amb 250 mg al dia de verapamil (Manidon®). La malalta va rebre diverses tandes de tractament amb antibiòtics, sense que desaparegués la febre, motiu pel qual va ingressar al cap de 40 dies de començar l'episodi. Totes les exploracions van ser normals i la febre no va cedir fins a una

setmana després de retirar el verapamil. Malgrat que no es coneix que els bloquejadors dels canals del calci en general –ni el verapamil en particular– produeixin febre, la reaparició de la simptomatologia en aquesta malalta augmenta fortament la sospita que el verapamil en sigui la causa. De fet, hem rebut una altra notificació de febre en una malalta de 33 anys tractada amb verapamil i n'hi ha més casos a la base de dades de l'OMS.

Anuncis de Nolotil®

Recentment ha aparegut un anunci de Nolotil® (metamizol) en revistes mèdiques, en el qual es fa esment de dos estudis realitzats a l'*Institut Català de Farmacologia*. Un d'ells tracta del risc d'hemorràgia digestiva per analgèsics i antiinflamatoris no esteroïdals¹ (vegeu *Butlletí Groc* 1991;4:1-4) i l'altre de la nefropatia per ús continuat d'analgèsics.² Volem aclarir que aquests estudis han estat fets de manera independent dels

laboratoris fabricants de metamizol, i que inclouen també altres analgèsics i antiinflamatoris no esteroïdals.

1. Laporte JR, Carné X, Vidal X, Moreno V, Juan J. *Lancet* 1991; 337: 85-9.
2. Morlans M, Laporte JR, Carné X, Vidal X, Cabeza D, Stolley PD. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 717-23.

ISSN 0214-1922

© Institut Català de Farmacologia. CSU 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, 1.500 ptes; estranger 15 \$. 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.