

També en aquest número:

Tos i altres efectes indesitjables dels IECA

pàg. 13

Una altra vegada el ketorolac

“El grup dels antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) té el privilegi, no gens envejable, d’haver inclòs nombrosos fàrmacs, els quals, després d’un període més o menys llarg al mercat, han estat retirats a causa de llur toxicitat. Serà també aquest el destí del ketorolac?”. Així començava un article sobre aquest nou AINE.¹ De fet el ketorolac també ha estat objecte d’articles, entre d’altres al *Butlletí Groc*^{2,3} i al *Butlletí d’Informació Terapèutica del Servei Català de la Salut*.⁴ Per què tanta publicitat?

El ketorolac ha estat promogut fonamentalment com a analgèsic per al tractament del dolor postoperatori, neoplàstic i post-traumàtic en la majoria de països on està comercialitzat. A les anteriors indicacions, a Itàlia i a Espanya s’hi va afegir el tractament del dolor músculo-esquelètic. El ketorolac es va comercialitzar a Espanya a finals de 1991 per al tractament del dolor lleu a moderat en la seva forma per a administració oral (amb una durada màxima del tractament de 8 setmanes) i per al tractament del dolor moderat a intens en la seva forma per a administració parenteral (durada màxima de 5 dies).

El seu perfil de toxicitat és similar al dels altres AINE: els seus principals efectes indesitjables són digestius, renals i reaccions d’hipersensibilitat.

Com qualsevol AINE, els efectes indesitjables digestius més freqüents són nàusees, vòmits, dispèpsia i diarrea. També s’han enregistrat formes més greus de toxicitat gastro-intestinal (úlceres, hemorràgia i perforació gàstrica i duodenal).¹ En un estudi en voluntaris sans es va observar que l’administració intramuscular de ketorolac durant 5 dies podia produir úlceres gàstrics i que la gravetat d’aquesta dependia de la dosi.⁵ L’acció antiagregant dels AINE augmenta el risc d’hemorràgia; el ketorolac inhibeix l’agregabilitat plaquetària i allarga el temps de sangia.^{6,7}

També s’han descrit casos d’insuficiència renal aguda,⁸⁻¹⁰ de disminució de l’excreció de potassi, d’hiperpotassèmia¹¹ i de retenció hidrosalina. En cas d’insuficiència renal, la semivida plasmàtica del ketorolac està allargada, de manera que n’augmenta la toxicitat general. A més a més, s’han descrit reaccions anafilàctiques i pseudoanafilàctiques en pacients tractats amb aquest AINE,¹² independentment de l’existència o no d’antecedents d’al·lèrgia.¹³

Malgrat que el perfil de toxicitat del ketorolac sembla ser qualitativament similar al dels altres AINE, diverses dades han posat en dubte la seva seguretat relativa. El Comitè d’Especialitats Farmacèutiques (CEF) de la Unió Europea (UE) va fer pública una nota d’“alerta” que feia referència sobretot al risc d’hemorràgia digestiva i d’insuficiència renal associades al seu ús.³

Antecedents

El mes de març de 1993 la Comissió Nacional de Farmacovigilància va revisar la seguretat d’aquest nou antiinflamatori i va recomanar a la Direcció General de Farmàcia l’adopció, entre d’altres, d’algunes de les mesures que havien estat proposades pel CEF de la UE pocs dies abans:

- 1) “Per a la forma parenteral, cal limitar les indicacions al tractament de curta durada del dolor postoperatori agut d’intensitat moderada a greu. Per a la forma oral, les indicacions aprovades són el tractament de curta durada del dolor postoperatori i del dolor músculo-esquelètic posttraumàtic d’intensitat lleu a moderada. (Aquesta darrera indicació no havia estat aprovada pel CEF de la UE).

- 2) Cal iniciar el tractament amb una dosi de 10 mg i administrar dosis successives de 10-30 mg cada 4-6 h segons les necessitats. La dosi màxima no pot ser superior a 90 mg en adults joves o a 60 mg en gent gran. El tractament no pot durar més de 2 dies per via parenteral o 7 dies per via oral.”

Posteriorment, el juny de 1993, el CEF de la UE va establir les següents contraindicacions del ketorolac: menors de 16 anys; insuficiència renal moderada o greu; hipovolèmia de qualsevol causa; deshidratació; història de malaltia ulcerosa pèptica o de trastorns de la coagulació; diàtesi hemorràgica; pacients sotmesos a intervencions quirúrgiques amb alt risc d'hemorràgia o amb hemostàsia incompleta; hemorràgia gastro-intestinal o la seva sospita; hemorràgia cerebral o la seva sospita; asma; antecedents d'hipersensibilitat al ketorolac o a altres AINE; síndrome de poliposi nasal, angioedema i broncoespasme; embaràs, part, lactància, i ús concomitant d'altres AINE, liti, pentoxifil·lina, probenecida o anticoagulants a dosis plenes.⁴ Aquestes contraindicacions són les actualment vigents a Espanya.

Noves regulacions sobre ketorolac

No tots els països europeus van adoptar les recomanacions del CEF de març i juny de l'any passat. Les autoritats sanitàries alemanyes van suspendre temporalment la seva comercialització el juny de 1993. A França el ketorolac era d'ús exclusivament intrahospitalari per via parenteral; per raons similars, les autoritats sanitàries el van retirar del mercat a finals de l'any passat. El març de 1994, el CEF va tornar a

examinar la relació benefici-risc del ketorolac. El parer dels diferents països no va ser unànimе en tots els aspectes. Tots van coincidir en què el ketorolac és un fàrmac amb un marge terapèutic estret. No obstant, sis països membres (Bèlgica, Dinamarca, Itàlia, Luxemburg, Regne Unit i Espanya) van considerar que amb les restriccions acordades pel CEF es podia assegurar una relació benefici-risc acceptable. Els altres sis (Alemanya, Grècia, França, Holanda, Portugal i Irlanda) consideren que les esmentades restriccions no són suficients i que, segons les dades disponibles, la relació benefici-risc és desfavorable. Només França i Alemanya han retirat el ketorolac del mercat; els altres països no el tenien encara comercialitzat i han decidit no admetre'n el registre.

El març d'enguany la Comissió Nacional de Farmacovigilància va tornar a analitzar la seguretat del ketorolac i va concloure que:

- 1) “el perfil de seguretat del ketorolac és el previst per a un AINE, bé que sembla presentar un marge de seguretat més estret que altres fàrmacs del seu grup;
- 2) no obstant, no hi ha dades de suficient pes científic per confirmar que, amb les restriccions d'ús actuals, el ketorolac presenta una freqüència més alta de reaccions adverses greus que altres alternatives terapèutiques;
- 3) els laboratoris farmacèutics responsables de la comercialització del fàrmac han de realitzar estudis de seguretat comparada amb altres AINE en les condicions d'ús recomanades a Espanya;

Taula 1. Reaccions adverses més greus de ketorolac notificades al Sistema Espanyol de Farmacovigilància.

	moderades amb hospitalització	greus	mortals	total
hemorràgia digestiva	15 ^a	18 ^b	8 ^c	41
xoc/reacció anafilàctica	1	5	2	8
insuficiència renal aguda	1	5 ^d	1	7
agranulocitosi	-	3 ^e	-	3
granulocitopènia	1	-	-	1
necrosi hepàtica	-	-	1 ^f	1
síndrome de Lyell	-	1 ^g	-	1
pancreatitis	-	1	-	1
atur cardíac	-	1 ^h	-	1
diarrea	1	-	-	1
alteració de la visió i distonia	1	-	-	1
perforació gàstrica	-	1	-	1
augment dels enzims hepàtics	1 ⁱ	-	-	1
total	21	35	12 ^j	68 ^j

^a Sis pacients també prenen altres AINE i/o àcid acetilsalílic.

^b Un pacient també prenia metamizol i un altre també prenia àcid acetilsalílic.

^c Dos pacients també prenen altres AINE i analgèsics.

^d Un pacient també prenia metamizol, un altre tobramicina i un altre vancomicina.

^e Un pacient també prenia tetrazepam.

^f El pacient també prenia triflusal.

^g El pacient també prenia amoxicil·lina.

^h El pacient també prenia metamizol.

ⁱ El pacient també prenia naproxèn.

^j Un malalt va presentar hemorràgia digestiva i insuficiència renal aguda.

- 4) s'ha de mantenir la vigilància i avaluar el compliment de les restriccions d'ús introduïdes, així com l'impacte d'aquestes mesures".¹⁴

Dades de seguretat del ketorolac

Ala base de dades del Sistema Espanyol de Farmacovigilància s'hi han reunit 201 notificacions de sospites de reaccions adverses a ketorolac, 41 de les quals (20%) s'han originat a Catalunya. Noranta quatre notificacions (47%) descriuen reaccions adverses lleus, 61 (30%) eren moderades (21 d'elles van requerir hospitalització o van allargar l'estada hospitalària), 35 (17%) van ser greus i 11 (6%) mortals. La reacció adversa més freqüentment descrita en les 67 notificacions més greus (que inclouen des de les mortals fins a les que van requerir hospitalització o la van allargar) és l'hemorràgia digestiva, la qual en suposa un 61% (vegeu la taula 1). Aquest perfil de reaccions adverses és similar a l'enregistrat arreu del món, majoritàriament amb sistemes de notificació espontània; un 8% de les notificacions ho són de reaccions mortals i, entre aquestes, hi predominen les digestives (40% de les mortals) i les renals (20%).

En un estudi, encara no publicat, sobre el tractament del dolor postoperatori, la freqüència d'hemorràgies (digestives i d'altres orígens) va ser lleugerament més alta entre els pacients tractats amb ketorolac, comparats amb els tractats amb opiacis. La gent gran constituïria un grup de risc especialment elevat. Altres dos estudis controlats, encara no publicats, també suggereixen una freqüència superior d'efectes indesitjables amb ketorolac, en comparació amb altres analgèsics o AINE (paracetamol + codeïna i naproxèn en un d'ells, i ibuprofèn en l'altre). Un altre estudi recent indica que el risc d'úlcers pèptics associat amb ketorolac és clarament superior a l'associat amb els altres AINE.¹⁵

Conclusions

El ketorolac és un AINE nou que s'ha promogut com a analgèsic. Les dades de seguretat actual-

ment disponibles indiquen que probablement té un marge terapèutic més estret que altres fàrmacs del seu grup. Pot produir les reaccions adverses pròpies dels AINE i s'han descrit reaccions greus, com hemorràgia digestiva, insuficiència renal aguda i reaccions d'hipersensibilitat, algunes d'elles de desenllaç mortal. Algunes dades suggereixen que aquestes reaccions serien més freqüents que amb altres AINE. Això ha conduït a una limitació de les indicacions autoritzades, de la dosi, de la durada del tractament i, fins i tot, a la seva retirada del mercat a alguns països europeus. El principal problema del ketorolac és que, tractant-se d'un AINE, se l'ha promogut com a analgèsic. Atesos els riscos associats a l'ús de la majoria dels antiinflamatoris, s'hauria d'evitar l'ús d'aquests fàrmacs com a analgèsics.

Bibliografia

1. Del Favero A. *Informazioni sui Farmaci* 1993; 17:81-4.
2. Anònim. *Butll Groc* 1992;5:7.
3. Anònim. *Butll Groc* 1993;6:3.
4. Anònim. *Butll Inf Ter SCS* 1993;7:35-7.
5. Lanza F, Karlin DA, Yee JP, et al. *Am J Gastroenterol* 1987;82:939.
6. Conrad KA, Fagan TC, Mackie MJ, Mayshar PV. *Clin Pharmacol Ther* 1988;43:542-6.
7. Greer IA. *Pharmacotherapy* 1990; 10:715-65.
8. Schoch PH, Ranno A, North DS. *Ann Pharmacother* 1992;26:1233-6.
9. Boras-Uber LA, Brackett NC. *Am J Med* 1992;92:450-2.
10. Fong J, Lea Gora M. *Ann Pharmacother* 1993;27:510-2.
11. Rotemberg FA, Giannini VS. *Ann Pharmacother* 1992;26:778.
12. Anònim. *Scrip* 1992; 1822:24.
13. Goetz CM, Sterchele JA, Harchelroad FP. *Ann Pharmacother* 1992;26:1237-8.
14. Comisión Nacional de Farmacovigilancia. *Hoja Informativa nº 8*, abril 1994.
15. Traversa G, Walker AM, Ippolito FM, et al. *Epidemiology* 1995;6:49-54.

Tos i altres efectes indesitjables dels ICEA

La tos i l'angioedema són efectes indesitjables coneguts dels inhibidors de l'enzim conversor de l'angiotensina (IECA).¹ En un número anterior del *Butlletí Groc* s'hi descriuen les característiques de la tos.²

L'angioedema es pot manifestar en forma d'inflamació de la llengua, llavis o altres parts de la cara; d'edema de les mucoses de la boca, la gola o el nas, o, més rarament, com a disfàgia o edema del tracte gastrointestinal. El mecanisme de producció no és del tot conegut, però s'ha senyalat que la inhibició de l'enzim conversor de l'angiotensina pot produir una acumulació de bradixinina i d'altres pèptids, com la substància P,

que intervenen en el procés de la inflamació.³

Recentment s'han descrit altres efectes indesitjables respiratoris —asma, broncoespasme—,⁴ bé que la possible relació de causa a efecte amb els IECA ha estat controvertida.⁵ No obstant, aquesta hipotètica relació és biològicament plausible. Per una banda, la substància P és un potent broncoconstrictor; per altra banda, l'acumulació de bradixinina pot induir la contracció de la musculatura llisa respiratòria i a la formació d'edema local; finalment, l'acumulació de bradixinina pot estimular la fosfolipasa A² i augmentar la formació de derivats de l'àcid araquidònic —prostaglandines i leucotriens—.³

Taula 2. Reaccions adverses respiratòries i angioedema associats a l'ús d'IECA.

fàrmac	tos	broncoespasme	edema de laringe / angioedema	nombre de notificacions
captopril	94	1	5 ^a	243
enalapril	116	1	7	245
quinapril	13	1 ^b	1 ^b	26
lisinopril	12	0	0	19
cilazapril	3	0	0	6
perindopril	3	0	0	5
ramipril	3	0	0	4
benazepril	2	0	0	3
fosinopril	0	0	0	2

^a Un pacient va presentar angioedema i edema de laringe.

^b El mateix pacient va presentar broncoespasme i angioedema.

ASuècia s'hi han notificat 19 episodis de dispnea, 11 d'agreujament de l'asma i sis de broncoespasme en relació amb l'ús de diversos IECA. Només en un cas la dispnea va ser l'única reacció comunicada; en 12 episodis s'associava a altres símptomes respiratoris (nou pacients van presentar tos; un, tos i angioedema; un, obstrucció bronquial i un, edema de faringe), en tres la dispnea es va acompanyar de reaccions cutànies i, en els altres tres, d'altres reaccions (en un pacient cefalea, en un altre angioedema i en el tercer síncope i vertigen). En gairebé la meitat dels pacients els símptomes van aparèixer durant les dues primeres setmanes de tractament i, en general, van millorar ràpidament en suspendre l'administració de l'IECA (enalapril, 24 episodis; captopril, vuit; lisinopril, tres i ramipril, un).⁴

A la taula 2 s'hi descriuen les reaccions adverses respiratòries i els casos d'angioedema associats a l'ús de diversos IECA, reunits a Catalunya. Dos dels pacients amb broncoespasme també tenien tos (un d'ells amb dispnea) i el tercer també va presentar un angioedema; dos d'aquests casos es van identificar mitjançant la revisió de revistes mèdiques.^{6,7} No sembla que cap d'aquests pacients tingués una història d'asma.

També s'han notificat sis episodis de dispnea (tres amb enalapril, dos amb quinapril i un amb captopril). En quatre casos la dispnea s'acompanyava de tos i d'altres reaccions (en un cas, edema de laringe, edema de llengua, erupció i pruija; en un altre, edema periorbitari; en el tercer broncoespasme i en

el darrer rinitis); un pacient va presentar dispnea i glotitis i el sisé dispnea i fatiga. Per tant, en cinc dels sis casos la dispnea formava part d'una reacció possiblement pseudoanafilàctica.

Aquestes dades suggereixen que els IECA, a més de tos i angioedema, poden produir altres símptomes d'obstrucció respiratòria potencialment greus. Malgrat que el paper causal dels IECA no està totalment establert, és convenient incloure aquests medicaments en l'anamnesi farmacològica dels pacients amb aquests símptomes i notificar els casos diagnosticats.

Bibliografia

1. Elliott HL. A: *Meyler's side effects of drugs*, 12^a ed, dir per MNG Dukes. Amsterdam: Elsevier, 1992: 478-90.
2. Anònim. *Butlletí Groc* 1989;2:6-7.
3. Israili ZH, Hall WD. *Ann Intern Med* 1992; 117: 234-42.
4. Lunde H, Hedner T, Samuelsson O, Lötvall J, Andrén L, Lindholm L, Wiholm B-E. *Br Med J* 1994;308:18-21.
5. Inman WH, Wilton L, Pearce G, Mann RD. *Br Med J* 1994;308:593-4.
6. Aguar MC, Gea J, Arán X, Broquetas JM. *Rev Clin Esp* 1992; 190:478-9.
7. Cosano L, González Ramallo VJ, Huertos AJ, García Castaño J. *Med Clin (Barc)* 1994; 102:275.

ISSN 0214-1922.

© Institut Català de Farmacologia. HU 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, 1.800 ptes; estranger 13 \$.

Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a l'Institut Català de Farmacologia.

Aquesta publicació es realitza amb el suport del



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.