

També en aquest número:

Possibles reaccions adverses greus de l'omeprazol	pàg. 6
Broncoespasme per gelea reial	pàg. 7
Els bloquejadors adrenèrgics α_1 en la hipertròfia prostàtica benigna	pàg. 8
Rectificació: Seguretat de metamizol (dipirona)	pàg. 9

Antiinflamatoris no esteroïdals i pressió arterial

Alguns assaigs clínics han mostrat que els anti-inflamatoris no esteroïdals (AINE) poden incrementar la pressió arterial de persones normotenses i de pacients amb hipertensió lleu tractada o no amb fàrmacs. S'ha suggerit que aquest efecte podria ser degut a la inhibició de la síntesi de prostaglandines en el ronyó, la qual determinaria una més intensa reabsorció tubular del sodi i l'aigua.

S'acaba de publicar una metanàlisi dels assaigs clínics amb AINE (amb 769 participants de $47,6 \pm 2,5$ anys) en els quals es mesurava la pressió arterial per tal de valorar l'efecte d'aquests medicaments sobre la mateixa, així com els factors de risc potencials.¹ Els AINE inclosos en aquests assaigs clínics van ser indometacina (33 assaigs i 395 pacients), àcid acetilsalicílic (8 i 105), sulindac (7 i 85), ibuprofèn (5 i 63), flurbiprofèn (4 i 40), naproxèn (2 i 39), piroxicam (4 i 27), àcid tiaprofènic (1 i 11) i diclofenac (1 i 4). Els resultats mostren que, comparats amb placebo, els AINE produeixen un increment mitjà de les xifres de pressió diastòlica i sistòlica de 5 mm Hg (intervalls de confiança al 95%, 1,2 - 8,7). Aquest efecte seria més evident en els hipertensos tractats amb antihipertensius que en els hipertensos no tractats o els normotensos (tractats o no tractats amb fàrmacs antihipertensius). No obstant, els resultats no són concloents, a causa, probablement, del baix nombre d'individus inclosos en els assaigs clínics. Els AINE disminuirien l'efecte antihipertensiu de tots els grups farmacològics emprats en el tractament de la hipertensió, si bé l'augment de les xifres de pressió arterial és més notable en els pacients hipertensos tractats amb

bloquejadors b-adrenèrgics i entre els tractats amb vasodilatadors, que entre els tractats amb diürètics. Per altra banda, sembla que tots els AINE augmenten la pressió arterial en decúbit. Piroxicam, indometacina i ibuprofèn produirien aquest efecte amb més intensitat, mentre que àcid acetilsalicílic i sulindac serien els que tindrien menys efecte hipertensor; aquests resultats, però tampoc no són concloents. Els pacients tractats amb diürètics van experimentar efectes molt menors sobre les xifres de pressió arterial que els tractats amb els altres antihipertensius esmentats anteriorment. Per altra banda, no es van identificar alteracions significatives de l'activitat de la renina plasmàtica ni de l'excreció urinària de prostaglandines (prostaglandines E_2 i F_{1a}). Aquests resultats plantegen la possibilitat que altres factors, apart dels efectes renals, contribueixin a l'efecte hipertensor dels AINE (efectes sobre la resistència vascular perifèrica i la funció cardíaca), però calen més estudis per poder-los identificar.

Dades de la targeta groga

Fins ara hem reunit 23 notificacions d'augment de la pressió arterial en pacients tractats amb AINE. Deu d'aquests pacients estaven rebent tractament amb diversos antihipertensius i la pressió arterial va augmentar després de començar la presa de l'AINE; cinc pacients seguien tractament amb inhibidors de l'enzim conversor de l'angiotensina (tres amb enalapril i dos amb captopril), tres pacients amb diürètics (un amb clortalidona, un amb hidro-

Taula 1.- AINE implicats en els episodis d'augment de les xifres de pressió arterial notificats al Sistema Espanyol de Farmacovigilància.

	pacients que prenien tractament antihipertensiu	pacients que no prenien tractament antihipertensiu	total
indometacina	3	4	7
diclofenac	3	3	6
piroxicam	2	2	4
droxicam	1	1	2
tenoxicam	-	1	1
acemetacina	1	-	1
aceclofenac	-	1	1
ketorolac	-	1	1
total	10	13	23

clorotiazida i un amb indapamida), un pacient amb un bloquejador b-adrenèrgic (celiprolol) i el desè amb captopril + hidroclorotiazida. Els 23 malalts (15 dones i 8 homes) tenien una edat mediana de 60 anys (mínim 23; màxim 73). A la taula 1 s'hi inclou una relació dels antiinflamatoris utilitzats. La mediana del temps transcorregut entre l'inici de l'administració de l'AINE i la detecció de l'augment de les xifres de pressió arterial va ser de 3 dies (mínim 1; màxim 20); en 7 pacients l'augment de les xifres tensionals es va detectar el primer dia de tractament, en 12 entre el segon i el setè dia i en 14 durant els primers 15 dies. La normalització de la pressió arterial després de retirar l'AINE va ser, en general, molt ràpida (mediana 1 dia; mínim 1, màxim 31). No sembla que hi hagi diferències entre els pacients tractats amb antihipertensius i els no tractats pel que fa als diferents AINE implicats i les diferents característiques analitzades (edat, sexe, període d'inducció, etc.). El baix nombre de notificacions disponibles no permet treure conclusions sobre el paper de cadascun d'aquests possibles factors de risc.

Conclusions

Els AINE poden augmentar la pressió arterial i antagonitzar els efectes dels fàrmacs antihipertensius, amb les conseqüències clíniques adverses que se'n poden derivar. Calen més estudis per clarificar si hi ha diferències entre els diferents AINE pel que fa a la capacitat de produir hipertensió i quins serien els grups de pacients amb més risc de patir aquest efecte indesitjable. No obstant, aquesta informació posa de manifest la necessitat de vigilar les xifres de pressió arterial durant el tractament amb AINE, sobretot en pacients hipertensos així com d'advertir aquests darrers que no prenguin un antiinflamatori sense consultar-ho prèviament.

Bibliografia

1. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. *Ann Intern Med* 1994; 121:289-300.

Possibles reaccions adverses greus de l'omeprazol

En un número anterior del *Butlletí Groc* fèiem referència a l'omeprazol, un inhibidor de la secreció àcido-pèptica gàstrica comercialitzat l'any 1988, amb un bon registre de seguretat en els seus primers anys d'ús.¹ A finals de 1993 es va comercialitzar l'omeprazol en vial de 40 mg per a administració intravenosa, amb les següents indicacions aprovades: "úlcer a duodenal, úlcer a gàstrica, esofagitis per reflux i síndrome de Zollinger-Ellison". Recentment s'han descrit casos d'alteracions de la visió, alteracions de l'audició, i vasculitis i febre, en pacients tractats amb omeprazol.²

En una recent publicació es descrivien 19 episodis d'alteracions de la visió, que incloïen casos d'escotomes, de disminució de l'agudes a visual i de ceguesa irreversible. Les alteracions de l'audició eren episodis de disminució de l'agudes a auditiva i de sordesa irreversible. Els més greus eren pacients que havien rebut el fàrmac en bolus per via intravenosa a dosis altes.

A Espanya s'han rebut més de 150 notificacions de reaccions adverses atribuïdes a omeprazol (81% lleus, 17% moderades i 1% greus). Entre aquestes 150 notificacions, n'hi ha una que des-

criu alteracions de la visió, cefalea i mareig en una dona de 61 anys que també rebia ranitidina i bromazepam i no hi consten ni la dosi ni la via d'administració de l'omeprazol. L'altra descriu un cas de ceguesa en una dona de 30 anys amb una pancreatitis aguda, que rebia omeprazol (2 mg per via oral) tiaprizal i clometiazol. En les dues l'omeprazol no hi figura com a fàrmac sospitós.

A Alemanya fins ara s'hi han notificat 22 casos d'alteracions de la visió en pacients tractats amb omeprazol. D'aquests, 16 es refereixen a pacients tractats per via oral i 6 per via intravenosa. És difícil identificar causes alternatives de la pèrdua de visió en aquestes notificacions. Malgrat que el laboratori fabricant ha proposat altres explicacions –edat avançada, diabetis, hàbit tabàquic (*sic*)– aquestes no són satisfactòries; només un pacient tenia més de 70 anys i només 3 tenien més de 60 anys; només un pacient era diabètic. Les altres sis notificacions fan referència a pacients tractats per via intravenosa, amb dosis diàries totals de 20, 80 i 80 mg i desconegudes en els altres tres casos. Aquests pacients estaven ingressats a UCI, havien patit un xoc i estaven rebent molts fàrmacs a la vegada. Per altra banda, no és habitual que un pacient ingressat a una UCI es torni cec.

De moment es desconeix el mecanisme de producció d'aquestes complicacions. El fet que els pacients afectats estessin rebent tractament amb dosis altes suggereix –bé que no assegura– que aquesta toxicitat té relació amb la dosi. També s'ha dit que l'administració per via intravenosa en forma de bolus comportaria més risc que la infusió. En qualsevol cas, l'omeprazol administrat per via oral té una biodisponibilitat inferior al 50%,³ de manera que quan es dona una dosi habitual de 20 mg, en penetren menys de 10 mg a la circulació general; no s'entén perquè, per a les

mateixes indicacions, per a l'administració per via intravenosa es presenta en vials de 40 mg i se'n recomanen 40 mg al dia. A més a més, molts pacients tractats amb el fàrmac per via intravenosa reben en realitat dosis de 120 i fins i tot 160 mg en un dia. En qualsevol cas, cal recordar que l'omeprazol no és efectiu –ni a dosis altes, de 200 mg el primer dia per via intravenosa i després 80 mg al dia per via oral– per al tractament de l'hemorràgia digestiva alta per úlcera pèptica.^{4,5}

És difícil concloure si l'omeprazol ha estat el responsable dels quadres esmentats. En tot cas, aquestes observacions anecdòtiques posen de relleu la necessitat d'emprar, sempre que sigui possible, la dosi diària recomanada de 20 mg al dia. Aquesta recomanació és especialment important per a l'administració per via intravenosa, ja que els vials en contenen 40 mg. Si és imprescindible l'administració per aquesta via (en cas d'esofagitis per reflux o de síndrome de Zollinger-Ellison en pacients que no puguin ingerir), cal vigilar rigorosament el pacient i notificar el més ràpidament possible tots els esdeveniments adversos que presenti i que no es puguin explicar, de manera clara, per la seva patologia de base.

Bibliografia

1. Anònim. *Butll Groc* 1992;5:5-6.
2. Schönhöfer PS. *Lancet* 1994;343:665.
3. Massoomi F, Savage J, Destache CJ. *Pharmacotherapy* 1993; 13:46-59.
4. Daneshmend TK, Hawkey CJ, Langman MJS, Logan RFA, Long RG, Walt RP. *Br Med J* 1992;304:143-7.
5. Laine L, Peterson WL. *N Engl J Med* 1994; 331:717-27.

Broncoespasme per gelea reial

La gelea reial és la secreció de les glàndules salivals de les abelles, que utilitzen per alimentar l'abella reina. Es compon principalment de proteïnes i se li atribueixen els efectes propis d'un tònic general, encara que no hi ha estudis que ho demostrin. Es troba en algunes especialitats farmacèutiques, en preparats propis de medicines alternatives i en productes cosmètics.

Des de 1989, al Servei d'Urgències de l'Hospital General de la CSU Vall d'Hebron s'han atès 3 pacients, dues dones i un home d'entre 17 i 19 anys, per quadres de broncoespasme acompanyat de prurita, urticària i edema palpebral. La simptomatologia va aparèixer entre 30 minuts i 2 hores després de la ingesta de productes que contenien gelea reial (vegeu la taula 2). Cap d'ells havia rebut cap altre medicament en el període immediatament anterior a l'episodi de broncoespasme, excepte un, que havia pres 2 comprimits de cotrimoxazol entre 12 i 24 hores abans de l'episodi. Dos d'aquests pacients tenien antecedents de crisis de broncoespasme durant la infància. Un d'ells va ser tractat amb adrenalina i els altres dos amb prednisolona i terbutalina. Els tres es van recuperar el mateix dia del seu ingrés al Servei d'Urgències. Malgrat que no hi va haver una reexposició a la gelea reial en cap dels 3 pacients, la seqüència

Taula 2.- Casos de broncoespasme associats a l'ús de gelea reial.

edat / sexe	reacció adversa	fàrmac	període d'inducció	antecedents
17 / H	broncoespasme, urticària	gelea reial	30 min	asma infantil
17 / D	broncoespasme, pruija	gelea reial + ginseng + tocoferol	2 h	asma infantil
19 / H	broncoespasme, edema palpebral	gelea reial	30 min	-

H = home; D = dona; min = minuts; h = hores.

temporal entre la ingesta d'aquest producte i l'aparició del broncoespasme és molt clara, motiu pel qual es va considerar que el desencadenant del broncoespasme havia estat la gelea reial. El Centre de Farmacovigilància de la Comunitat Valenciana també va rebre, l'any 1992, una notificació d'edema facial, dispnea i pruija en una usuària de gelea reial de 38 anys d'edat; de moment no disposem de més informació sobre aquest episodi.

Aquests no són els únics casos de reaccions similars en consumidors d'aquest producte. A altres països s'han descrit 10 casos més de broncoespasme acompanyat d'altres reaccions d'hipersensibilitat en usuaris de gelea reial; un dels pacients va morir a causa de la reacció i en 4 casos el qua-

dre va ser prou greu com per suposar una amenaça a la vida del pacient. Molts d'aquests pacients tenien una història d'asma o d'atòpia.^{1,2}

La gelea reial hauria de contemplar-se com a possible causant de broncoespasme, sobretot en pacients amb història d'asma i d'atòpia. A aquests pacients se'ls ha de recomanar que no emprin aquest producte. A més, els productes amb gelea reial haurien d'incloure, en un lloc visible, un rètol que adverteixi d'aquest perill.

Bibliografia

1. Anònim. *Reactions* 1993;480:2.
2. Anònim. *Reactions* 1994;489:3.

Els bloquejadors adrenèrgics α_1 en la hipertròfia prostàtica benigna

Alfuzosina, indoramina, prazosina i terazosina són bloquejadors adrenèrgics α_1 , utilitzats en el tractament simptomàtic de la hipertròfia prostàtica benigna. La terazosina és el fàrmac més ben estudiat en aquesta indicació, encara que se n'han publicat pocs assaigs clínics, els quals, en general, inclouen pocs malalts i, excepte un, són de curta durada. Els resultats d'aquests estudis suggereixen que els bloquejadors adrenèrgics α_1 tenen una eficàcia modesta sobre les manifestacions funcionals. Els efectes indesitjables més freqüents són conseqüència de la seva acció bloquejadora adrenèrgica α_1 : hipotensió postural i hipotensió mantinguda, mareig, cefalees, fatiga, sufocacions, empitjorament de quadres anginosos, així com somnolència, congestió nasal, impotència, etc. S'han de tenir en compte les possibles interaccions amb altres fàrmacs que també tenen efectes antihipertensius i cal advertir el pacient del possible efecte hipotensor de la primera dosi.

El Sistema Espanyol de Farmacovigilància ha rebut 12 notificacions d'efectes indesitjables d'alfuzosina i 5 de prazosina en pacients tractats d'hipertrò-

fia prostàtica benigna; no hi ha notificacions referents als altres bloquejadors adrenèrgics α_1 , utilitzats en aquesta indicació. Les reaccions notificades amb més freqüència són hipotensió i/o mareig (8 notificacions); també s'han notificat quadres de diarrea, vòmits, tremolor, nerviosisme i pruija. Dos dels malalts amb hipotensió eren hipertensos compensats, un amb enalapril (20 mg al dia) i l'altre amb una combinació a dosi fixa d'enalapril + hidroclorotiazida (20 + 12,5 mg al dia respectivament); en el primer d'aquests pacients la reacció va desaparèixer en suspendre l'enalapril, i el pacient es va mantenir normotens amb 5 mg al dia d'alfuzosina; les xifres de pressió arterial de l'altre pacient es van normalitzar quan es va reduir la dosi d'enalapril + hidroclorotiazida a la meitat.

Les reaccions adverses d'alfuzosina i prazosina notificades fins ara són conegudes i esperables tenint en compte el mecanisme d'acció d'aquests medicaments. No obstant, posen de manifest la necessitat de considerar una interacció quan s'administren a pacients hipertensos tractats amb altres antihipertensius.

Rectificació: Seguretat de metamizol (dipirona)

Al darrer número del Butlletí (*Butllí Groc* 1994; 7:1-4) es revisaven els efectes adversos notificats a Catalunya el 1993. A la taula 3, que ressenyava les reaccions adverses amb desenllaç mortal, s'hi citaven dos casos de persistència del ductus arteriós, un d'ells en un nen de 6 dies la mare del qual havia rebut metamizol tres dies abans del part, i l'altre en un nadó la mare del qual havia rebut piroxicam i diclofenac durant quatre dies abans del part. A la taula 4, que descrivia sospites de reaccions prèviament desconegudes, s'hi citaven tres casos de “persistència del ductus arteriós” en nens exposats a metamizol *in utero*.

Aquestes taules contenien diverses inexactituds que han estat descobertes perquè un lector es va interessar per aquest problema. La reacció adversa era inesperada i contradictòria, perquè l'efecte inhibidor de les prostaglandines propi del metamizol hauria de tenir, en principi, conseqüències contràries, es a dir, el tancament del ductus arteriós.¹⁻⁵ Aquestes observacions ens van obligar a revisar les notificacions originals en les quals es basaven les taules 3 i 4, i ens van permetre descobrir diversos errors:

- Els casos de “persistència del ductus arteriós” són en realitat de persistència de la circulació fetal. Aquest error diagnòstic va ser degut a què el diccionari de codificació de reaccions adverses del Programa Internacional de Farmacovigilància de l'OMS unifica la terminologia dels efectes adversos comunicats als països participants i inclou termes agrupats per òrgans o sistemes. El terme “persistència de la circulació pulmonar fetal” no consta sota l'epígraf “trastorns neonatals i de la infància”. Atès que alguns dels nens amb persistència de la circulació fetal tenen un curt circuit dret-esquerra a través del ductus arteriós persistent,⁶ es va escollir aquest terme erròniament.
- Els casos de persistència de la circulació fetal atribuïts a metamizol no són tres, sinó dos. A més, els dos casos procedeixen del mateix hospital i, per tant, no es pot descartar que, si el metamizol fos l'analgèsic més utilitzat en aquest centre, l'associació sigui potencialment freqüent, però no necessàriament causal.
- Efectivament, sembla que les prostaglandines contribueixen a mantenir obert el ductus arteriós.^{4,7-10} Els inhibidors de la síntesi de les prostaglandines administrats poc abans del part tenen un efecte contrari. Per aquest motiu, la indometacina s'usa per tancar el ductus arteriós persistent en nens prematurs o de baix pes.^{2,3}

- La circulació pulmonar fetal es caracteritza per una elevada resistència vascular pulmonar. En néixer, aquesta disminueix, per efecte de l'increment de la tensió parcial d'oxigen i de diverses substàncies entre les quals hi ha algunes prostaglandines.⁴ Per tant, és d'esperar que un inhibidor de la síntesi de les prostaglandines interfereixi aquest procés; de fet, s'han descrit alguns casos de persistència de la circulació fetal associats a l'ús d'indometacina.¹¹

El metamizol és un analgèsic amb una àmplia experiència d'ús al nostre medi. Exerceix un efecte analgèsic potent en quadres de dolor agut còlic, traumàtic o d'un altre origen, i té un perfil de seguretat diferent del d'altres analgèsics i AINE. Els dos principals problemes de seguretat són l'agranulocitosi i els quadres d'anafilàxia aguda (per altra banda, comuns a la majoria dels altres AINE). La incidència de l'agranulocitosi (per totes les causes) és de 4,7 per 10⁶ habitants i any i sembla que només un 16% dels casos (és a dir, 0,8 per 10⁶ habitants i any) serien atribuïbles a metamizol; la letalitat de l'agranulocitosi al nostre medi és d'un 6% dels casos.¹² Segons les dades obtingudes en un estudi realitzat als Països Baixos, l'anafilàxia aguda greu (xoc o broncoespasme que amenacen la vida del pacient) té una incidència també molt baixa (d'11 per 10⁶ habitants i any) i una letalitat baixa (1,4%); les seves causes principals són els contrastos iodats i una àmplia varietat d'antibiòtics, analgèsics i altres fàrmacs.¹³ L'ús de metamizol no s'associa a risc d'hemorràgia gastrointestinal aguda.¹⁴ L'hemorràgia gastrointestinal té una incidència de 650 casos per 10⁶ habitants i any¹⁴, i la seva letalitat al nostre medi és d'un 2,3%.¹⁴ Per tant, es pot concloure que, en termes quantitius, l'ús de metamizol s'associaria a un risc baix de reaccions adverses greus, en comparació amb els antiinflamatoris no esteroïdals.

Les dades publicades al número anterior del *Butlletí* poden haver causat certa confusió sobre la seguretat del metamizol. Els programes de notificació espontània, com el de la Targeta Groga, generen sospites d'efectes indesitjables, però no acostumen a quantificar la magnitud del risc. Aquesta ha de ser avaluada mitjançant altres tipus d'estudis. Esperem que aquesta rectificació deixi clara aquesta qüestió. Per la nostra banda, hem endegat una sèrie de mecanismes per impedir que aquest tipus d'errors es torni a repetir i demanem disculpes als nostres lectors.

Bibliografia

1. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. *N Engl J Med* 1976;295:530-3.
2. Mahony L, Carnero V, Brett C, Heymann MA, Clyman RI. *N Engl J Med* 1982;306:506-10.
3. Gersony WH, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. *J Pediatr* 1983;102:895-906.
4. Coceani F, Olley PM, Lock JE. *Eur J Clin Pharmacol* 1980;18:75-81.
5. Keinse MJNC, Grant A, King JF. A: *Effective care in pregnancy and childbirth*, dir per I Chalmers, M Enkin i MJNC Keinse. Nova York: Oxford University Press, 1990:694-745.
6. Levin DL. A: *Pediatrics*, 18^a ed, dir per AM Rudolph. Londres: Appleton & Lange, 1987: 1393-4.
7. Coceani F, Olley PM. *Can J Physiol Pharmacol* 1973;51:220-5.
8. Elliott RB, Starling MB, Neutze JM. *Lancet* 1975;1:140-2.
9. Olley PM, Coceani F, Bodach E. *Circulation* 1976;53:728-31.
10. Rudolph AM. A: *Pediatrics*, 18^a ed, dir per AM Rudolph. Londres: Appleton & Lange, 1987: 1219-23.
11. Del Favero A. A: *Side effects of drugs, Annual 11*, dir per MNG Dukes. Amsterdam: Elsevier, 1987:82-106.
12. Kaufman DW, Kelly JP, Levy M, Shapiro S. *The drug etiology of agranulocytosis and aplastic anemia*. Nova York: Oxford University Press, 1991:170-203.
13. Van der Klauw HM, Stricker BHCh, Herings RMC, Cost WS, Valkenburg HA, Wilson JMP. *Br J Clin Pharmacol* 1993;35:400-8.
14. Laporte JR, Carné X, Vidal X, Moreno V, Juan J. *Lancet* 1991;337:85-9.

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.

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.