

També en aquest número:

La terfenadina i l'astemizol poden produir arítmies cardíques

pàg. 17

Efectes indesitjables poc freqüents dels bloquejadors dels canals del calci

Acúfens

Els acúfens consisteixen en la percepció d'un so –com un zumzeig, un timbre o un esclat– que no existeix al medi ambient. La seva fisiopatologia no és massa coneguda i l'anamnesi farmacològica pot ajudar a trobar-ne la causa; alguns quadres de vertigen s'acompanyen d'aquest símptoma, però també se sap que l'àcid acetilsalicílic o la teofil·lina poden desencadenar acúfens.

Pel que fa als bloquejadors dels canals del calci, s'havia descrit l'aparició d'acúfens després de l'administració de perhexilina i de lidoflazina, dos principis actius que ja no són al nostre mercat farmacèutic;¹ a més, es coneix algun cas associat a l'ús de nicardipina, tot i que aquest efecte indesitjable es considera rar.²

A la base de dades de la targeta groga hi ha 5 notificacions d'acúfens en malalts que estaven prenent algun bloquejador dels canals del calci: nicardipina (1 cas), nifedipina (2) i verapamil (2).

Excepte en un malalt, en el qual va aparèixer després d'un mes de tractament, aquesta reacció té una latència molt curta –fins i tot després de la primera dosi–. També és interessant notar que 2 malalts van descriure el quadre d'una manera similar: després de prendre el medicament notaven «sorolls i xiulets a les orelles»; durant 2-3 hores.

La indicació de la nicardipina en un dels malalts va ser un quadre de vertigen i entre els efectes indesitjables que va presentar hi ha un empitjorament del vertigen; com ja s'ha esmentat, aquesta

pot ser una causa alternativa dels acúfens. En la resta de les notificacions no semblava haver-n'hi cap.

Per la descripció clínica dels acúfens, probablement es tracta d'una simptomatologia que no es pot confondre amb les al·lucinacions auditives que, juntament amb altres tipus d'al·lucinacions i d'alteracions de la percepció, s'han notificat amb diltiazem i amb verapamil.³

1. Lewis JG. *Drugs* 1983;25:196-222.
2. Dollery C (dir). *Therapeutic drugs*. Edimburg: Churchill Livingstone 1991 :N56-N60.
3. Coupland WA, Cruickshank JM. A MNG Dukes i L Beeley (dirs) *Side effects of drugs, Annual 13*. Amsterdam: Elsevier, 1989:149-67.

Impotència

El 1988 es va descriure que un home de 70 anys amb una història prèvia d'impotència de llarga durada per causa vascular sentia una erecció no relacionada amb estímuls sexuals cada tarda a les 8 durant una setmana en què havia rebut nifedipina d'alliberació sostinguda (20 mg al dia).¹ Els autors de la descripció feien referència a algun estudi fet sobre aquesta qüestió i van pensar que la nifedipina (i els bloquejadors dels canals del calci en general) podrien ser útils en el tractament de la impotència de causa vascular.

En general, els bloquejadors dels canals del calci no es consideren causants de disfuncions sexuals,² tot i que s'han notificat alguns casos d'impotència associada a l'ús de verapamil.³

Taula 1. Notificacions d'impotència per bloquejadors dels canals del calci.

edat anys	fàrmac sospitós	dosi diària(mg)	latència	recuperació ¹	indicació
37	nifedipina	40	6 mesos	7 dies	HTA ²
50	nifedipina	30	3 mesos	7 dies	HTA
41	nifedipina	30	6 mesos	?	angina
	clorazepat				
53	nifedipina	30	? ³	?	angina
	oxprenolol				
50	nifedipina	30	6 dies	7 dies	angina
54	nifedipina	20	3 mesos	? ⁴	angina
52	nifedipina	40	3 dies	< 1 mes	HTA
71	nifedipina	40	5 mesos	? ⁴	HTA ⁵
	captopril				
	al-lopurinol				
59	nifedipina	40	8 mesos	< 1 mes	HTA
43	nifedipina	40	< 3 mesos	? ⁴	angina
58	diltiazem	80	13 dies	⁶	angina ⁷

¹ Temps transcorregut entre la retirada del medicament i la desaparició del quadre.

² Es manifesta com a un «retard important» en aconseguir l'erecció.

³ Es desconeix la latència, però la reacció va aparèixer després de començar el tractament amb nifedipina.

⁴ Un mes després encara no s'havia recuperat.

⁵ Malalt amb hiperuricèmia.

⁶ No es retira el medicament i la reacció no millora.

⁷ Malalt diabètic.

A la base de dades de la targeta groga hi ha 11 notificacions d'impotència, 10 en malalts que prenia nifedipina i una en un que prenia diltiazem. A la taula 1 es pot observar que les edats dels malalts són molt variades; la latència ha estat, en general, llarga i la recuperació més aviat curta. Cinc dels 11 malalts eren hipertensos; és ben sabut que la hipertensió arterial pot ser causa d'impotència o d'alteracions de l'ejaculació; en qualsevol cas, alguns estudis controlats han suggerit que la prevalença d'aquestes patologies era superior entre els malalts hipertensos tractats que entre els no tractats. A més, cal tenir en compte que un dels malalts de la sèrie també prenia un bloquejador b i és ben coneguda l'associació d'aquests fàrmacs amb la impotència.

1. Rayner HC, May S, Walls J. *Br Med J* 1988; 296:137.
2. Anònim. *Med Lett Drugs Ther* 1992;34:73-8.
3. King BD, Pitchon R, Stern EH, et al. *Arch Intern Med* 1983; 143:1248.

Toxicitat hepàtica

S'han publicat algunes descripcions aïllades d'alteracions de la funció hepàtica atribuïdes als bloquejadors del calci. Sovint consisteixen en elevacions de les transaminases i icterícia pas-satgeres, tot i que es coneixen casos d'hepatitis colestàsiques o granulomatoses més greus. La majoria d'autors coincideixen en què es tracta d'efectes indesitjables poc freqüents i d'origen

immunoal·lèrgic.¹ El fàrmac que s'ha implicat més sovint en aquest tipus de reaccions és el verapamil; la seva estructura molecular s'assembla a la de la papaverina i en alguna ocasió s'ha fet referència a aquesta similitud com a hipòtesi per explicar l'associació.² Però en revisar les publicacions sobre aquesta qüestió, s'hi troben notificacions esporàdiques que impliquen el diltiazem, la nifedipina i la nicardipina.

A la base de dades de la targeta groga hi ha 10 notificacions d'alteracions de la funció hepàtica en malalts que estaven prenent algun bloquejador dels canals del calci; 5 malalts van presentar una hepatitis franca i els altres 5 només van presentar una transaminitis (vegeu la taula 2). Crida l'atenció que hi ha un cas d'elevació de les transaminases en un malalt tractat amb diltiazem, que va ser reexposat al medicament i va presentar de nou l'efecte indesitjable. Tanmateix, cal tenir en compte que la meitat dels malalts d'aquesta sèrie estaven prenent altres fàrmacs amb efectes hepatotòxics coneguts, com metildopa, clorpromazina, amiodarona o carbamazepina.

1. Lavarenne J. *Thérapie* 1989;44:197-200.
2. Stricker BH, Spoelstra P. *Drug-induced hepatic injury*. Amsterdam: Elsevier, 1985:135.

Alteracions de l'hemostàsia

Els efectes indesitjables hematològics atribuïts als bloquejadors dels canals del calci es consideren excepcionals. Cal tenir en compte que el calci és un element indispensable en la coagulació i és fàcil imaginar que aquests fàrmacs puguin interferir la fisiologia del procés, bé disminuint l'adherència plaquetària, bé per la inhibició de la síntesi de tromboxà A₂ i l'augment de l'alliberació de prostaciclina.^{1,2}

S'han publicat descripcions d'alguns casos de trombopènia de naturalesa immunitària en malalts tractats amb diltiazem i un cas de púrpura no trombopènica atribuïda a la nifedipina. A més, hi ha alguna referència a possibles conseqüències de l'alteració de l'hemostàsia, com ara un cas d'epistaxi en un malalt tractat amb nifedipina.³

A la base de dades de la targeta groga hi ha 4 notificacions d'efectes indesitjables possiblement relacionats amb una alteració de la coagulació: epistaxi (2 casos), hematoma i púrpura. En un dels malalts amb epistaxi, el sagnat va ser de llarga durada i només va cedir després de retirar-li la nifedipina.³ D'altra banda, una malalta va presentar púrpura, tremolor i confusió; feia 10 dies que havia començat tractament amb ketoconazol, un fàrmac que s'ha implicat en l'aparició de trombopènia.

Taula 2.- Alteracions de la funció hepàtica en malalts que estaven prenent bloquejadors dels canals del calci.

edat	sexe	fàrmacs implicats	reaccions	latència ¹	recuperació ² (dies)	observacions
69	D	diltiazem; metildopa	hepatitis	? ³	?	
71	H	nitroglicerina	≠ GOT i GPT			
68	D	diltiazem	≠ GOT i GPT ≠ FAi g GT	2 dies	> 14	reexposició + serologia -
74	H	diltiazem	≠ GOT i GPT ≠ FAi g GT	2 anys	90	
63	D	nifedipina; forminobèn; clorpromazina	patró mixt	27 mesos	8	
58	H	nifedipina; clorazepat	≠ GOT i GPT	3 dies	3	
		nifedipina; minoxidil;	hepatitis colostàsica	3 dies	10 ⁴	
		atenolol; amiodarona; captopril; furosemida				
51	D	nifedipina	≠ GOT i GPT ≠ FAi g GT	< 17 dies	? ⁵	
91	H	nifedipina	≠ GOT i GPT	5 anys	?	
71	H	nifedipina; amiodarona; ceftriaxona	hepatitis	23 dies	11	serologia -
78	H	verapamil; carbamazepina	hepatitis colostàsica	? ³	17 ⁴	

¹ Període entre l'inici de l'administració del fàrmac i l'inici de la reacció.

² Període entre la fi de l'administració del fàrmac i la fi de la reacció.

³ Desconeguda, però compatible amb el fàrmac.

⁴ L'administració de la nifedipina no es va interrompre.

El medicament no es va retirar i la reacció continuava.

1. Lavarenne J. *Thérapie* 1989;44:197-200.
2. Ring ME, Martin GV, Fenster PE, et al. *J Clin Pharmacol* 1986;26:719-720.
3. Martínez R, Gasulla G, Lafuente A, Capellà D. *Med Clín (Barc)* 1989;92:476.

medicament. Una altra notificació similar correspon a una dona de 78 anys tractada amb nifedipina, que va presentar un quadre de cefalea, pèrdua de la memòria i inestabilitat, que va desaparèixer pocs dies després de deixar el fàrmac.

Altres

A la base de dades també hi ha algunes notificacions d'efectes indesitjables prèviament no descrits per a aquests fàrmacs. Es el cas d'una malalta hipertensa de 44 anys, tractada amb nifedipina. Va presentar una amnèsia de fets recents, que li va durar unes quantes hores a la nit i que va desaparèixer sense que es retirés el

Conclusions

Els bloquejadors dels canals del calci es consumeixen àmpliament. Tot i que es consideren relativament segurs, cap d'ells està desprovist d'efectes indesitjables. Per tal de poder confirmar les sospites de reaccions adverses que s'han detectat, cal que es notifiquin els casos similars que es diagnostiquin.

La terfenadina i l'astemizol poden produir arítmies cardíques greus

La terfenadina i l'astemizol són dos antihistamítics H₁ amb efectes sedants limitats, en comparació amb altres membres del seu grup. A petició de la FDA, els laboratoris fabricants d'ambdós medicaments han enviat recentment una carta als metges i altres professionals sanitaris nord-americans informant-los del perill d'efectes indesitjables cardíacs greus –torsades de pointes i altres arítmies ventriculars, aturades cardíques–, alguns de desenllaç mortal, en pacients tractats amb aquests medicaments.¹

Els metges britànics també van ser informats pel

laboratori fabricant de terfenadina del risc d'arítmies ventriculars, que és més elevat quan s'utilitza junt amb fàrmacs inhibidors del seu metabolisme. De fet, la terfenadina i l'astemizol a dosis altes allarguen l'interval QT i, per tant, poden produir trastorns de la conducció.

Els pacients amb risc elevat de patir aquests efectes cardíacs són:²

- els que n'utilitzen dosis superiors a les recomanades (120 mg al dia de terfenadina; 10 mg al dia d'astemizol);

- els que presenten un allargament de l'interval QT;
- els que tenen una insuficiència hepàtica;
- els tractats simultàniament amb eritromicina o ketoconazol, i
- els tractats simultàniament amb fàrmacs potencialment aritmogènics, com antiarítmics antipsicòtics, antidepressius tricíclics i els que produeixen alteracions de l'equilibri hidro-electrolític, com els diürètics.

Totes aquestes circumstàncies contraindiquen l'administració de terfenadina i astemizol. De moment, no hi ha dades referides als altres macròlids o altres antifúngics imidazòlics, però se sap que aquests fàrmacs també poden interactuar amb els esmentats antihistamínics H₁.

Hem rebut una notificació d'un episodi de taquicàrdia i un altre de palpitations en pacients tractats amb dosis terapèutiques d'astemizol (10 mg al dia). També hem rebut 3 notificacions que descriuen episodis de dolor precordial; dos pacients rebien tractament amb dosis terapèutiques de terfenadina (120 mg al dia) i el tercer amb astemizol (10 mg al dia).

No hem rebut notificacions d'efectes cardíacs relacionats amb els altres antihistamínics H₁ d'efecte sedant limitat (cetirizina, ebastina, loratadina).

Conclusions

Astemizol i terfenadina, els dos antihistamínics H₁ amb efecte sedant limitat amb més experiència d'ús, poden produir arítmies cardíques greus. Aquest efecte indesitjable és més probable si s'administren a dosis altes, junt amb inhibidors del seu metabolisme (per exemple eritromicina, ketoconazol) o amb fàrmacs aritmogènics, i també en pacients amb insuficiència hepàtica o amb cardiopatia de base. No se sap si altres antihistamínics anàlegs (cetirizina, ebastina, loratadina) també poden produir aquest efecte. A fi d'identificar els grups de risc i les circumstàncies que afavoreixen aquest tipus de toxicitat, cal notificar les arítmies inesperades en pacients tractats amb antihistamínics H₁, poc sedants.

1. Ahmad SR. *Lancet* 1992;340:542.
Committee on Safety of Medicines. *Current*
2. *Problems* 1992;35:1-2.

Especialitats que contenen terfenadina: Aldira®, Alergist®, Cyater®, Rapidal®, Terfenadina Normon®, Ternadin®, Triludan®.

Especialitats que contenen astemizol: Alermizol®, Astemizole Alonga®, Esmacen® Hismanal®, Histaminos®, Hubermizol®, Laridal®, Paralargin®, Retolen®, Rifedot®, Rimbol®, Romadin®, Simprox®, Urdrim®.

Especialitats que contenen cetirizina: Alerlisin®, Virlix®, Zyrtec®.

Especialitats que contenen ebastina: Ebastel®.

Especialitats que contenen loratadina: Civeran®, Clarityne®, Optimin®, Velodan®.

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, 1.500 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.