

També en aquest número:

Soñodor®: un hipnosedant dispensat sovint sense recepta que pot causar agranulocitosi	pàg. 6
III Reunió de Comitès Ètics d'Investigació Clínica de Catalunya	pàg. 7
Nous indicis: fluoxetina i hepatitis	pàg. 8
Suspensió de la comercialització d'algunes vacunes anticatarrals	pàg. 8

El risc d'hipoglucèmia associat a l'ús d'IECA

Recentment s'ha publicat un estudi que alerta sobre l'augment del risc de patir hipoglucèmia entre els malalts diabètics tractats simultàniament amb un hipoglucemiant (oral o insulina) i un inhibidor de l'enzim conversor de l'angiotensina (IECA).¹

Els IECA s'han considerat una bona opció en malalts hipertensos i diabètics perquè no incrementen la glucèmia, no modifiquen desfavorablement el perfil lipídic i contribueixen a prevenir la nefropatia diabètica.²

Alguns estudis inicials ja van suggerir que els IECA poden augmentar la sensibilitat a la insulina en pacients hipertensos amb diabetis no insulino-dependent (DNID). Fins i tot es van apuntar dos possibles mecanismes dels IECA: una acció directa del fàrmac sobre el receptor de la insulina, o bé una reducció dels nivells de catecolamines circulants (que tendeixen a augmentar la resistència a la insulina).³ Aquest efecte podria predisposar els malalts tractats amb insulina, sulfonilurees o biguanides a patir episodis d'hipoglucèmia.⁴

Diversos investigadors han descrit casos aïllats i sèries limitades de pacients diabètics tractats amb IECA que han patit episodis d'hipoglucèmia.⁵⁻⁷ A partir d'aquests senyals, i per tal de poder quantificar el risc d'hipoglucèmia associat a l'ús d'IECA en usuaris d'insulina o d'antidiabètics orals, es va dur a terme un estudi de casos i controls. S'hi van incloure 94 pacients, tractats amb antidiabètics

orals o insulina durant un any o més, que havien estat ingressats per hipoglucèmia (casos) i 654 diabètics també tractats que no havien patit hipoglucèmia (controls).¹ Després d'ajustar per altres factors (com ara els altres fàrmacs presos, la predisposició de cada pacient a patir episodis d'hipoglucèmia i el nombre d'ingressos anteriors per complicacions de la diabetis), els autors van concloure que els diabètics tractats amb insulina o amb hipoglucemiant orals tenen respectivament 2,8 i 4,1 vegades més probabilitat de patir una crisi d'hipoglucèmia que necessiti ingrés hospitalari si prenen simultàniament un IECA. Cal tenir en compte que els IECAes prescriuen preferentment als malalts amb la funció renal alterada, un factor que per ell mateix ja augmenta el risc d'hipoglucèmia.⁸

El Sistema Espanyol de Farmacovigilància ha reunit 40 notificacions d'episodis d'hipoglucèmia en malalts tractats amb un IECA i insulina o hipoglucemiant orals. Els pacients són d'edat avançada (mediana de 71,5 anys: interval, 28 a 90) i no sembla haver-hi diferències en la distribució per sexes. La majoria de les notificacions (31) procedeixen del País Basc, set de Catalunya, una de Madrid i una de Navarra, i s'han detectat majoritàriament en serveis hospitalaris d'urgències. Quatre malalts van presentar coma hipoglucèmic i es van recuperar sense seqüeles. Té molt d'interès saber quant temps havia transcorregut entre l'administració conjunta dels dos fàrmacs i l'aparició de la hipoglucèmia. Malauradament aquesta informació

només consta en vuit notificacions, en les quals aquest període oscil·lava entre 16 dies i un any.

Els IECA implicats han estat captopril (18 notificacions), enalapril (15), quinapril (2) i una combinació a dosis fixes d'enalapril i hidroclorotiazida (Dabonal Plus®), cilazapril, lisinopril, perindopril i trandolapril (una cadascun). Probablement aquestes xifres reflexen més diferències de consum que diferències de risc entre els IECA. Dinou malalts estaven prenent un hipoglucemiant oral (15 glibenclàmida, un gliclazida, un glibenclàmida i buformina, un glibenclàmida i netformina i un glibenclàmida, metformina i acarbosa). Els altres 21 malalts rebien tractament amb insulina.

En 23 notificacions es va considerar que no hi havia cap altre factor que pogués explicar la hipoglucèmia, a banda de l'efecte dels dos fàrmacs. En dues notificacions es descrivien repeticions de la hipoglucèmia en els mateixos pacients, tractats simultàniament amb l'hipoglucemiant i l'IECA.

Conclusió

La hipoglucèmia és un efecte indesitjat potencialment greu del tractament amb antidiabètics orals o insulina. Si s'hi afegeix un IECA, cal advertir el pacient que la probabilitat d'hipoglucèmia o d'i-

nestabilitat de la glucèmia augmentarà i, sobretot al principi, cal supervisar més estretament les xifres de glucèmia, per tal d'ajustar la dosi d'hipoglucemiant o d'insulina. Les notificacions sobre aquesta possible interacció seran benvingudes, sobretot si hi feu constar la durada del tractament amb l'IECA.

Bibliografia

1. Herings RMC, de Boer A, Stricker BHCh, Leufkens HGM, Porsius A. *Lancet* 1995; 345: 1195-8.
2. Bjorck S, Mulec H, Johnsen SA, Nordén G, Aurell M. *Br Med J* 1992;304:339-43.
3. Ferriere M, Lachkar H, Richard JL, Bringer J, Orsetti A, Mirouze J., *Ann Intern Med* 1995; 102:134-5.
4. Shionoiri H. *Clin Pharmacokinet* 1993;25:20-58.
5. McMurray J, Fraser DM. *Lancet* 1986; 1:1035.
6. Rett K, Wicklmayr M, Dietze GJ. *N Engl J Med* 1988;319:1609.
7. Ayani Almagia I, Muñoz Muñoz MJ, Hernández Macías C, Gutiérrez Herrador G, Rodríguez Sasiain JM. *Rev Clin Esp* 1993; 193:65-6.
8. van Haeften TW. *Lancet* 1995;346:125.

Soñodor®: un hipnosedant dispensat sovint sense recepta que pot causar agranulocitosi

Soñodor® és una especialitat que conté piritildiona (un hipnosedant amb una estructura química similar a la dels barbitúrics) en combinació amb l'antihistamínic difenhidramina.

Un fàrmac obsolet

La informació disponible sobre la farmacologia de la piritildiona és molt escassa. Encara més ho és la referent a la combinació amb difenhidramina. La piritildiona és un depressor del sistema nerviós central en animals d'experimentació que ha estat promogut com a hipnosedant. Se suposa que l'activitat depressora de la piritildiona se sumaria a la que és característica dels antihistamínics com la difenhidramina. En un estudi en individus sans es va determinar que la piritildiona té una semivida biològica de 12 a 17 h després de l'administració d'una dosi única. No obstant això, no coneixem

estudis farmacocinètics o farmacodinàmics després de la seva administració repetida ni estudis en grups especials (gent gran, persones amb hepatopatia o nefropatia, etc.) ni assaigs clínics comparatius amb placebo o amb altres hipnosedants. Tampoc no hi ha estudis sobre tolerància o dependència (bé que el Sistema Espanyol de Farmacovigilància n'ha rebut alguna notificació de dependència).

La piritildiona havia estat comercialitzada a diversos països europeus, però actualment només ho està a Espanya, Bèlgica, Itàlia i Luxemburg. Sembla que també està comercialitzada a alguns països llatinoamericans.

La utilització de Soñodor® al nostre país és un exemple clar que la ciència té poca cosa a veure amb el mercat. Des de 1985 el consum de Soñodor® ha augmentat en unes deu vegades.

L'any 1994 se'n va vendre més d'un milió d'unitats, de les quals només un 8% va ser dispensat després que se'n fes una prescripció a càrrec de la Seguretat Social. Ens consta que es promou la seva dispensació a oficines de farmàcia i que la major part és dispensada sense recepta mèdica, malgrat que es tracta d'un medicament de prescripció obligatòria.

La bibliografia consultada indica que cap als anys quaranta la piritildiona ja va estar implicada en alguns casos d'agranulocitosi.¹⁻³ Posteriorment, a partir dels anys seixanta, el fabricant original (Roche) la va anar retirant del mercat a diversos països o venent-ne la llicència a altres laboratoris. (En aquella època Roche havia desenvolupat i estava comercialitzant les primeres benzodiazepines).

Els casos enregistrats

A través d'un programa de vigilància sistemàtica de l'agranulocitosi i l'anèmia aplàstica realitzat a Barcelona des de 1980, fins a 1995 hem reunit 281 casos d'agranulocitosi. Després de revisar-ne les exposicions a medicaments, hem identificat nou casos associats a l'ús de Soñodor®. Una revisió de la bibliografia disponible ha identificat un altre cas d'una pacient, que va ingressar repetides vegades en un hospital de Madrid amb agranulocitosi i greus lesions purpúriques, i que poc temps abans de tots els episodis havia pres Soñodor® a dosis altes.⁴ Tots els pacients han estat dones d'entre 27 i 78 anys, dues de les quals van tornar a presentar el mateix quadre després de prendre el medicament per segona vegada. El temps transcorregut des de l'inici del tractament fins a l'aparició del quadre (període d'inducció) va ser de més de 40 dies en la majoria dels casos i tots es van recuperar entre 4 i 20 dies després

de la retirada del fàrmac. Aquestes pacients havien pres altres medicaments, al mateix temps que Soñodor®, però cap d'ells és causa coneguda d'agranulocitosi.

Atès que Soñodor® és una combinació a dosis fixes de piritildiona i difenhidramina i per tal de diferenciar quin dels dos fàrmacs s'associa a un risc d'agranulocitosi, també s'ha revisat si hi havia casos prèviament exposats a alguna especialitat amb difenhidramina diferent de Soñodor®. Només n'hi ha tres, tots ells exposats simultàniament a altres fàrmacs coneguts causants d'agranulocitosi.

Conclusió

La piritildiona (present a Soñodor® junt amb difenhidramina) és un hipnosedant que pot produir agranulocitosi. Amb les dades disponibles és difícil quantificar el risc d'aquest efecte indesitjat. Això no obstant, i malgrat que es tracta d'un efecte rar, la gravetat del quadre i la manca d'informació sobre la farmacologia clínica de la piritildiona fan que la seva relació benefici/risc es consideri desfavorable. La detecció d'aquests casos destaca una vegada més el valor de la farmacovigilància per detectar nous senyals que ens ajudin a conèixer millor el perfil de seguretat dels fàrmacs.

Bibliografia

1. Tyson TL. *JAMA* 1949;141: 128-9.
2. Ehrlich ME, Sussman LN. *JAMA* 1949;141:132-3.
3. Covner AH, Halpern SL. *N Engl J Med* 1950; 242:49-52.
4. Calvo Alcántara MJ, Llamas R, Alberola C, Cruz Cruz T, Cruz Martos E, Marfagón N, Herreros de Tejada A. *Farm Clín* 1990; 7:214-8.

III Reunió de Comitès Ètics d'Investigació Clínica de Catalunya

El proper 10 de maig se celebrarà la III Reunió de Comitès Ètics d'Investigació Clínica de Catalunya, organitzada conjuntament per la *Fundació per a la Recerca Biomèdica i la Docència de la Vall d'Hebron* i l'*Institut Català de Farmacologia (ICF)*. L'acte tindrà lloc a la sala

d'actes de *Vall d'Hebron Hospitals* i serà presidit pel Conseller de Sanitat i Seguretat Social, Dr Eduard Rius. Preguem els interessats que telefonin (93-427.46.46) o escriguin a l'ICF per sol·licitar-ne el programa i la butlleta d'inscripció.

Nous indicis: fluoxetina i hepatitis

Ens han notificat alguns casos d'hepatitis i d'augment lleu de les transaminases sèriques en pacients tractats amb fluoxetina. Atès l'elevat consum d'aquest antidepressiu i la creença que els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS), grup al qual pertany la fluoxetina, no són hepatotòxics, ens interessa especialment que notifiqueu qualsevol sospita d'afectació hepàtica as-

sociada a l'ús d'aquest fàrmac o dels altres ISRS (fluvoxamina, paroxetina, sertralina). Si en disposeu, incloeu també informació sobre consum de begudes alcohòliques i, en la mesura del possible, sobre marcadors vírics que ens ajudin a excloure una hepatitis vírica. Amb la vostra col·laboració podrem esbrinar si aquests antidepressius poden ser hepatotòxics.

Suspensió de la comercialització d'algunes vacunes anticatarrals

El passat 12 de març la Comissió Nacional de Farmacovigilància va donar el seu vistiplau a la retirada del mercat d'algunes vacunes anticatarrals. Les especialitats retirades són Aerovacuna Nezel®, Bronco Lizom®, Buccalin Complet®, Bucovacuna® i

Ribomunyl®. El motiu d'aquesta decisió ha estat que, a més de la seva manca d'eficàcia, aquestes vacunes no complien els requisits de qualitat, seguretat i eficàcia exigits per la legislació farmacèutica comunitària que regula els productes immunològics.

Si no teniu targetes a mà

Si no teniu temps per a omplir-les

Si no teniu una bústia a prop...

Ara també podeu notificar per telèfon

També podeu notificar les sospites de reaccions adverses que diagnostiqueu trucant al telèfon (93) 427.46.46. També podeu adreçar-vos-hi si voleu fer qualsevol consulta relacionada amb qüestions de terapèutica.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redacció i coordinació** Montserrat Bosch.

Comitè editorial Antònia Agustí, Josep Maria Arnau, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Xavier Carné, Eduard Diogene, Albert Figueras, Lluïsa Ibáñez, Joan-Ramon Laporte, Antoni Vallano, Xavier Vidal.

ISSN 0214-1922.

© Institut Català de Farmacologia. CSU Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron 119-129, 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, 2.000 ptes; estranger 16 \$.

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



Servei Català
de la Salut



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.