

També en aquest número:

Arítmies ventriculars per terfenadina i altres antihistamínics no sedants
Malalties possiblement produïdes per medicaments

pàg. 14
pàg. 16

El mite de la nifedipina sublingual en el tractament de la crisi hipertensiva

L'ús de la nifedipina per via sublingual en el tractament de les urgències hipertensives ha estat una pràctica molt estesa en els darrers anys. Se li atribuïa una absorció més ràpida que per via oral i un efecte hipotensor més immediat. Darrerament s'han publicat nombrosos estudis que qüestionen aquesta creença i posen en dubte la idoneïtat d'aquest fàrmac per al tractament de la urgència i l'emergència hipertensives.¹

Quan és urgent disminuir la pressió arterial?

Cal distingir dos tipus de crisis hipertensives. Es defineix com a **urgència hipertensiva** una elevació important o sobtada de la pressió arterial que nos'acompanya de complicacions imminents, com lesió orgànica. En aquests casos no cal reduir de manera immediata les xifres de pressió arterial i es pot iniciar un tractament per via oral. En canvi, en l'**emergència hipertensiva** l'increment de la pressió arterial s'acompanya de complicacions cardiovasculars greus, i cal ingressar el pacient en un hospital i reduir ràpidament la pressió arterial. En aquests casos cal un tractament amb nitroglicerina, labetalol o nitroglicerina per via parenteral. Cal evitar una reducció excessivament ràpida o marcada de la pressió arterial, a causa del risc d'isquèmia cerebral o miocàrdica, sobretot en gent gran.²

Farmacocinètica de la nifedipina per via sublingual

No és cert que la nifedipina per via sublingual s'absorbeixi més de pressa i tingui un efecte més immediat que l'administrada per via oral. En un estudi es va demostrar que l'administració de nifedipina per via sublingual dóna lloc a una absorció lenta i escassa, en comparació de l'absorció que s'obté si s'empassa la càpsula.³ Els autors van concloure que l'absorció de la nifedipina sublingual es produïa en realitat al tub digestiu, i no a través de la mucosa oral.³

En un altre estudi es van comparar les dades farmacocinètiques obtingudes després d'administrar 10 mg de nifedipina per diferents vies.⁴ Els resultats van mostrar que les concentracions plasmàtiques més elevades s'aconseguien quan s'administrava la nifedipina per via oral, bé empassant directament la càpsula o bé perforant primer la càpsula i empassant-ne el contingut. En canvi, si després de perforar la càpsula es mantenia el contingut 5 minuts sota la llengua, s'assolien concentracions plasmàtiques inferiors. Els autors van concloure que, contràriament al que es pensava, la via sublingual no era la més adequada si es pretenia assolir ràpidament concentracions plasmàtiques elevades.⁴

Reaccions adverses de la nifedipina en la crisi hipertensiva

Les càpsules d'alliberació ràpida de nifedipina han estat àmpliament utilitzades per via sublingual en diferents situacions clíniques que cursen amb hipertensió greu. S'havia suggerit que tenien l'avantatge de disminuir la pressió arterial de manera proporcional a les xifres prèvies a la seva administració, que el risc d'hipotensió és molt baix i que no calia una vigilància de la pressió arterial. Això no obstant, s'han descrit casos d'hipotensió simptomàtica, accidents vasculars isquèmics, canvis en el segment ST compatibles amb isquèmia miocàrdica i, fins i tot, infart agut de miocardi (alguns pacients no tenien antecedents de cardiopatia isquèmica).⁵ De fet, la nifedipina està especialment contraindicada en cas d'isquèmia miocàrdica, perquè en aquests pacients la caiguda de la pressió arterial i l'augment de la freqüència cardíaca són especialment perjudicials.⁶

Eficàcia no demostrada

El mes d'octubre passat el Comitè Assessor Cardiorrenal de la FDA nord-americana va rebutjar per unanimitat i persegona vegada l'aprovació de la nifedipina per via sublingual per al tractament de les emergències hipertensives, atesa la seva manca d'eficàcia i de seguretat documentades, i va recomanar que s'abandonés aquesta pràctica, perquè no és segura ni eficaç. De fet, no s'han publicat assaigs clínics que l'hagin avaluat. La seva popularitat es podria deure més a l'efecte cosmètic sobre les xifres de pressió que a algun benefici demostrat sobre el pacient. Malauradament, però, les notícies sobre l'aprovació d'una nova indicació per a un medicament s'escampen ràpidament, mentre que les relatives al rebuig d'una indicació

o a la supressió d'una indicació anteriorment aprovada tenen molt menys ressò.¹

Conclusió

En el tractament de la crisi hipertensiva l'ús de nifedipina d'acció ràpida per via sublingual està desaconsellat. A més a més, en la urgència hipertensiva no és necessària ni aconsellable la reducció ràpida de la pressió arterial, la qual ha de ser disminuïda de manera progressiva amb un antihipertensiu per via oral. En cas d'emergència hipertensiva és preferible el tractament amb antihipertensius per via parenteral.

L'administració de nifedipina per via sublingual per al tractament de la urgència hipertensiva no es basa en els resultats d'assaigs clínics en els quals s'hagin valorat variables clínicament rellevants. Amb aquesta pràctica s'han descrit casos d'hipotensió simptomàtica, accidents vasculars cerebrals isquèmics i infart agut de miocardi.

Bibliografia

1. Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P. *J Am Med Assoc* 1996;276:1328-31.
2. Hirschl MM. *Drugs* 1995;50:991-1000.
3. van Harten J, Burggraaf K, Danhof M, van Brummelen P, Breimer DD. *Lancet* 1987;2:1363-4.
4. Love SJ, Yeh J, Kann J et al. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37:209.
5. O'Mallia JJ, Sander GE, Giles TD. *Ann Intern Med* 1987;107:185-6.
6. Messerli FH, Kowey P, Grodzicki T. *Lancet* 1991;338:881.

Especialitats que contenen nifedipina: Adalat®, Cordilan®, Dilcor®, Nifedipino Juste®, Nifedipino Ratiopharm®.

Arítmies ventriculars per terfenadina i altres antihistamítics no sedants

El mes de gener passat la Food and Drug Administration (FDA) nord-americana va anunciar la retirada del mercat de la terfenadina, un antihistamínic H₁, a causa del risc associat

d'arítmies cardíques greus i perquè actualment es disposa de la fexofenadina, un metabòlit de la primera que sembla estar desprovist de toxicitat cardíaca.¹⁻³

Fa cinc anys informàvem que l'astemizol i la terfenadina allarguen l'interval QT i d'aquesta manera poden predisposar a patir arítmies cardíques greus —*torsades de pointes* i altres arítmies ventriculars— (vegeu *Butll Groc* 1992;5:17-8). Els pacients amb més risc de patir-les són els que n'utilitzen dosis superiors a les recomanades, els que ja presentaven un allargament de l'interval QT o insuficiència hepàtica i els que prenen simultàniament inhibidors de la seva metabolització, com eritromicina, claritromicina, troleandomicina, ketoconazol, itraconazol, fluconazol o suc de pomelo (que és un potent inhibidor de la metabolització de fàrmacs). Els antipsicòtics —sobretot la tioridazina—, els antidepressius tricíclics (que també poden allargar l'interval QT) i els diürètics (perquè la hipopotassèmia pot afavorir la cardiotoxicitat) també n'augmentarien el risc. Malgrat això, inicialment es va considerar que «els beneficis superen els riscos». ¹⁻³

Fa uns mesos als Estats Units es va autoritzar la comercialització de la fexofenadina, un metabòlit actiu de la terfenadina, per al tractament de la rinitis al·lèrgica estacional. Segons el laboratori fabricant, la fexofenadina no allarga l'interval QT ni quan se l'administra juntament amb ketoconazol o eritromicina. ^{1,4} La fexofenadina s'ha mostrat més eficaç que el placebo en la millora dels símptomes al·lèrgics, però no hi ha estudis que comparin la seva eficàcia amb la d'altres antihistamínics. ^{4,5}

Al Regne Unit, on també s'ha comercialitzat la fexofenadina, l'Agència Reguladora del Medicament (MCA) ha decidit no retirar la terfenadina del mercat, però l'ha tornat a incloure entre els medicaments de prescripció obligatòria, per tal de restringir-ne l'ús i assegurar que es prescriu amb les esmentades precaucions de seguretat. ⁶⁻⁹ A altres països, com França, Grècia i Luxemburg, la terfenadina també ha estat retirada. ^{9,10} De moment a Espanya no s'ha emprat cap acció reguladora sobre la prescripció de terfenadina ni d'altres antihistamínics H₁.

Pel que fa a la **cetirizina**, la **loratadina** i l'**ebastina**, algunes dades suggereixen que no tindrien la toxicitat cardíaca de la terfenadina. ⁸ Això no obstant, una anàlisi de les notificacions de reaccions adverses reunides a la base de dades

del Programa Internacional de Farmacovigil·lanceia de l'OMS indica que no es pot descartar que els antihistamínics no sedants tinguin toxicitat cardíaca. ^{10,11}

Conclusió

La terfenadina, l'astemizol i potser altres antihistamínics H₁ «no sedants» poden allargar l'interval QT i així predisposar a patir arítmies ventriculars greus (sobretot *torsades de pointes*). Aquest risc ha originat diverses accions reguladores, entre elles la retirada del mercat de la terfenadina als Estats Units i a altres països europeus. A Espanya no s'ha emprat cap acció reguladora. No es pot descartar que altres antihistamínics H₁ no sedants, com cetirizina, loratadina i ebastina, s'associïn a aquest risc. En conseqüència, en pacients que ja presenten un interval QT llarg, hepatòpates, gent gran i els tractats simultàniament amb altres fàrmacs inhibidors de la metabolització és preferible evitar-ne l'ús, en favor d'un antihistamínic H₁ sedant, un corticoide tòpic o altres alternatives terapèutiques, segons el problema.

Bibliografia

1. Organització Mundial de la Salut, DRS Information Exchange Service. *Alert* nº 54.16 de gener de 1997.
2. Anònim. *Scrip* 1997;2199:17.
3. Nightingale SL. *J Am Med Assoc* 1997; 277:370.
4. Anònim. *Med Lett Drugs Ther* 1996;38:95-6.
5. Barnett AA. *Lancet* 1996;348:395.
6. Josefson D. *Br Med J* 1997;314:248.
7. Anònim. *Scrip* 1997;2210:17.
8. Parikh A, Scadding GK. *Br Med J* 1997; 314:1392-5.
9. Wise J. *Br Med J* 1997;314:1299.
10. Clark S. *Lancet* 1997;349:1268.
11. Lindquist M, Edwards IR. *Lancet* 1997; 349:1322.

Especialitats que contenen terfenadina: Alergist®, Cyater®, Rapidal®, Terfenadina Normon®, Ternadin®, Triludan®.
 Especialitats que contenen astemizol: Alermizol®, Astemizol Ratiopharm®, Astemizole Alonga®, Esmacen®, Hismanal®, Histaminos®, Hubermizol®, Laridal®, Paralergin®, Retolen®, Rifedot®, Rimbol®, Romadin®, Simprox®, Urdrim®.
 Especialitats que contenen loratadina: Civeran®, Clarityne®, Optimin®, Velodan®, Viatine®.
 Especialitats que contenen cetirizina: Alerlisin®, Virlix®, Voltric®, Zyrtec®.
 Especialitats que contenen ebastina: Bromselon®, Ebastel®.

Malalties possiblement produïdes per medicaments

Els fàrmacs poden ser causa de malalties molt diverses o contribuir a la seva producció. Sovint, una anamnesi farmacològica acurada pot identificar la causa d'un quadre clínic que, d'altra manera, podria ser qualificat d'idiopàtic.

Gairebé totes les malalties poden ser produïdes per medicaments. Tot seguit n'indiquem algunes d'especial interès, bé perquè amb certa freqüència poden ser produïdes per fàrmacs, o bé perquè es tracta de quadres greus.

articulars:	artritis, artràlgia, miàlgia, destrucció de cartílag articular, tendinitis
endocrines/ sexuals:	ginecomàstia, augment de pes, esterilitat, impotència, disminució de la libido
neurològiques:	parkinsonisme, distonies agudes, acatísia, quadres d'inestabilitat, convulsions, meningitis asèptica
psiquiàtriques:	ansietat, alteracions de la son, depressió, quadres psicòtics
hepàtiques:	hepatitis no vírica, cirrosi, tumors
cardiovasculars:	malaltia tromboembòlica venosa, infart de miocardi, arítmies, aparició o agreujament d'una insuficiència cardíaca
renals:	insuficiència renal
digestives:	hemorràgia digestiva, perforació gàstrica o intestinal, pancreatitis
respiratòries:	crisi d'asma
generals:	mort sobtada
hematològiques:	agranulocitosi, trombopènia, anèmia aplàstica, altres anèmies
dermatològiques:	eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necròlisi epidèrmica tòxica, vasculitis

La notificació de sospites d'aquest tipus d'efectes indesitjats a medicaments, tot i que no

estiguin descrits prèviament, pot contribuir a augmentar-ne el coneixement.

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

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

ISSN 0214-1930

© Institut Català de Farmacologia. CSU Vall d'Hebron, P 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 promou un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a **Butlletí Groc** no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense permís escrit.

Subscripcions. Espanya, 2.100 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



Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo al Institut Català de Farmacologia.