

## També en aquest número:

Hipersensibilitat als antibiòtics  $\beta$ -lactàmics  
Retirada de la grepafloxacina  
Novetats de la Targeta Groga

pàg. 18  
pàg. 19  
pàg. 20

## Tractament de la psicosi induïda per antiparkinsonians

Prop d'un 20% dels pacients amb malaltia de Parkinson tractats amb levodopa o amb altres antiparkinsonians presenten complicacions psiquiàtriques com malsons, al·lucinacions i il·lusions paranoïdes.<sup>1</sup> Els pacients d'edat avançada o amb disfunció cognitiva prèvia en tenen més risc. La presència d'aquests símptomes disminueix la mobilitat i augmenta la mortalitat. Aquestes complicacions serien degudes a l'estimulació de receptors dopaminèrgics del sistema mesolímbic i mesocortical.<sup>2,3</sup>

L'avaluació dels efectes adversos neuropsiquiàtrics induïts per fàrmacs és difícil, a causa de la complexitat de la presentació clínica. Generalment es tracta de pacients amb múltiples patologies, com arítmies, insuficiència cardíaca, insuficiència respiratòria, desequilibris hidroelectrolítics (sovint conseqüència d'infeccions) o endocrinopaties, que poden ser també causa de confusió i de psicosi orgànica. En els pacients amb malaltia de Parkinson i psicosi, cal provar de modificar el tractament amb antiparkinsonians. No obstant, la reducció dels fàrmacs dopaminèrgics i el tractament amb neurolèptics clàssics milloren la psicosi, però empitjoren el parkinsonisme. Els antipsicòtics atípics, amb pocs efectes extrapiramidals, obren la possibilitat de tractar les psicosis sense afectar

la funció motora. En diversos estudis oberts s'havia observat que en aquests pacients l'administració de dosis baixes de **clozapina** (6,25-75 mg al dia) millora els símptomes psicòtics sense deteriorar la funció motora.<sup>4,5</sup>

Els resultats de dos recents assaigs clínics controlats amb placebo, en pacients amb malaltia de Parkinson i psicosi induïda per fàrmacs,<sup>6,7</sup> indiquen que el tractament amb clozapina (6,25 a 50 mg al dia) millora els símptomes psicòtics i el tremolor, sense que empitjori el parkinsonisme.

En estudis oberts, la **risperidona** i l'**olanzapina** han donat resultats contradictoris i, en alguns casos, han empitjorat el parkinsonisme. Les dades sobre la **quetiapina** són molt escasses. Algunes observacions amb **ondansetron** o amb teràpia **electroconvulsiva** suggereixen que podrien ser beneficiosos en alguns pacients.<sup>8</sup>

La clozapina pot produir somnolència, hipotensió ortostàtica i agranulocitosi. Aquesta darrera té una incidència alta, de 0,6% a 1,2%. La majoria dels casos es produeixen durant els primers tres mesos de tractament. Per aquest motiu, la Comissió Nacional de Farmacovigilància va recomanar la pràctica de recomptes hemàtics cada setmana

#### Programa de seguiment dels malalts tractats amb clozapina.

- Mentre no canviïn les recomanacions, cal incloure-hi tots els malalts que segueixin tractament amb clozapina.
- Promou la detecció precoç d'efectes indesitjats a clozapina (sobretot del més greu, l'agranulocitosi).
- Consisteix en la vigilància del recompte i fórmula leucocitària:
  - abans de començar el tractament,
  - setmanalment durant les primeres 18 setmanes, i
  - mensualment mentre el malalt prengui el tractament.
- El farmacèutic només podrà dispensar clozapina quan en la cartilla de seguiment que té el pacient hi hagi les dades corresponents a les analítiques actualitzades.
- Per a qualsevol dubte sobre seguretat de la clozapina, podeu posar-vos en contacte amb la Fundació Institut Català de Farmacologia (tel. 93-427.46.46).
- Si necessiteu fulls de recollida de dades podeu obtenir-los:
  - a la vostra Regió Sanitària del Servei Català de la Salut,
  - a la Divisió d'Atenció Farmacèutica i Prestacions Complementàries.

durant les primeres 18 setmanes de tractament, i després cada mes mentre el pacient prengui el tractament (vegeu el quadre).

una elevada morbiditat amb símptomes greus, similars als de la síndrome neurolèptica maligna.

### Recomanacions

Quan un pacient tractat amb levodopa o amb altres fàrmacs antiparkinsonians presenta un quadre psicòtic amb al·lucinacions, cal descartar que la causa en sigui una malaltia sistèmica (cardíaca, respiratòria, infecciosa o metabòlica). Per obtenir una resposta clínica òptima, és recomanable retirar els anticolinèrgics, l'amantadina i la selegilina, i reduir la dosi dels agonistes dopaminèrgics i de levodopa a la mínima necessària. Si les al·lucinacions són lleus i rares, pot haver-n'hi prou amb una vigilància estreta del pacient, si aquesta és possible. En cas d'al·lucinacions més greus o de psicosi, està indicat administrar un antipsicòtic atípic, com la clozapina a dosis baixes. Atès el risc d'agranulocitosi associat al seu ús, que pot ser greu si no es detecta precoçment, cal fer un recompte de leucòcits cada setmana durant les primeres 18 setmanes de tractament amb clozapina i després cada mes. En general, no s'aconsella retirar temporalment la levodopa, perquè això pot donar lloc a

### Bibliografia

1. Lieberman A. *Neurology* 1998; 50(suppl 6): 33-8.
2. Lang AE, Lozano AM. *N Engl J Med* 1998; 339: 1130-43.
3. Wolters EC. *Neurology* 1999; 52(suppl 3): 10-3.
4. Rabey JM, Treves TA, Neufeld MY, Orlov E, Korczyn AD. *Neurology* 1995; 45: 432-4.
5. Ruggieri S, De Pandis MF, Bonamartini A, Vacca L, Stocchi F. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20: 204-9.
6. The Parkinson Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 757-63.
7. The French Clozapine Parkinson Study Group. *Lancet* 1999; 353: 2041-2.
8. Wolters EC. *Neurology* 1999; 52(suppl 3): 10-3.

## Hipersensibilitat als antibiòtics $\beta$ -lactàmics

Les penicil·lines es consideren de primera elecció per a moltes infeccions en atenció primària. En general, tenen pocs efectes adversos. Els potencialment més greus són les reaccions d'hipersensi-

bilitat, la forma més greu de les quals és l'anafilàxia aguda. La incidència de l'anafilàxia per penicil·lina és molt variable segons els estudis. En pacients que rebien penicil·lina benzatina per a profilaxi de

febre reumàtica durant 6 a 24 mesos, s'hi va enregistrar una incidència de 0,2%.<sup>1</sup> En una sèrie de pacients tractats amb diverses penicil·lines s'hi va trobar una incidència també de 0,2%.<sup>2</sup> En un estudi en malalts hospitalitzats a Suïssa s'hi va enregistrar una incidència de 0,014%.<sup>3</sup> És possible que el risc d'anafilàxia depengui de la via d'administració (més amb la parenteral) i de la penicil·lina administrada; la baixa incidència notificada d'anafilàxia per aminopenicil·lines (ampicil·lina, amoxicil·lina) planteja la possibilitat que aquestes s'associïn a un risc més baix que el de les altres penicil·lines.<sup>4</sup>

L'estructura química de les penicil·lines és molt semblant a la de les cefalosporines, perquè comparteixen l'anell  $\beta$ -lactàmic. Per això clàssicament s'ha dit que, en pacients al·lèrgics a una penicil·lina, les cefalosporines hi estan contraindicades. No obstant, diversos estudis han indicat que la incidència d'hipersensibilitat encreuada és només d'entre 5 i 10%.<sup>5</sup>

D'altra banda, és comú que un pacient digui que és al·lèrgic a la penicil·lina, però la història clínica no permeti aclarir la naturalesa de l'antecedent d'al·lèrgia. També són comuns l'antecedent d'al·lèrgia «als antibiòtics», i altres episodis difícils d'interpretar. Tot plegat ha pogut contribuir a crear la sensació que, en pacients amb història d'al·lèrgia a una penicil·lina, les cefalosporines podrien ser-hi una bona alternativa terapèutica.<sup>6</sup>

Però aquesta sensació pot tenir conseqüències greus, com ho suggereix el que es descrivia en un comentari recent.<sup>6</sup> Entre 1992 i 1995, al Regne Unit es van identificar 68 reaccions anafilàctiques mortals. Dotze (18%) es van atribuir a antibiòtics. D'aquests 12 casos, sis van ser consecutius a l'administració de la primera dosi d'una tanda de

tractament amb una cefalosporina. En quatre d'aquests sis casos, el pacient era al·lèrgic conegut a una penicil·lina.

La prescripció deliberada de cefalosporines a pacients al·lèrgics a la penicil·lina pot haver estat deguda a la publicació d'articles o recomanacions en els quals es deia que el risc d'hipersensibilitat encreuada entre penicil·lines i cefalosporines és «només de 5 a 15%». Aquestes xifres són encara més difícils d'interpretar si es té en compte que només un 10% dels pacients amb «antecedent» d'al·lèrgia a la penicil·lina tornen a reaccionar a la mateixa penicil·lina quan se'ls torna a donar en condicions controlades.<sup>7</sup>

Cal recordar que, per a una reacció potencialment mortal, aquesta taxa és inacceptablement alta. Per tant, en cas de sospita d'al·lèrgia a les penicil·lines, per a la majoria de les indicacions vistes a l'atenció primària cal continuar preferint els antibiòtics macròlids com a alternativa.

## Bibliografia

1. International Rheumatic Fever Study Group. *Lancet* 1991; 331: 1308-10.
2. Goldstein RA, Patterson R. *Ann Intern Med* 1984; 100: 302-3.
3. Hoigné RV, Braunschweig S, Zehnder D, Kuenzi U-P, Hess T, Leuenberger P. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 53: 81-2.
4. Anònim. *WHO ADR Newslett* 1996; 4: 2
5. Kishiyama JL, Adelman DC. *Drug Saf* 1994; 10: 318-27.
6. Pumphrey R, Davis S. *Lancet* 1999; 353: 1157-8.
7. Rudolph AH, Price EV. *JAMA* 1973; 223: 499-501.

## Retirada de la grepafloxacina

El 27 d'octubre passat l'Agència Espanyola del Medicament va anunciar la retirada del mercat de les especialitats que contenen grepafloxacina (Grepax®, Varax®), a petició del laboratori fabricant. El motiu de la decisió va ser la detecció de sospites de reaccions adverses cardiovasculars,

ocasionalment greus, en pacients tractats amb aquest fàrmac, i perquè es disposa d'alternatives en les indicacions autoritzades. En la mateixa nota, es recomana que els pacients tractats amb grepafloxacina es posin en contacte amb el seu metge.

# Novetats de la Targeta Groga

## Un cas notificat: Síncope per tamsulosina

Recentment hem rebut una notificació referent a un pacient de 82 anys a qui es va prescriure tamsulosina per un adenoma de pròstata. Feia 5 anys que rebia tractament amb al·lopurinol per una gota, àcid acetilsalicílic i nitroglicerina en pegat transdèrmic per cardiopatia isquèmica, a més de ciclosporina per una psoriasi. Una hora i mitja després de la primera dosi de 0,4 mg de tamsulosina, va presentar visió borrosa i sensació de defalliment sense dolor precordial. Tot seguit va patir una pèrdua de consciència de la qual es va recuperar en pocs segons i sense dèficit neurològic. No hi va haver convulsions ni incontinència d'esfínters. Les xifres de pressió arterial eren de 80 mm Hg de sistòlica i 40 mm Hg de diastòlica. Després d'aquest episodi es va suspendre la tamsulosina.

La tamsulosina és un bloquejador  $\alpha_1$  adrenèrgic que s'utilitza per al tractament simptomàtic de l'obstrucció urinària causada per la hiperplàsia benigna de pròstata. Els bloquejadors  $\alpha_1$  adrenèrgics relaxen el múscul llis del teixit prostàtic i del coll de la bufeta urinària, i disminueixen la resistència al flux urinari, però també relaxen el múscul llis vascular i produeixen hipotensió. S'ha suggerit que la tamsulosina seria més selectiva sobre els receptors  $\alpha_{1A}$ , de localització predominantment pros-

tàtica. Això no obstant, no s'ha demostrat que aquesta suposada selectivitat s'associï a una menor incidència d'efectes indesitjats cardiovasculars i, per tant, suposi un avantatge respecte als altres fàrmacs del grup com l'alfuzosina, la terazosina o la doxazosina.<sup>1</sup>

Entre els efectes adversos cardiovasculars que poden produir els bloquejadors  $\alpha_1$  adrenèrgics, destaca la hipotensió ortostàtica, que pot ser clínicament important i provocar síncope. També s'ha descrit ejaculació retrògrada i rinitis.<sup>2</sup>

Fins ara hem rebut 10 notificacions de sospita de reaccions adverses a tamsulosina, entre les quals hi ha dos casos de síncope. També n'hem rebut 27 sobre doxazosina (inclouen tres casos de mareig i dos d'hipotensió), 13 notificacions referents a alfuzosina (inclouen dos casos de mareig, tres d'hipotensió i un de síncope), i sis a terazosina (inclouen dos casos de mareig, un d'hipotensió i un de síncope). El SEFV ha rebut 39 notificacions de sospita de reaccions adverses a tamsulosina, quatre de les quals són de mareig, una d'hipotensió i quatre de síncope.

## Bibliografia

1. Anònim. *MeRec Bull* 1998; 9: 1-4.
2. Anònim. *Med Lett Drugs Ther* 1997; 39: 1011.

## Rectificació

En el número 3 del Butlletí Groc, pàg. 10, al segon paràgraf de l'apartat **Interaccions per inhibició de la metabolització**, ha de dir:

Administrats, per exemple, junt amb antihistamínics  $H_1$  com l'**astemizol** o la **terfenadina**, i probablement l'ebastina i altres antihistamínics  $H_1$ , poden afavorir que aquests donin lloc a arítmies greus, fins i tot mortals, com a conseqüència d'un augment de la seva concentració.<sup>8,9</sup> ... El **suc de pomelo** inhibeix el CYP3A4 i la seva presa pot provocar diversos problemes en pacients tractats amb molts fàrmacs, com per exemple **bloquejadors dels canals de calci**, excepte amlodipina i diltiazem (hipotensió), **ciclosporina** (toxicitat renal), antihistamínics  $H_1$  com **astemizol** o **terfenadina** (*torsades de pointes*) o antiretrovirals inhibidors de la proteasa com **ritonavir**, **indinavir** i **saquinavir** (augment dels seus efectes adversos).

A la taula 1 (pàg. 11) cal afegir la terfenadina a la llista de substrats de l'enzim CYP3A4.

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

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

ISSN 0214-1922

© Institut Català de Farmacologia. CSU Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 427 46 46. La Fundació 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, 2.500 ptes. (15,02 €); estranger 18 \$.

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