

Visiteu el web de la Fundació Institut Català de Farmacologia

<http://www.icf.uab.es>

On podeu obtenir números anteriors del **Butlletí Groc** i notificar reaccions adverses

També en aquest número:

Interacció entre miconazol tòpic i anticoagulants orals

pàg. 20

Dislipèmies per fàrmacs

A banda dels hipolipemians, diversos fàrmacs poden afectar el perfil lipídic, en un sentit beneficiós o bé perjudicial, i, en conseqüència, poden disminuir o incrementar el risc cardiovascular. En aquest article es revisen els efectes d'alguns fàrmacs sobre les concentracions de lípids en sang i les implicacions clíniques que se'n poden derivar.

Els diürètics, bloquejadors β -adrenèrgics, progestàgens, contraceptius orals amb progestàgens de segona generació, danazol, immunosupressors, inhibidors de la proteasa i antiepilèptics inductors enzimàtics afecten de manera adversa el perfil lipídic (vegeu la taula 1). En canvi, els bloquejadors α -adrenèrgics, els estrògens, els contraceptius orals amb progestàgens de tercera generació, els moduladors dels receptors estrogènics (tamoxifèn, raloxifè) i l'àcid valproic el modifiquen de manera favorable. Alguns fàrmacs, com la isotretinoïna, l'acitretina i els antipsicòtics incrementen els nivells de triglicèrids.¹

La hiperlipidèmia és un dels efectes adversos descrits dels **diürètics tiazídics**; augmenten el colesterol total, les LDL i els triglicèrids.² No

obstant, aquests efectes es van observar en estudis a curt termini i amb dosis molt més altes que les emprades actualment. Posteriorment s'ha vist que aquests increments són transitoris, i que amb les dosis baixes actualment recomanades (per ex., amb l'equivalent de 12,5 a 25 mg al dia d'hidroclorotiazida) la seva incidència és menor.³⁻⁴ A més, malgrat aquests efectes sobre el perfil lipídic, els diürètics tiazídics i els **bloquejadors β -adrenèrgics** redueixen la morbiditat cardiovascular; en pacients amb dislipèmia aquests fàrmacs no hi estan contraindicats.³ D'altra banda, tot i que els **bloquejadors α -adrenèrgics** tenen un efecte beneficiós sobre el perfil lipídic, no s'ha demostrat en assaigs clínics que redueixin la morbiditat cardiovascular.

Els efectes del **tractament hormonal substitutiu (THS)** (amb estrogen més progestagen) sobre els lípids són similars als observats amb **estrògens** sols; redueixen el colesterol total i les LDL. Tot i que alguns estudis observacionals havien suggerit que el THS podia ser eficaç en la prevenció secundària de la cardiopatia isquèmica en dones postmenopàusiques, un assaig clínic posterior ha mostrat que no redueix la incidència de cardiopatia isquèmi-

Taula 1. Fàrmacs no hipolipemiants que afecten el perfil lipídic.^a

Fàrmacs cardiovasculars

Diürètics tiazídics i de nansa ^a	↑ colesterol total, LDL i triglicèrids
Bloquejadors β-adrenèrgics ^a	↓ HDL, ↑ triglicèrids
Bloquejadors α-adrenèrgics	↓ colesterol total, LDL i triglicèrids; ↑ HDL

Hormones

Estrògens sols	↓ colesterol total i LDL; HDL i triglicèrids
Progestàgens sols	↑ LDL, ↓ HDL, ↓ triglicèrids
Tractament hormonal substitutiu	↓ colesterol total i LDL
Contraceptius orals	
progestàgens 2 ^a gen.	↑ LDL, ↓ HDL, ↑ triglicèrids
progestàgens 3 ^a gen.	↓ LDL, ↑ HDL, ↑ triglicèrids
Tamoxifèn	↓ colesterol total, ↓ LDL, ↑ triglicèrids
Raloxifè	↓ colesterol total, ↓ LDL
Danazol	↑ LDL, ↓ HDL

Retinoides

Isotretinoïna	↑ colesterol total, LDL i triglicèrids
Acitretina	↑ triglicèrids

Immunosupressors

Ciclosporina, azatioprina, siròlim	↑ colesterol total, LDL, HDL i triglicèrids
------------------------------------	---

Inhibidors de la proteasa

Amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir	↑ colesterol total, ↑ triglicèrids
--	------------------------------------

Antipsicòtics (clozapina)

↑ triglicèrids

Antiepilèptics

Carbamazepina, fenobarbital, fenitoïna	↑ colesterol total
Àcid valproic	↓ colesterol total

^a Redueixen la morbiditat cardiovascular en el tractament de la hipertensió arterial.

ca en dones postmenopàusiques amb malaltia coronària;⁵ a més, el THS es va associar amb un increment del risc d'esdeveniments tromboembòlics venosos.⁶ Per tant, amb les dades disponibles i malgrat els efectes favorables sobre el perfil lipídic, el THS no es recomana en dones postmenopàusiques amb malaltia coronària a fi de prevenir-la. Tampoc no s'ha demostrat que el THS redueixi el risc cardiovascular en prevenció primària.

Els **progestàgens** modifiquen de manera desfavorable el perfil lipídic; donen lloc a un augment de les LDL i a una disminució de les HDL. Els seus efectes sobre el perfil lipídic depenen de l'efecte androgènic del progestagen; els progestàgens més androgènics, com el levonorgestrel, tenen més efectes que els menys androgènics com el desogestrel i el gestodè. Així, els contraceptius orals que contenen progestàgens de **segona generació** (levonorgestrel, linestrenol i noretisterona) tenen els efectes més desfavorables; les propietats androgèniques i antiestrogèniques del levonorgestrel donen lloc als efectes més pronunciats. Els progestàgens de **tercera generació** (desogestrel i gestodè) gairebé no modifiquen el perfil lipídic; per

aquest motiu s'havia suggerit que es podrien associar a un risc menor de cardiopatia isquèmica i d'ictus.⁷ No obstant, els nombrosos estudis realitzats no indiquen que aquest efecte es tradueixi en un risc de cardiopatia isquèmica menor que el dels altres. A més, els contraceptius amb progestàgens de tercera generació s'han associat al doble de risc de trombosi venosa, en comparació dels de segona generació.⁸ D'altra banda, el contraceptiu més prescrit a càrrec del sistema públic conté acetat de ciproterona, el qual s'ha associat en alguns estudis a un augment del risc de trombosi venosa superior al dels progestàgens de tercera generació.⁹⁻¹⁰

El **tamoxifèn** i el **raloxifè** redueixen el colesterol total i les LDL. Aquest efecte s'atribueix a la seva activitat estrogènica. Tot i que alguns estudis han suggerit que el tamoxifèn, com a adjuvant en el càncer de mama, s'associa a una reducció de la mortalitat cardiovascular, un estudi recent en prevenció del càncer de mama ha mostrat que no té efecte sobre el risc de cardiopatia isquèmica en dones sanes ni amb cardiopatia isquèmica.¹¹ S'estan investigant els efectes del raloxifè sobre la incidència d'esdeveniments cardiovasculars.¹²

Els retinoides sintètics, com la **isotretinoïna** i l'**acitretina**, emprats per al tractament de casos greus i refractaris d'acne i de psoriasi, respectivament, augmenten els triglicèrids. Abans de començar el tractament amb aquests fàrmacs cal determinar el perfil lipídic, i repetir-lo unes setmanes després. Ambdós estan contraindicats en cas d'hipertrigliceridèmia.

Els pacients trasplantats tenen una elevada morbimortalitat, a causa de diversos factors de risc com la hipertensió o la dislipèmia; aquesta darrera pot ser induïda pels immunosupressors. Diversos **immunosupressors** produeixen un augment del colesterol, les LDL, les HDL i els triglicèrids, la magnitud del qual depèn de la combinació de fàrmacs i del sexe del pacient. Així, les combinacions amb **ciclosporina** n'augmenten més les xifres, mentre que les d'azatioprina i prednisona les incrementen menys; en les dones aquests efectes són més intensos. La ciclosporina a dosis baixes emprada en la psoriasi no afecta el perfil lipídic. El **tacrolim** no altera les xifres de colesterol total ni d'LDL, i augmenta menys els triglicèrids que la ciclosporina; els efectes sobre les HDL són similars. El **micofenolat mofetil** no afecta de manera desfavorable el perfil lipídic. No obstant, el **siròlim** sembla tenir un efecte més intens sobre el colesterol i els triglicèrids que la ciclosporina. El tractament amb pravastatina després d'un trasplantament cardíac ha mostrat efectes beneficiosos sobre els lípids i sobre la supervivència al cap d'un any. En pacients trasplantats amb diversos factors de risc s'ha de considerar l'ús d'un hipolipemiant. No obstant, l'ús concomitant de ciclosporina i una estatina o un fibrat augmenta el risc de miopatia i rabdomiòlisi, perquè la ciclosporina inhibeix el CYP3A4. Atès que la pravastatina no és metabolitzada per aquest enzim i és més hidrofílica, pot ser una opció quan cal un tractament hipolipemiant.

La dislipèmia és una complicació freqüent del tractament antiretroviral de la infecció pel HIV i la sida, sobretot amb **inhibidors de la proteasa**. El ritonavir augmenta més les xifres de colesterol i de triglicèrids, mentre que l'indinavir i el nelfinavir les alteren menys. S'han descrit casos d'hipertrigliceridèmia extrema i pancreatitis associats a l'ús d'inhibidors de la proteasa. Tot i que s'han publicat casos aïllats de cardiopatia isquèmica en pacients tractats amb inhibidors de la proteasa, no se sap si les alteracions lipídiques augmenten el risc cardiovascular. El seu tractament és complex. En alguns casos, es pot substituir l'inhibidor de la proteasa de la pauta combinada per un antiretroviral d'un altre grup. Quan no hi ha una alternativa disponible, cal valorar la relació benefici/risc en cada pacient i considerar el risc d'interaccions. Es recomana vigilar les concentracions de colesterol a l'inici i durant el tractament i, en

alguns casos, es pot considerar l'ús de fàrmacs hipolipemiants.¹³

Conclusió

Diversos fàrmacs poden afectar el perfil lipídic en quantia variable. En pacients amb dislipèmia cal descartar el tractament amb algun d'aquests fàrmacs. No obstant, l'efecte global sobre la morbiditat i la mortalitat cardiovascular no només depèn dels canvis sobre les xifres de colesterol, sinó també d'altres efectes farmacològics i de la presència d'altres factors de risc. Els antihipertensius en són un exemple clar. Quan cal un tractament a llarg termini amb algun d'aquests fàrmacs, cal valorar-ne la relació benefici/risc, i si es produeixen alteracions dels lípids, poden servir d'orientació les recomanacions per al tractament de la dislipèmia a la població general. Si el fàrmac inductor de dislipèmia és prescrit només durant un període curt de temps, no es recomana administrar un hipolipemiant. En casos d'hipercolesterolèmia o hipertrigliceridèmia extremes, l'administració d'un d'aquests fàrmacs pot estar contraindicada.

Bibliografia

1. Mantel-Teeuwisse AK, Kloosterman JME, Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, Porsius AJ, de Boer A. *Drug Safety* 2001; 24: 443-56.
2. Kasiske BL, MaJZ, Kalil RSN, et al. *Ann Intern Med* 1995; 122: 133-41.
3. Anònim. *Butll Inf Ter SCS* 1998; 10: 49-51.
4. Lakshman MR, Reda DJ, Materson BJ, et al. *Arch Intern Med* 1999; 159: 551-8.
5. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
6. Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. *Ann Intern Med* 2000; 132: 689-96.
7. Anònim. *Butll Groc* 1995; 8: 13-6.
8. Payne D, Algra A, Grobbee DE. *BMJ* 2001; 323: 131-4.
9. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1995; 346: 1575-82.
10. Parkin L, Skegg DCG, Wilson M, Herbison GP, Paul C. *Lancet* 2000; 355: 2133-4.
11. Reis SE, Costantino JP, Wickerham DL, Tan-Chiu E, Wang J, Kavanah M. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 16-21.
12. Anònim. *Scrip* 2001; 2629: 22.
13. Dubé MP, Sprecher D, Henry WK, et al. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1216-24.

Interacció entre miconazol tòpic i anticoagulants orals

El miconazol (Daktarin®, Medefungin®) és un antifúngic imidazòlic que es comercialitza en diverses formes, entre elles una crema vaginal que pot ser dispensada sense recepta.

Els antimicòtics d'estructura imidazòlica (ketconazol, itraconazol, miconazol, etc.) exerceixen la seva acció antifúngica per inhibició del citocrom P-450 dels fongs sensibles; també inhibeixen el citocrom P-450 humà;¹ ketoconazol, miconazol i itraconazol inhibeixen el CYP3A4, i fluconazol i miconazol el CYP2C9.²

L'administració simultània d'algun d'aquests fàrmacs amb la d'un dels antimicòtics esmentats que inhibeixi el citocrom responsable de la seva metabolització pot seguir-se d'exageració de la magnitud de l'efecte o de toxicitat (vegeu *Butll Groc* 2000; 12: 9-11).¹

Fàrmacs metabolitzats

Pel CYP3A4	Pel CYP2C9
Amiodarona	AINE
Lovastatina	Amitriptilina
Simvastatina	Fluoxetina
Nifedipina	Torasemida
Felodipina	Fenitoïna
Alprazolam	Tolbutamida
Midazolam	Losartan
Triazolam	Acenocumarol
Astemizol	Warfarina
Ebastina	
Cisaprida	
Inhibidors de la proteasa	
Tamoxifèn	
Ciclosporina	
Tacròlim	
Vincristina	
Rifabutina	

Ja fa temps que es va observar que el miconazol administrat per via sistèmica pot potenciar l'efecte dels anticoagulants orals.¹⁻⁴ Recentment s'han notificat⁵ i publicat diversos casos de potenciació de l'efecte de warfarina⁶ o acenocumarol⁷ (increment del valor de la INR) en dones que havien usat miconazol en aplicació vaginal durant períodes curts.

Cal tenir present la possibilitat d'aquesta interacció del miconazol tòpic, de manera que les pacients tractades simultàniament amb un anticoagulant oral l'evitin en favor d'alguna altra alternativa (per ex., nistatina tòpica durant 7-14 dies).

Bibliografia

1. Venkatakrishnan K. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 111-80.
2. Ortín M, Olalla JI, Muruzábal MJ, Peralta FG, Gutiérrez MA. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 175-7.
3. Thummel KE, Wilkinson GR. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38: 389-430.
4. Ariyaratnam S, Thakker NS, Thornhill MH. *BMJ* 1997; 314: 349.
5. US Food and Drug Administration. FDA updates safety information for miconazole vaginal cream and suppositories. 5 de març de 2001. <<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2001/ANS01071.html>> (21 de maig de 2001).
6. Thirion DJ, Zanetti LA. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 98-9.
7. Lansdorp D, Bressers HPHM, Dekens-Konter JAM, Meyboom RHB. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 47: 225-6.

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

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

Fundació Institut Català de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 427 46 46. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. 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.

ISSN 0214-1922 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Subscripcions. Espanya, 2.700 ptes. (16,23 €); estranger 14 \$.

Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia (envieu-nos la fotocòpia del carnet d'estudiant).

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.