

También en este número:

Posibles reacciones adversas graves de omeprazol	pág. 6
Broncoespasmo por jalea real	pág. 7
Los bloqueadores adrenérgicos α_1 en la hipertrofia prostática benigna	pág. 8
Rectificación: Seguridad de metamizol (dipirona)	pág. 9

Antiinflamatorios no esteroides y presión arterial

Algunos ensayos clínicos han mostrado que los antiinflamatorios no esteroides (AINE) pueden incrementar la presión arterial de personas normotensas y de pacientes con hipertensión leve tratada o no con fármacos. Se ha sugerido que este efecto podría ser debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el riñón, lo que determinaría una más intensa reabsorción tubular de sodio y agua.

Acaba de publicarse un metanálisis de los ensayos clínicos con AINE (con 769 participantes de $47,6 \pm 2,5$ años) en los que se medía la presión arterial para valorar el efecto de estos medicamentos sobre la misma, así como los posibles factores de riesgo.¹ Los AINE incluidos en estos ensayos clínicos fueron indometacina (33 ensayos y 395 pacientes), ácido acetilsalicílico (8 y 105), sulindac (7 y 85), ibuprofeno (5 y 63), flurbiprofeno (4 y 40), naproxeno (2 y 39), piroxicam (4 y 27), ácido tiaprofénico (1 y 11) y diclofenaco (1 y 4). Los resultados muestran que, comparados con placebo, los AINE producen un incremento medio de las cifras de presión diastólica y sistólica de 5 mm Hg (intervalos de confianza al 95%, 1,2 - 8,7). Este efecto sería más evidente en los hipertensos tratados con antihipertensivos que en los hipertensos no tratados o en los normotensos (tratados o no con fármacos antihipertensivos). Sin embargo, los resultados no son concluyentes, a causa, probablemente, del limitado número de individuos incluidos en los ensayos clínicos. Los AINE disminuirían el efecto antihipertensivo de todos los grupos farmacológicos utilizados en el tratamiento de la hipertensión, si bien el aumento de las cifras de presión arterial es más

notable en los pacientes hipertensos tratados con bloqueadores b-adrenérgicos y entre los tratados con vasodilatadores, que entre los tratados con diuréticos. Por otra parte, parece que todos los AINE aumentan la presión arterial en decúbito. Piroxicam, indometacina e ibuprofeno producirían este efecto con mayor intensidad, mientras que ácido acetilsalicílico y sulindac serían los que tendrían menor efecto hipertensor; estos resultados, tampoco son concluyentes. Los pacientes tratados con diuréticos experimentaron efectos mucho menores sobre las cifras de presión arterial que los tratados con los otros antihipertensivos citados anteriormente. Por otra parte, no se identificaron alteraciones significativas de la actividad de la renina plasmática ni de la excreción urinaria de prostaglandinas (prostaglandinas E_2 y F_{1a}). Estos resultados plantean la posibilidad de que otros factores, aparte de los efectos renales, contribuyan al efecto hipertensor de los AINE (efectos sobre la resistencia vascular periférica y la función cardíaca), pero son necesarios más estudios para poder identificarlos.

Datos de la tarjeta amarilla

Hasta ahora hemos reunido 23 notificaciones de aumento de la presión arterial en pacientes tratados con AINE. Diez de estos pacientes estaban recibiendo tratamiento con diversos antihipertensivos y la presión arterial aumentó después de empezar la toma del AINE; cinco pacientes seguían tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (3 con enalapril y 2 con captopril), tres pacientes con diuréticos (uno con

Tabla 1.- AINE implicados en los episodios de aumento de las cifras de presión arterial notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia.

	pacientes que tomaban tratamiento antihipertensivo	pacientes que no tomaban tratamiento antihipertensivo	total
indometacina	3	4	7
diclofenaco	3	3	6
piroxicam	2	2	4
droxicam	1	1	2
tenoxicam	-	1	1
acemetacina	1	-	1
aceclofenaco	-	1	1
ketorolaco	-	1	1
total	10	13	23

clortalidona, uno con hidroclorotiazida y uno con indapamida), un paciente con un bloqueador β -adrenérgico (celiprolol) y el décimo con captopril + hidroclorotiazida. Los 23 enfermos (15 mujeres y 8 hombres) tenían una edad mediana de 60 años (mínimo 23; máximo 73). En la tabla 1 se incluye una relación de los antiinflamatorios utilizados. La mediana del tiempo transcurrido entre el inicio de la administración del AINE y la detección del aumento de las cifras de presión arterial fue de 3 días (mínimo 1; máximo 20); en 7 pacientes el aumento de las cifras tensionales se detectó el primer día de tratamiento, en 12 entre el segundo y el séptimo día y en 14 durante los primeros 15 días. La normalización de la presión arterial después de retirar el AINE fue, en general, muy rápida (mediana 1 día; mínimo 1, máximo 31). No parece haber diferencias entre los pacientes tratados con antihipertensivos y los no tratados por lo que se refiere a los diferentes AINE implicados y las distintas características analizadas (edad, sexo, período de inducción, etc.). El escaso número de notificaciones disponibles no permite sacar conclusiones sobre el papel de cada uno de estos posibles factores de riesgo.

Conclusiones

Los AINE pueden aumentar la presión arterial y antagonizar los efectos de los fármacos antihipertensivos, con las consecuencias clínicas adversas que de ello puedan derivarse. Son necesarios más estudios para aclarar si hay diferencias entre los distintos AINE en su capacidad de producir hipertensión y cuáles serían los grupos de pacientes con mayor riesgo de padecer este efecto indeseable. Sin embargo, esta información revela la necesidad de vigilar las cifras de presión arterial durante el tratamiento con AINE, sobre todo en pacientes hipertensos, así como de advertir a estos últimos que no tomen un antiinflamatorio sin consultarlo previamente.

Bibliografía

1. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. *Ann Intern Med* 1994; 121:289-300.

Posibles reacciones adversas graves de omeprazol

En un número anterior del *Butlletí Groc* hacíamos referencia al omeprazol, un inhibidor de la secreción ácido péptica gástrica, comercializado en 1988, con un buen registro de seguridad en sus primeros años de uso.¹ A finales de 1993 se comercializó el omeprazol en vial de 40 mg para administración intravenosa, con las siguientes indicaciones aprobadas: "úlceras duodenales, úlcera gástrica, esofagitis por reflujo y síndrome de Zollinger-Ellison". Recientemente se han descrito casos de alteraciones de la visión, alteraciones de la audición, y vasculitis y fiebre, en pacientes tratados con omeprazol.²

En una reciente publicación se describían 19 episodios de alteraciones de la visión, que incluían casos de escotomas, de disminución de la agudeza visual y de ceguera irreversible. Las alteraciones de la audición eran episodios de disminución de la agudeza auditiva y de sordera irreversible. Los más graves eran pacientes que habían recibido el fármaco en bolo por intravenoso a dosis altas.

En España se han recibido más de 150 notificaciones de reacciones adversas atribuidas a omeprazol (81% leves, 17% moderadas y 1% graves). Una de estas 150 notificaciones describe alteraciones de la

visión, cefalea y mareo en una mujer de 61 años que también recibía ranitidina y bromacepam, y en ella no constan ni la dosis ni la vía de administración del omeprazol. Otra describe un caso de ceguera en una mujer de 30 años con una pancreatitis aguda, que recibía omeprazol (2 mg por vía oral) tiaprizal y clometiazol. En ninguna de ellas figura el omeprazol como fármaco sospechoso.

En Alemania hasta ahora se han notificado 22 casos de alteraciones de la visión en pacientes tratados con omeprazol. Dieciseis de estos casos se refieren a pacientes tratados por vía oral y 6 por vía intravenosa. Es difícil identificar causas alternativas de la pérdida de visión en estas notificaciones. Aunque el laboratorio fabricante ha propuesto otras explicaciones –edad avanzada, diabetes, hábito tabáquico (sic)– estas no son satisfactorias; sólo un paciente tenía más de 70 años y sólo 3 tenían más de 60 años; sólo un paciente era diabético. Las otras seis notificaciones se refieren a pacientes tratados por vía intravenosa, con dosis diarias totales de 20, 80 y 80 mg y desconocidas en los otros tres casos. Estos pacientes estaban ingresados en una UCI, habían sufrido un shock y estaban recibiendo numerosos fármacos a la vez. De todos modos, no es habitual que un paciente ingresado en una UCI se vuelva ciego.

De momento se desconoce el mecanismo de producción de estas complicaciones. El hecho de que los pacientes afectados estuviesen recibiendo tratamiento con dosis altas sugiere –aunque no asegura– que esta toxicidad tiene relación con la dosis. También se ha dicho que la administración por vía intravenosa en forma de bolo comportaría mayor riesgo que la infusión. En cualquier caso, el omeprazol administrado por vía oral tiene una biodisponibilidad inferior al 50%,³ de forma que cuando se da una dosis habitual de 20 mg, pene-

tran menos de 10 mg en la circulación general; no se entiende por qué, para las mismas indicaciones, para la administración por vía intravenosa se presenta en viales de 40 mg y se recomiendan 40 mg al día. Además, muchos de los pacientes tratados con el fármaco por vía intravenosa reciben, en realidad, dosis de 120 e incluso 160 mg en un día. En cualquier caso, hay que recordar que el omeprazol no es efectivo –ni a dosis altas, de 200 mg el primer día por vía intravenosa y después 80 mg al día por vía oral– para el tratamiento de la hemorragia digestiva alta por úlcera péptica.^{4,5}

Es difícil concluir si el omeprazol ha sido el responsable de los cuadros citados. En cualquier caso, estas observaciones anecdóticas ponen de relieve la necesidad de utilizar, siempre que sea posible, la dosis diaria recomendada de 20 mg al día. Esta recomendación es especialmente importante para la administración por vía intravenosa, ya que los viales contienen 40 mg. Si es imprescindible la administración por esta vía (en caso de esofagitis por reflujo o de síndrome de Zollinger-Ellison en pacientes que no puedan ingerir), se debe vigilar rigurosamente al paciente y notificar con la mayor rapidez posible todos los acontecimientos adversos que presente y que no puedan ser explicados, de manera clara, por su patología de base.

Bibliografía

1. Anónimo. *Butll Groc* 1992;5:5-6.
2. Schönhöfer PS. *Lancet* 1994;343:665.
3. Massoomi F, Savage J, Destache CJ. *Pharmacotherapy* 1993; 13:46-59.
4. Daneshmend TK, Hawkey CJ, Langman MJS, Logan RFA, Long RG, Walt RP. *Br Med J* 1992;304:143-7.
5. Laine L, Peterson WL. *N Engl J Med* 1994; 331:717-27.

Broncoespasmo por jalea real

La jalea real es la secreción de las glándulas salivares de las abejas, que utilizan para alimentar a la abeja reina. Está compuesta principalmente por proteínas y se le atribuyen los efectos propios de un tónico general, aunque no hay estudios que lo demuestren. Se encuentra en algunas especialidades farmacéuticas, en preparados propios de medicinas alternativas y en productos cosméticos.

Desde 1989, en el Servicio de Urgencias del Hospital General de la CSU Vall d'Hebron se han atendido 3 pacientes, dos mujeres y un hombre de entre 17 y 19 años, por cuadros de broncoespasmo acompañado de prurito, urticaria y edema

palpebral. La sintomatología apareció entre 30 minutos y 2 horas después de la ingesta de productos que contenían jalea real (véase la tabla 2). Ninguno de ellos había recibido otro medicamento en el período inmediatamente anterior al episodio de broncoespasmo, excepto uno, que había tomado 2 comprimidos de cotrimoxazol entre 12 y 24 horas antes del episodio. Dos de estos pacientes tenían antecedentes de crisis de broncoespasmo durante la infancia. Uno de ellos fue tratado con adrenalina y los otros dos con prednisolona y terbutalina. Los 3 se recuperaron el mismo día de su ingreso en el Servicio de Urgencias. A pesar de que no hubo reexposición a la jalea real en nin-

Tabla 2.- Casos de broncoespasmo asociados al uso de la jalea real.

edad / sexo	reacción adversa	fármaco	período de inducción	antecedentes
17 / H	broncoespasmo, urticaria	jalea real	30 min	asma infantil
17 / M	broncoespasmo, prurito	jalea real + ginseng + tocoferol	2 h	asma infantil
19 / H	broncoespasmo, edema palpebral	jalea real	30 min	-

H = hombre; M = mujer; min = minutos; h = horas.

guno de los tres pacientes, la secuencia temporal entre la ingesta de este producto y la aparición del broncoespasmo es muy clara, por lo que se consideró que la jalea real había sido el desencadenante del broncoespasmo. El Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana también recibió, en 1992, una notificación de edema facial, disnea y prurito en una usuaria de jalea real de 38 años de edad; de momento no disponemos de más información sobre este episodio.

Estos no son los únicos casos de reacciones similares en consumidores de este producto. En otros países se han descrito 10 casos más de broncoespasmo acompañado de otras reacciones de hipersensibilidad en usuarios de jalea real; uno de los pacientes murió a causa de la reacción y en 4 casos el cua-

dro fue suficientemente grave como para suponer una amenaza a la vida del paciente. Muchos de estos pacientes tenían una historia de asma o de atopia.^{1,2}

La jalea real debería contemplarse como una posible causa de broncoespasmo, sobre todo en pacientes con historia de asma y de atopia. Hay que recomendar a estos pacientes que no usen este producto. Además, los productos con jalea real deberían incluir, en un sitio visible, una inscripción que advierta de este peligro.

Bibliografía

1. Anónimo. *Reactions* 1993;480:2.
2. Anónimo. *Reactions* 1994;489:3.

Los bloqueadores adrenérgicos α_1 en la hipertrofia prostática benigna

Alfuzosina, indoramina, prazosina y terazosina son bloqueadores adrenérgicos α_1 , utilizados en el tratamiento de la hipertrofia prostática benigna. La terazosina es el fármaco mejor estudiado en esta indicación, aunque se han publicado pocos ensayos clínicos que, en general, incluyen pocos enfermos y, excepto uno de ellos, son de corta duración. Los resultados de estos estudios sugieren que los bloqueadores adrenérgicos α_1 , tienen una eficacia modesta sobre las manifestaciones funcionales. Los efectos indeseables más frecuentes son consecuencia de su acción bloqueadora adrenérgica α_1 : hipotensión postural e hipotensión mantenida, mareo, cefaleas, fatiga, sofocos, empeoramiento de cuadros anginosos, así como somnolencia, congestión nasal, impotencia, etc. Hay que tener en cuenta las posibles interacciones con otros fármacos que también tienen efectos antihipertensivos y se debe advertir al paciente del posible efecto hipotensor de la primera dosis.

El Sistema Español de Farmacovigilancia ha recibido 12 notificaciones de efectos indeseables de alfuzosina y 5 de prazosina en pacientes tratados de

hipertrofia prostática benigna; no hay notificaciones referentes a los demás bloqueadores adrenérgicos α_1 , utilizados en esta indicación. Las reacciones notificadas con mayor frecuencia son hipotensión y/o mareo (8 notificaciones); también se han notificado cuadros de diarrea, vómitos, temblor, nerviosismo y prurito. Dos de los pacientes con hipotensión eran hipertensos compensados, uno de ellos con enalapril (20 mg al día) y el otro con una combinación a dosis fija de enalapril+hidroclorotiacida (20+12,5 mg al día respectivamente); en el primero de estos pacientes la reacción desapareció tras suspender la administración de enalapril, manteniéndose el paciente normotenso con 5 mg al día de alfuzosina; las cifras de presión arterial del otro paciente se normalizaron al reducir a la mitad la dosis de enalapril+hidroclorotiacida.

Las reacciones adversas de alfuzosina y prazosina notificadas hasta este momento son conocidas y esperables a partir del mecanismo de acción de estos medicamentos. Sin embargo, ponen de manifiesto la necesidad de considerar una interacción cuando se administran a pacientes hipertensos tratados con otros antihipertensivos.

Rectificación: Seguridad de metamizol (dipirona)

En el último número del *Butlletí* (*Butll Groc* 1994; 7:1-4) se revisaban los efectos adversos notificados en Cataluña en 1993. En la tabla 3, que reseñaba las reacciones adversas con desenlace mortal, se citaban dos casos de persistencia del ductus arterioso, uno en un niño de 6 días cuya madre había recibido metamizol tres días antes del parto, y otro en un recién nacido cuya madre había recibido piroxicam y diclofenac durante cuatro días antes del parto. En la tabla 4, que describía sospechas de reacciones previamente desconocidas, se citaban tres casos de “persistencia del ductus arterioso” en niños que habían sido expuestos a metamizol *in utero*.

Estas tablas contenían varias inexactitudes que han sido descubiertas porque un lector se interesó por este problema. La reacción adversa era inesperada y contradictoria, porque el efecto inhibidor de las prostaglandinas propio del metamizol debería tener, en principio, consecuencias contrarias, es decir, el cierre del ductus arterioso.¹⁻⁵ Esta observación nos obligó a revisar las notificaciones originales en las que se basaban las tablas 3 y 4, con lo que hemos descubierto varios errores:

- Los casos de “persistencia del ductus arterioso” son en realidad de persistencia de la circulación fetal. Este error diagnóstico se debió a que el diccionario de codificación de reacciones adversas del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS unifica la terminología de los efectos adversos comunicados en los países participantes e incluye términos agrupados por órganos o sistemas. El término “persistencia de la circulación pulmonar fetal” no consta bajo el epígrafe “trastornos neonatales y de la infancia”; dado que en algunos de los niños con persistencia de la circulación fetal existe un cortocircuito derecha-izquierda a través del ductus arterioso persistente,⁶ se escogió este término erróneamente.
- Los casos de persistencia de la circulación fetal atribuidos a metamizol no son tres, sino dos. Además, ambos casos proceden del mismo hospital, por lo que no es descartable que, si el metamizol es un analgésico muy utilizado en este centro, la asociación sea potencialmente frecuente, aunque no necesariamente causal.
- Efectivamente, parece que las prostaglandinas contribuyen a mantener abierto el ductus arterioso.^{4,7-10} Los inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas administrados poco antes del parto tienen un efecto contrario. De ahí que la indometacina se use para cerrar el ductus arterioso persistente en niños prematuros o de bajo peso.^{2,3}

- La circulación pulmonar fetal se caracteriza por una elevada resistencia vascular pulmonar. Al nacer, ésta disminuye, por efecto del incremento de la tensión parcial de oxígeno y de diversas sustancias entre las que se cuentan algunas prostaglandinas.⁴ Por tanto, es de esperar que un inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas interfiera este proceso; de hecho, se han descrito algunos casos de persistencia de la circulación fetal asociados al uso de indometacina.¹¹

El metamizol es un analgésico con una amplia experiencia de uso en nuestro medio. Ejerce un potente efecto analgésico en cuadros de dolor agudo cólico, traumático o de otro origen y posee un perfil de seguridad diferente del de otros analgésicos y AINE. Sus dos principales problemas de seguridad son la agranulocitosis y los cuadros de anafilaxia aguda (por otra parte comunes a la mayoría de los demás AINE). La incidencia de la agranulocitosis (por todas las causas) es de 4,7 por 10⁶ habitantes y año y parece que sólo un 16% de los casos (es decir, 0,8 por 10⁶ habitantes y año) serían atribuibles a metamizol; la letalidad de la agranulocitosis en nuestro medio es de un 6% de los casos.¹² Según los datos obtenidos en un estudio realizado en los Países Bajos, la anafilaxia aguda grave (shock o broncoespasmo que amenazan la vida del paciente) tiene una incidencia también muy baja (de 11 por 10⁶ habitantes y año) y una letalidad baja (1,4%); sus principales causas son los contrastes yodados y una amplia variedad de antibióticos, analgésicos y otros fármacos.¹³ El uso de metamizol no se asocia a riesgo de hemorragia gastrointestinal aguda.¹⁴ La hemorragia gastrointestinal tiene una incidencia de 650 casos por 10⁶ habitantes y año¹⁴, y su letalidad en nuestro medio es de un 2,3%.¹⁴ Se puede concluir pues que, en términos cuantitativos, el uso de metamizol se asociaría a un riesgo bajo de reacciones adversas graves, en comparación con los antiinflamatorios no esteroides.

Los datos publicados en el anterior número del *Butlletí* pueden haber causado cierta confusión sobre la seguridad del metamizol. Los programas de notificación espontánea, como el de la Tarjeta Amarilla, generan sospechas de efectos indeseables, pero no suelen cuantificar la magnitud del riesgo. Esta debe ser evaluada mediante otro tipo de estudios. Esperamos que esta rectificación deje clara esta cuestión. Por nuestra parte, hemos puesto en marcha una serie de mecanismos para impedir que este tipo de errores vuelva a repetirse y pedimos excusas a nuestros lectores.

Bibliografía

1. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. *N Engl J Med* 1976;295:530-3.
2. Mahony L, Carnero V, Brett C, Heymann MA, Clyman RI. *N Engl J Med* 1982;306:506-10.
3. Gersony WH, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. *J Pediatr* 1983;102:895-906.
4. Coceani F, Olley PM, Lock JE. *Eur J Clin Pharmacol* 1980;18:75-81.
5. Keinse MJNC, Grant A, King JF. A: *Effective care in pregnancy and childbirth*, dir por I Chalmers, M Enkin i MJNC Keinse. Nueva York: Oxford University Press, 1990:694-745.
6. Levin DL. A: *Pediatrics*, 18ª ed, dir por AM Rudolph. Londres: Appleton & Lange, 1987: 1393-4.
7. Coceani F, Olley PM. *Can J Physiol Pharmacol* 1973;51:220-5.
8. Elliott RB, Starling MB, Neutze JM. *Lancet* 1975;1:140-2.
9. Olley PM, Coceani F, Bodach E. *Circulation* 1976;53:728-31.
10. Rudolph AM. En: *Pediatrics*, 18ª ed, dir por AM Rudolph. Londres: Appleton & Lange, 1987: 1219-23.
11. Del Favero A. A: *Side effects of drugs, Annual 11*, dir por MNG Dukes. Amsterdam: Elsevier, 1987:82-106.
12. Kaufman DW, Kelly JP, Levy M, Shapiro S. *The drug etiology of agranulocytosis and aplastic anemia*. Nueva York: Oxford University Press, 1991:170-203.
13. Van der Klauw HM, Stricker BHCh, Herings RMC, Cost WS, Valkenburg HA, Wilson JMP. *Br J Clin Pharmacol* 1993;35:400-8.
14. Laporte JR, Carné X, Vidal X, Moreno V, Juan J. *Lancet* 1991;337:85-9.

ISSN 0214-1930

© Institut Català de Farmacologia. HU Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron s/n, 08035 Barcelona. El Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y persigue la promoción de un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en **Butlletí Groc** no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.

Suscripciones: España, 1.800 ptas; extranjero 13 \$. Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia.

Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho per escrit a l'Institut Català de Farmacologia.