

También en este número:

Arritmias ventriculares por terfenadina y otros antihistamínicos no sedantes

pág. 14

Enfermedades posiblemente producidas por medicamentos

pág. 16

El mito de la nifedipina sublingual en el tratamiento de la crisis hipertensiva

El uso de la nifedipina por vía sublingual en el tratamiento de las urgencias hipertensivas ha sido una práctica muy extendida en los últimos años. Se le atribuía una absorción más rápida que por vía oral y un efecto hipotensor más inmediato. Últimamente se han publicado numerosos estudios que cuestionan esta creencia y ponen en duda la idoneidad de este fármaco para el tratamiento de la urgencia y la emergencia hipertensivas.¹

¿Cuándo es urgente disminuir la presión arterial?

Hay que distinguir dos tipos de crisis hipertensivas. Se define como **urgencia hipertensiva** una elevación importante o súbita de la presión arterial que no se acompaña de complicaciones inminentes, como lesión orgánica. En estos casos no es necesario reducir de manera inmediata las cifras de presión arterial y se puede iniciar un tratamiento por vía oral. En cambio, en la **emergencia hipertensiva** el incremento de la presión arterial se acompaña de complicaciones cardiovasculares graves, y es necesario ingresar al paciente en un hospital y reducir rápidamente la presión arterial. En estos casos es preciso un tratamiento con nitroprusiato, labetalol o nitroglicerina por vía parenteral. Hay que evitar una reducción excesivamente rápida o marcada de la presión arterial, debido al riesgo de isquemia cerebral o miocárdica, sobre todo en personas de edad avanzada.²

Farmacocinética de la nifedipina por vía sublingual

No es cierto que la nifedipina por vía sublingual se absorba con mayor rapidez ni que su efecto sea más inmediato que el de la administrada por vía oral. En un estudio se demostró que la administración de nifedipina por vía sublingual da lugar a una absorción lenta y escasa, en comparación con la absorción que se obtiene si se traga la cápsula.³ Los autores concluyeron que la absorción de la nifedipina sublingual se producía en realidad en el tubo digestivo, y no a través de la mucosa oral.³

En otro estudio se compararon los datos farmacocinéticos obtenidos tras administrar 10 mg de nifedipina por diferentes vías.⁴ Los resultados mostraron que las concentraciones plasmáticas más elevadas se conseguían cuando se administraba la nifedipina por vía oral, bien tragando directamente la cápsula o bien perforando primero la cápsula y tragando el contenido. Por el contrario, si después de perforar la cápsula se mantenía el contenido 5 minutos debajo de la lengua, se alcanzaban concentraciones plasmáticas inferiores. Los autores concluyeron que, contrariamente a lo que se pensaba, la vía sublingual no era la más adecuada si se pretendía alcanzar rápidamente concentraciones plasmáticas elevadas.⁴

Reacciones adversas de la nifedipina en la crisis hipertensiva

Las cápsulas de liberación rápida de nifedipina han sido ampliamente utilizadas por vía sublingual en distintas situaciones clínicas que cursan con hipertensión grave. Se había sugerido que tenían la ventaja de disminuir la presión arterial de manera proporcional a las cifras previas a su administración, que el riesgo de hipotensión es muy bajo y que no era necesaria una vigilancia de la presión arterial. Sin embargo, se han descrito casos de hipotensión sintomática, accidentes vasculares isquémicos, cambios en el segmento ST compatibles con isquemia miocárdica e, incluso, infarto agudo de miocardio (algunos pacientes no presentaban antecedentes de cardiopatía isquémica).⁵ De hecho la nifedipina está especialmente contraindicada en caso de isquemia miocárdica, porque en estos pacientes la caída de la presión arterial y el aumento de la frecuencia cardíaca son especialmente perjudiciales.⁶

Eficacia no demostrada

En octubre pasado el Comité Asesor Cardiorrenal de la FDA norteamericana rechazó por unanimidad y por segunda vez la aprobación de la nifedipina por vía sublingual para el tratamiento de las emergencias hipertensivas, dada su falta de eficacia y de seguridad documentadas, y recomendó que se abandonara esta práctica, porque no es segura ni eficaz. En realidad, no se han publicado ensayos clínicos que la hayan evaluado. Su popularidad podría ser debida más al efecto cosmético sobre las cifras de presión que a algún beneficio demostrado sobre el paciente. Desgraciadamente, sin embargo, las noticias sobre la aprobación de una nueva indicación para un medicamento se diseminan rápidamente, mientras que las relativas al rechazo de una indicación o a

la supresión de una indicación anteriormente aprobada tienen mucho menos eco.¹

Conclusión

En el tratamiento de la crisis hipertensiva el uso de nifedipina de acción rápida por vía sublingual está desaconsejado. Además, en la urgencia hipertensiva no es necesaria ni aconsejable la reducción rápida de la presión arterial, que tiene que ser disminuida de manera progresiva con un antihipertensivo por vía oral. En caso de emergencia hipertensiva es preferible el tratamiento con antihipertensivos por vía parenteral.

La administración de nifedipina por vía sublingual para el tratamiento de la urgencia hipertensiva no se basa en los resultados de ensayos clínicos en los que se hayan valorado variables clínicamente relevantes. Con esta práctica se han descrito casos de hipotensión sintomática, accidentes vasculares cerebrales isquémicos e infarto agudo de miocardio.

Bibliografía

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' Maillia JJ, Sander GE, Giles TD. *Ann Intern Med* 1987;107:185-6.
6. Messerli FH, Kowey P, Grodziki T. *Lancet* 1991;338:881.

Especialidades que contienen nifedipina: Adalat®, Cordilan®, Dilcor®, Nifedipino Juste®, Nifedipino Ratiopharm®.

Arritmias ventriculares por terfenadina y otros antihistamínicos no sedantes

En enero pasado la *Food and Drug Administration* (FDA) norteamericana anunció la retirada del mercado de la terfenadina, un antihistamínico H₁, debido al riesgo asociado de

arritmias cardíacas graves y porque actualmente se dispone de la fexofenadina, un metabolito de la primera que parece estar desprovisto de toxicidad cardíaca.¹⁻³

Hace cinco años informábamos que el astemizol y la terfenadina alargan el intervalo QT y de este modo pueden predisponer a sufrir arritmias cardíacas graves —*torsades de pointes* y otras arritmias ventriculares— (véase *Butll Groc* 1992; 5:17-8). Los pacientes con mayor riesgo de sufrirlas son los que utilizan dosis superiores a las recomendadas, los que ya presentaban un alargamiento del intervalo QT o insuficiencia hepática y los que toman simultáneamente inhibidores de su metabolización, como eritromicina, claritromicina, troleandomicina, ketoconazol, itraconazol, fluconazol o zumo de pomelo (que es un potente inhibidor de la metabolización de fármacos). Los antipsicóticos —sobre todo la tioridacina—, los antidepresivos tricíclicos (que también pueden alargar el intervalo QT) y los diuréticos (porque la hipopotasemia puede favorecer la cardiotoxicidad) también aumentarían el riesgo. A pesar de ello, inicialmente se consideró que «los beneficios superan los riesgos». ¹⁻³

Hace unos meses en Estados Unidos se autorizó la comercialización de la fexofenadina, un metabolito activo de la terfenadina, para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional. Según el laboratorio fabricante, la fexofenadina no alarga el intervalo QT ni cuando se la administra junto con ketoconazol o eritromicina. ^{1,4} La fexofenadina se ha mostrado más eficaz que el placebo en la mejora de los síntomas alérgicos, pero no hay estudios que comparen su eficacia con la de otros antihistamínicos. ^{4,5}

En el Reino Unido, donde también se ha comercializado la fexofenadina, la Agencia Reguladora del Medicamento (MCA) ha decidido no retirar la terfenadina del mercado, aunque la ha vuelto a incluir entre los medicamentos de prescripción obligatoria, con el fin de restringir su uso y asegurar que se prescriba con las mencionadas precauciones de seguridad. ⁶⁻⁹ En otros países, como Francia, Grecia y Luxemburgo, la terfenadina también ha sido retirada. ^{9,10} De momento en España no se ha emprendido ninguna acción reguladora sobre la prescripción de terfenadina ni de otros antihistamínicos H₁.

En cuanto a la **cetiricina**, la **loratadina** y la **ebastina**, algunos datos sugieren que no tendrían la toxicidad cardíaca de la terfenadina. ⁸ Sin embargo, un análisis de las notificaciones de reac-

ciones adversas reunidas en la base de datos del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS indica que no se puede descartar que los antihistamínicos no sedantes tengan toxicidad cardíaca. ^{10,11}

Conclusión

La terfenadina, el astemizol y quizás otros antihistamínicos H₁ «no sedantes» pueden alargar el intervalo QT y así predisponer a sufrir arritmias ventriculares graves (sobre todo *torsades de pointes*). Este riesgo ha originado diversas acciones reguladoras, entre ellas la retirada del mercado de la terfenadina en Estados Unidos y en otros países europeos. En España no se ha emprendido ninguna acción reguladora. No se puede descartar que otros antihistamínicos H₁ no sedantes, como cetiricina, loratadina y ebastina, se asocien a este riesgo. En consecuencia, en pacientes que ya presenten un intervalo QT largo, hepatópatas, personas de edad avanzada y los tratados simultáneamente con otros fármacos inhibidores de la metabolización es preferible evitar su uso, en favor de un antihistamínico H₁ sedante, un corticoide tópico u otras alternativas terapéuticas, según el problema.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud, DRS Information Exchange Service. *Alert n° 54*. 16 de enero de 1997.
2. Anónimo. *Scrip* 1997; 2199:17.
3. Nightingale SL. *J Am Med Assoc* 1997; 277:370.
4. Anónimo. *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. Anónimo. *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.

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

Enfermedades posiblemente producidas por medicamentos

Los fármacos pueden ser causa de enfermedades muy diversas o contribuir a su producción. A menudo, una anamnesis farmacológica cuidadosa puede identificar la causa de un cuadro clínico que de otro modo, podría ser calificado de idiopático.

Casi todas las enfermedades pueden ser producidas por medicamentos. A continuación indicamos algunas de especial interés, bien porque con cierta frecuencia pueden ser producidas por fármacos, o bien porque se trata de cuadros graves.

articulares:	artritis, artralgia, mialgia, destrucción de cartílago articular, tendinitis
endocrinas/ sexuales:	ginecomastia, aumento de peso, esterilidad, impotencia, disminución de la libido
neurológicas:	parkinsonismo, distonias agudas, acatisia, cuadros de inestabilidad, convulsiones, meningitis aséptica
psiquiátricas:	ansiedad, alteraciones del sueño, depresión, cuadros psicóticos
hepáticas:	hepatitis no vírica, cirrosis, tumores
cardiovasculares:	enfermedad tromboembólica venosa, infarto de miocardio, arritmias, aparición o agravamiento de una insuficiencia cardíaca
renales:	insuficiencia renal
digestivas:	hemorragia digestiva, perforación gástrica o intestinal, pancreatitis
respiratorias:	crisis de asma
generales:	muerte súbita
hematológicas:	agranulocitosis, trombopenia, anemia aplásica, otras anemias
dermatológicas:	eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, vasculitis

La notificación de sospechas de este tipo de efectos indeseados a medicamentos, aunque no

estén descritos previamente, puede contribuir a aumentar su concimiento.

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

Comité 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. El Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve 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, 2.100 ptas; extranjero 16 \$.

Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia.

Esta publicación se realiza con la ayuda del



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