Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

Vol. 4, n.º 1 • gener - febrer 2006

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

- Angioedema per IECA i ARA-II
- Convulsions per fàrmacs

# Angioedema per IECA i ARA-II

L'angioedema és un efecte indesitjat ben conegut dels inhibidors de l'enzim conversor de l'angiotensina (IECA). També s'ha descrit amb els antagonistes del receptor de l'angiotensina II (ARA-II).[1]

S'ha estimat que entre un 0,1 i un 0,2% de pacients tractats amb IECA desenvolupen angioedema.[2] La incidència s'incrementa fins a l'1% en pacients tractats durant més de 10 anys.[3] No s'ha estudiat la incidència en pacients tractats amb ARA-II, però sembla que seria inferior.[4]

És una reacció adversa que pot ser greu, sobretot si hi ha afectació de les vies respiratòries; hi ha hagut casos que han requerit traqueotomia i també casos mortals.[5,6] En una cohort de pacients tractats amb IECA que van presentar angioedema es va descriure que el més freqüent era l'angioedema facial, seguit del lingual i el de glotis.[6] L'afectació intestinal és molt rara, però se n'han descrit alguns casos i cal un alt grau de sospita per tal que no condueixi a intervencions quirúrgiques innecessàries.[5-7]

Apareix generalment durant la primera setmana de tractament, però de vegades es presenta anys després de l'inici del IECA.[2,3,6,7] En molts casos és un quadre que s'autolimita, tot i que no se suspengui el fàrmac, la qual cosa dificulta que se sospiti una relació causal amb el medicament.[7] Això no obstant, és freqüent la recurrència i la presentació d'episodis de major gravetat en els pacients en els quals el IECA no és definitivament suspès.[6-8] En l'estudi de seguiment esmentat anteriorment es va veure que entre l'aparició del primer episodi i la suspensió del IECA transcorria una mitjana de 10 mesos; en la meitat d'aquests pacients, els episodis s'havien anant repetint al llarg del temps en què s'havia mantingut l'administració del IECA.[6]

Pel que fa als ARA-II, el període de latència també pot ser molt llarg. S'ha descrit que l'angioedema pot aparèixer entre 24 hores i 16 mesos després de l'inici del fàrmac.[9]

Quant al mecanisme de producció, cal recordar que la inhibició de l'enzim conversor de l'angiotensina redueix el catabolisme de la bradicinina. Es creu que l'angioedema produït pels IECA està induït per l'increment de bradicinina.[6]

Per als ARA-II, el mecanisme no és ben conegut. Com que teòricament no afecten la bradicinina, es pensava que podien ser una alternativa als IECA en els pacients que presentaven reaccions adverses relacionades amb l'increment d'aquesta substància. No obstant això, s'han descrit casos d'angioedema per diferents ARA-II i la seva seguretat en aquests pacients és molt debatuda.[1,6,7,10] S'ha proposat que, tot i no incrementar els nivells de bradicinina, poden interferir en el sistema de les cinines com a conseqüència de la seva acció sobre els receptors de tipus 2 de l'angiotensina.[1,11] S'han descrit casos de pacients que van presentar angioedema associat a l'ús d'IECA que va desaparèixer amb la interrupció del medicament i que va recórrer quan es va iniciar tractament amb un ARA-II, desapareixent en retirar-lo.[1,6,9,12]

S'han proposat alguns factors de risc per al desenvolupament d'angioedema associat a l'ús d'IECA, com ara característiques ètniques (sembla que tindrien més risc els pacients de raça negra) i la història d'angioedema hereditari.[3,4,9] No s'ha vist relació amb la dosi del medicament ni amb el sexe o l'edat dels pacients.[4]

El tractament d'aquest efecte indesitjat és simptomàtic. Cal suspendre el fàrmac i evitar les reexposicions posteriors al mateix medicament o a d'altres del mateix grup. Quant a la possibilitat de substitució d'un IECA per un ARA-II, s'ha de fer una acurada valoració de la relació benefici-risc en cada cas, tot i que, en general, resulta desaconsellable.[1]

## Notificacions de reaccions adverses

Fins el moment d'elaborar aquest butlletí, al Centre de Farmacovigilància de Catalunya s'han rebut 79 notificacions espontànies de sospita d'angioedema per algun IECA (54 per enalapril, 13 per captopril, 8 per quinapril, 3 per perindopril i una per fosinopril). En 28 notificacions es descriu edema facial i/o periorbitari, en 6 edema de laringe, en 5 edema de llengua i en la resta no s'especifica la localització. En 6 casos hi va haver reexposició positiva, és a dir, l'angioedema es va tornar a presentar en tornar a administrar el mateix medicament. En 65 casos es coneixia el temps transcorregut entre l'inici del medicament i l'aparició de l'angioedema i aquest oscil·lava entre menys de 24 hores i 27 mesos (amb una mediana de 2 dies); quaranta-vuit d'aquests casos es van presentar durant la primera setmana.

De notificacions de sospita d'angioedema per ARA-II se n'han rebut 14 (6 per losartan, 4 per valsartan, 2 per candesartan i 2 més per telmisartan). En tres casos es descriu angioedema facial i/o periorbitari i en la resta no s'especifica la localització. En un pacient hi va haver reexposició positiva; en un altre destaca que el ARA-II es va prescriure per substituir a un IECA en un pacient que havia presentat tos. En 11 casos es coneix el temps transcorregut entre l'inici de l'ARA-II i l'aparició de l'angioedema, que oscil·lava entre menys de 24 hores i 8 mesos (amb una mediana de 2 dies); nou casos van aparèixer durant la primera setmana.

## Conclusió

Atesa la potencial gravetat d'aquesta reacció adversa i que es pot presentar molt temps després d'iniciar el IECA o l'ARA-II, és important que es tingui present aquesta possibilitat i que es mantingui un alt grau de sospita. Si un pacient tractat amb qualsevol d'aquests medicaments presenta un angioedema serà necessari suspendre el tractament, independentment del temps que faci que l'està rebent. Un cop resolt l'episodi agut no és recomanable reiniciar l'administració del IECA o de l'ARA-II ni substituir-lo per un altre medicament de cap d'aquests grups.

Davant la sospita d'angioedema per IECA o ARA-II, cal notificar el cas al Centre de Farmacovigilància.

### Bibliografia


1 Howes LG, Tran D. Can angiotensin receptor antagonists be used safely in patients with previous ACE inhibitor-induced angioedema? Drug Safety 2002; 25: 73-6.
2 Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and patophysiology. Ann Intern Med 1992; 117: 234-42.
3 Vleeming W, van Amsterdam JGC, Stricker BHC, de Wildt DJ. ACE inhibitor-induced angioedema. Drug Safety 1998; 18: 171-88.
4 Pylypchuk GB. ACE inhibitor- versus angiotensin II blocker-induced cough and angioedema. Ann Pharmacother 1998; 32: 1060-6.
5 Oudit G, Girgrah N, Allard J. ACE inhibitor-induced angioedema of the intestine: case report, incidence, patophysiology, diagnosis and management. Can J Gastroenterol 2001; 15: 827-32.
6 Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, Agostoni A. Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use. Arch Intern Med 2004; 164: 910-3.
7 Pavletic A. Late angioedema caused by ACE inhibitors understimated. Am Pham Phys 2002; 66: 956-7.
8 Brown NJ, Snowden M, Griffin MR. Recurrent angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. JAMA 1997; 278: 232-3.
9 van Rinjsoever EW, Kwee-Zuiderwijk WJM, Feenstra J. Angioneurotic edema attributed to the use of losartan. Arch Intern Med 1998; 158: 2063-5.
10 Gavras I, Gavras H. Are patients who develop angioedema with ACE inhibition at risk of the same problem with AT1 receptor blockers? Arch Intern Med 2003; 163: 240-1.
11 Bas M, Hoffmann TK, Bier H, Kojda G. Increased C-reactive protein in ACE-inhibitor-induced angioedema. Br J Clin Pharmacol 2004; 59: 233-8.
12 Warner KK, Visconti JA, Tschampel MM. Angiotensin II receptor blockers in patients with ACE inhibitor-induced angioedema. Ann Pharmacother 2000; 34: 526-8.


# Convulsions per fàrmacs

Les convulsions són un motiu freqüent d'ingrés a l'hospital. La causa més freqüent és l'epilèpsia, però diversos factors poden contribuir a la seva aparició tant en pacients epilèptics com no epilèptics (malaltia vascular cerebral, anomalies cerebrals, trastorns electrolítics, fracàs orgànic, i l'ús de fàrmacs o la seva retirada). En un estudi de 32.812 pacients ingressats amb convulsions, un 0,08% es van relacionar amb fàrmacs.[1] La seva avaluació acostuma a ser complicada, perquè les convulsions poden ser degudes al tractament farmacològic o a la malaltia de base. A la taula 1 s'inclouen els principals grups de fàrmacs implicats en les convulsions.[2]

## Mecanismes

Els fàrmacs poden causar convulsions per efecte directe o indirecte. Els que les produeixen per efecte directe, o també anomenats amb risc epileptogen, poden fer-ho a concentracions terapèutiques o només a concentracions tòxiques, segons el fàrmac. Altres les poden provocar de manera indirecta en reduir l'eficàcia dels fàrmacs antiepilèptics en pacients tractats per convulsions, o com a conseqüència d'efectes metabòlics com una hipoglucèmia o una hiponatrèmia. Altres

**Taula 1. Fàrmacs que poden produir convulsions.**

- **Antidepressius i liti**
  - antidepressius tricíclics
  - IMAO
  - nous antidepressius: ISRS, venlafaxina, bupropió
  - sals de liti
- **Antihistamínics $H_1$**
- **Antipsicòtics:**
  - clàssics: fenotiazines (clorpromazina), butirofenones (haloperidol)
  - atípics (clozapina)
- **Antiepilèptics**
- **Antituberculosos**: isoniazida
- **Antipalúdics**: cloroquina, mefloquina
- **Estimulants del SNC**: teofil·lina, cocaïna, amfetamines
- **Anestèsics**:
  - generals: isoflurà, ketamina, etomidat
  - locals: lidocaïna
- **Antiarítmics**: lidocaïna, mexiletina, disopiramida, quinidina, propranolol
- **Analgèsics opiacis**: petidina, dextropropoxifè
- **Antiinflamatoris**: àcid mefenàmic, indometacina
- **Antibiòtics**: penicil·lines, cefalosporines, carbapenems, quinolones
- **Immunosupressors**: ciclosporina, azatioprina
- **Vacunes**: tosferina
- Interaccions **plantes medicinals** amb antiepilèptics

efectes adversos, com la hipòxia, l'arítmia o l'edema cerebral es poden manifestar amb convulsions.

Els mecanismes fisiològics exactes no són del tot coneguts, perquè s'hi combinen molts factors, com la insuficiència renal o hepàtica, anomalies estructurals del SNC, malalties mèdiques concomitants, o la polimedicació.[3] En alguns estudis en animals s'hi han implicat mecanismes neurofisiològics, com l'antagonisme de l'adenosina (que podria explicar el risc epileptogen de la teofil·lina), l'antagonisme del receptor del GABA (àcid γ-aminobutíric), la disminució de les concentracions d'acetilcolina, la captació presinàptica d'adrenalina i/o serotonina i el bloqueig de la dopamina (en el cas dels antidepressius o dels antipsicòtics). Atès que la funció cerebral normal requereix l'equilibri d'hormones i neurotransmissors amb els seus respectius receptors, una alteració donaria lloc a una funció neurofisiològica anormal com les convulsions. Un excés de neurotransmissors excitants (com el glutamat) o el dèficit d'inhibidors (com el GABA), pot produir convulsions. És més difícil d'explicar com substàncies que no tenen un efecte directe sobre els neurotransmissors cerebrals o sobre els seus receptors causen convulsions.

## Antidepressius

Molts antidepressius poden produir convulsions a dosis terapèutiques per efectes directes sobre el SNC. És més freqüent a l'inici del tractament, quan hi ha canvis sobtats de dosis o en cas d'una retirada brusca de la medicació. Els antidepressius **tricíclics** poden produir convulsions amb una freqüència de 0,1-0,5% a dosis terapèutiques, i el risc augmenta fins a un 13% en cas de sobredosi mortal. Els antidepressius inhibidors selectius de la recaptació de serotonina **(ISRS)** i la **venlafaxina** s'associen a un risc menor, però també poden produir convulsions greus en cas de sobredosi.

El **bupropió**, un inhibidor selectiu de la recaptació de dopamina comercialitzat per al tractament de la deshabituació del tabac, s'associa a un risc elevat de convulsions i d'interaccions importants amb molts fàrmacs. El risc augmenta amb dosis altes, amb l'ús concomitant amb altres fàrmacs que redueixen el llindar convulsiu, i en pacients amb trastorns de l'alimentació o amb antecedents de convulsió, en els quals hi està contraindicat. Les concentracions tòxiques de **liti** també s'associen amb convulsions.

## Antiepilèptics

De manera paradoxal, molts antiepilèptics poden agreujar o desencadenar crisis convulsives, sobretot en pacients amb factors de risc, com l'hepatotoxicitat o l'encefalopatia induïda per l'antiepilèptic. L'elecció inadequada de l'antiepilèptic pot agreujar les convulsions. Tot i que els mecanismes no són del tot coneguts, s'han relacionat amb una elevació de les concentracions de GABA, o a reaccions idiosincràtiques dels fàrmacs, entre d'altres. D'altra banda, la retirada de l'antiepilèptic també pot donar lloc a convulsió.

## Antipsicòtics

De vegades, l'epilèpsia s'associa amb trastorns psiquiàtrics, i cal tractament amb antipsicòtics i antiepilèptics. Els **antipsicòtics**, tant els clàssics (fenotiazines, butirofenones) com els atípics (clozapina), poden reduir el llindar convulsiu i causar crisis comicials. Les interaccions farmacològiques entre antipsicòtics i antiepilèptics també poden reduir l'eficàcia dels antiepilèptics i augmentar el risc de convulsions.

## Antihistamínics $H_1$

Les concentracions tòxiques d'antihistamínics $H_1$ poden produir tant excitació del SNC com depressió. La sobredosi greu d'antihistamínics es pot associar amb convulsions. Els nens són més susceptibles als efectes convulsius d'aquests fàrmacs.[2] La **clorfenamina** i la **difenhidramina** s'han relacionat amb un risc més alt de convulsions en sobredosi que altres antihistamínics. Els antihistamínics de primera generació s'han associat a un risc més elevat que els de segona generació.

## Anestèsics

Tant els anestèsics inhalats com els d'administració intravenosa s'han associat amb una activitat a l'EEG similar a la convulsió. La seva relació causal en l'anestèsia és difícil,

perquè poden estar presents molts altres factors. L'activitat convulsiva també es pot produir durant la recuperació de l'anestèsia en pacients no epilèptics. **Enflurà**, **isoflurà** i **sevoflurà**, així com **etomidat**, **ketamina** i **propofol** s'han associat amb un risc de convulsions.[4]

Els anestèsics locals també poden produir convulsions. El risc de convulsions generalitzades amb **lidocaïna** augmenta amb la concentració plasmàtica. La bupivacaïna també s'hi ha implicat durant l'anestèsia regional. L'administració intravenosa accidental d'un anestèsic local és la causa més freqüent d'efectes adversos tòxics.

## Antibiòtics

La **penicil·lina** i altres antibiòtics beta-lactàmics poden produir convulsions perquè l'anell beta-lactàmic pot actuar com a antagonista competitiu del GABA en els receptors inhibidors.[5] Són factors de risc l'alteració renal, els extrems d'edat, la meningitis, i l'antecedent de convulsions. Les **cefalosporines** s'associen a un risc menor de convulsions que les penicil·lines, tot i que se n'han descrit a concentracions tòxiques. Els **carbapenems**, meropenem i sobretot imipenem, són neurotòxics i poden produir convulsions si no s'ajusten les dosis en cas d'insuficiència renal o de baix pes.

Les **quinolones**, com la norfloxacina, la ciprofloxacina i l'ofloxacina, poden produir convulsions, sobretot en sobredosi, tot i que la seva incidència és baixa. S'han descrit sobretot en pacients amb afectació renal o amb altres trastorns electrolítics.[6] L'administració concomitant de quinolones en pacients tractats amb fenitoïna pot reduir-ne les concentracions plasmàtiques i produir convulsions.

## Altres

La **isoniazida** pot produir convulsions a dosis terapèutiques per depleció de la piridoxina i la conseqüent inhibició de l'enzim implicat en la formació del GABA; l'administració intravenosa de piridoxina pot atenuar-ne l'efecte.

Les convulsions són un efecte advers relativament freqüent de substàncies estimulants com la **cocaïna** o les **amfetamines.**[7] L'**alcohol** també pot produir convulsions, tant en la intoxicació aguda com en la síndrome de retirada. L'ús d'algunes **plantes medicinals**, com la *Cimicifuga racemosa*, també s'han relacionat amb un risc de convulsions, i d'altres poden interaccionar amb els fàrmacs antiepilèptics i reduir-ne l'eficàcia.[8]

## Risc de convulsions en persones d'edat avançada

Les persones d'edat avançada tenen més risc de patir una convulsió relacionada amb un fàrmac. S'ha relacionat amb una sensibilitat neuronal augmentada, la qual pot coexistir amb una disfunció del sistema nerviós deguda sobretot a la isquèmia cerebral. L'excreció reduïda i la farmacocinètica alterada contribueixen a augmentar-ne el risc. Cal recordar que la polimedicació freqüent dóna lloc a interaccions farmacològiques amb conseqüències greus.

## Conclusió

Diversos fàrmacs poden produir convulsions per efecte epileptogen directe o bé després de la seva retirada, com a conseqüència d'efectes metabòlics com una hipoglucèmia, o per interacció amb un antiepilèptic que en redueix l'eficàcia. Entre els fàrmacs implicats cal destacar els antidepressius tricíclics (sobretot a dosis altes), la venlafaxina, el bupropió i la clozapina. Els fàrmacs antiepilèptics també poden causar o agreujar una crisi convulsiva, i la retirada de fàrmacs depressors del sistema nerviós central, com les benzodiazepines, l'alcohol i els antiepilèptics n'és també una causa freqüent d'aquesta reacció adversa greu.

Davant d'una crisi convulsiva, cal fer una anamnesi acurada i pensar en la possibilitat que pot haver estat causada per un fàrmac. Independentment de l'agent etiològic, les convulsions són un símptoma greu que requereix tractament urgent. En molts casos cal retirar el fàrmac i instaurar tractament antiepilèptic.

Si se sospita que les convulsions han estat produïdes per un medicament, cal notificar el cas al Centre de Farmacovigilància.

### Bibliografia


1. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Drug-induced convulsions. Lancet 1972; 2: 677-9.
2. Zacara G, Muscas GC, Messori A. Clinical features, pathogenesis and management of drug-induced seizures. Drug Saf 1990; 5: 109-51.
3. Coleman JJ. Drug-induced seizures. Adv Drug React Bull 2004; 227: 871-4.
4. Walder BM, Tramer MRM, Seeck MM. Seizure-like phenomena and propofol: a systematic review. Neurology 2002; 58: 1.327- 32.
5. Barrons RW, Murray KM, Richey RM. Populations at risk for penicillin-induced seizures. Ann Pharmacother 1992; 26: 26- 9.
6. Kushner JM, Peckman HJ, Snyder CR. Seizures associated with fluoroquinolones. Ann Pharmacother 2001; 35: 1.194-8.
7. Zagnoni PG, Albano C. Psychostimulants and epilepsy. Epilepsia 2002; 43(supl 2): 28- 31.
8. Tyagi A, Delanty N. Herbal remedies, dietary supplements, and seizures. Epilepsia 2003; 44: 228- 35.



**© 2006. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.**



**Director** Rafael Manzanera López. **Subdirector** Joan Serra Manetas.

**Comitè editorial** Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Joan Costa, Eduard Diogène, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Consuelo Pedrós, Neus Rams.

**Subscripcions:** Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 427 46 46. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.es, o bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@ics.scs.es

ISSN 1696-4136 - Dipòsit Legal B-6420-2003

**www.gencat.net/salut**