

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 4, n.º 1 • enero - febrero 2006



Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Angioedema por IECA y ARA-II
- Convulsiones por fármacos

Angioedema por IECA y ARA-II ■

El angioedema es un efecto indeseado bien conocido de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). También se ha descrito con los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II).¹

Se ha estimado que entre un 0,1 y un 0,2% de pacientes tratados con IECA desarrollan angioedema.² La incidencia aumenta hasta el 1% en pacientes tratados durante más de 10 años.³ No se ha estudiado la incidencia en pacientes tratados con ARA-II, pero parece que sería inferior.⁴

Es una reacción adversa que puede ser grave, sobre todo si hay afectación de las vías respiratorias; ha habido casos que han requerido traqueotomía y también casos mortales.^{5,6} En una cohorte de pacientes tratados con IECA que presentaron angioedema se describió que el más frecuente era el angioedema facial, seguido del lingual y el de glotis.⁶ La afectación intestinal es muy rara, pero se han descrito algunos casos y se necesita un alto grado de sospecha con el fin de que no conduzca a intervenciones quirúrgicas innecesarias.^{5,7}

Aparece generalmente durante la primera semana de tratamiento, pero a veces se presenta años después del inicio del IECA.^{2,3,6,7} En muchos casos es un cuadro que se autolimita, aunque no se suspenda el fármaco, lo que dificulta que se sospeche una relación causal con el medicamento.⁷ Sin embargo, es frecuente la recurrencia y la presentación de episodios de mayor gravedad en los

pacientes en los que el IECA no se suspende definitivamente.⁶⁻⁸ En el estudio de seguimiento citado anteriormente se vio que entre la aparición del primer episodio y la suspensión del IECA transcurría una media de 10 meses; en la mitad de estos pacientes, los episodios se habían ido repitiendo a lo largo del tiempo en que se había mantenido la administración del IECA.⁶

En cuanto a los ARA-II, el período de latencia también puede ser muy largo. Se ha descrito que el angioedema puede aparecer entre 24 horas y 16 meses después del inicio del fármaco.⁹

Respecto al mecanismo de producción, es preciso recordar que la inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina reduce el catabolismo de la bradicinina. Se cree que el angioedema producido por los IECA está inducido por el incremento de bradicinina.⁶

Para los ARA-II, el mecanismo no es bien conocido. Dado que teóricamente no afectan la bradicinina, se pensaba que podían ser una alternativa a los IECA en los pacientes que presentaban reacciones adversas relacionadas con el incremento de esta sustancia. No obstante, se han descrito casos de angioedema por diferentes ARA-II y su seguridad en estos pacientes es muy debatida.^{1,6,7,10} Se ha propuesto que, a pesar de no incrementar los niveles de bradicinina, pueden interferir en el sistema de las cininas como consecuencia de su acción sobre los receptores de tipo 2 de la angiotensina.^{1,11} Se han descrito casos de pacientes que presentaron angioedema asociado al uso de IECA que desapareció con la interrupción del medicamento y que recurrió cuando se inició tratamiento con un ARA-II, desapareciendo al retirarlo.^{1,6,9,12}

Se han propuesto algunos factores de riesgo para el desarrollo de angioedema asociado al uso de IECA, como características étnicas (parece que tendrían más riesgo los pacientes de raza negra) y la historia de angioedema hereditario.^{3,4,9} No se ha visto relación con la dosis del medicamento ni con el sexo o la edad de los pacientes.⁴

El tratamiento de este efecto indeseado es sintomático. Hay que suspender el fármaco y evitar las reexposiciones posteriores al mismo medicamento o a otros del mismo grupo. En cuanto a la posibilidad de sustitución de un IECA por un ARA-II, se debe hacer una cuidadosa valoración de la relación beneficio-riesgo en cada caso, aunque, en general, resulta desaconsejable.¹

Notificaciones de reacciones adversas

Hasta el momento de elaborar este boletín, en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña se han recibido 79 notificaciones espontáneas de sospecha de angioedema por algún IECA (54 por enalapril, 13 por captopril, 8 por quinapril, 3 por perindopril y una por fosinopril). En 28 notificaciones se describe edema facial y/o periorbitario, en 6 edema de laringe, en 5 edema de lengua y en el resto no se especifica la localización. En 6 casos hubo reexposición positiva, es decir, el angioedema se volvió a presentar al volver a administrar el mismo medicamento. En 65 casos se conocía el tiempo transcurrido entre el inicio del medicamento y la aparición del angioedema y éste oscilaba entre menos de 24 horas y 27 meses (con una mediana de 2 días); cuarenta y ocho de estos casos se presentaron durante la primera semana.

De notificaciones de sospecha de angioedema por ARA-II se han recibido 14 (6 por losartán, 4 por valsartán, 2 por candesartán y 2 más por telmisartán). En tres casos se describe angioedema facial y/o periorbitario y en el resto no se especifica la localización. En un paciente hubo reexposición positiva; en otro destaca que el ARA-II se prescribió para sustituir a un IECA en un paciente que había presentado tos. En 11 casos se conoce el tiempo transcurrido entre el inicio del ARA-II y la aparición del angioedema,

que oscilaba entre menos de 24 horas y 8 meses (con una mediana de 2 días); nueve casos aparecieron durante la primera semana.

Conclusión

Dada la potencial gravedad de esta reacción adversa y que se puede presentar mucho tiempo después de iniciar el IECA o el ARA-II, es importante que se tenga presente esta posibilidad y que se mantenga un alto grado de sospecha. Si un paciente tratado con cualquiera de estos medicamentos presenta un angioedema será necesario suspender el tratamiento, independientemente del tiempo que lo ha recibido. Una vez resuelto el episodio agudo no es recomendable reiniciar la administración del IECA o del ARA-II ni sustituirlo por otro medicamento de ninguno de estos grupos.

Ante la sospecha de angioedema por IECA o ARA-II, hay que notificar el caso en el Centro de Farmacovigilancia.

Bibliografía

- 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 pathophysiology. *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, pathophysiology, 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 underestimated. *Am Pharm 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.

Convulsiones por fármacos

Las convulsiones son un motivo frecuente de ingreso en el hospital. La causa más frecuente es la epilepsia, pero diversos factores pueden contribuir a su aparición tanto en pacientes epilépticos como no epilépticos (enfermedad vascular cerebral, anomalías cerebrales, trastornos electrolíticos, fracaso orgánico, y el uso de fármacos o su retirada). En un estudio de 32.812 pacientes ingresados con convulsiones, un 0,08% se relacionaron con fármacos.¹ Su evaluación suele ser complicada, porque las convulsiones pueden ser debidas al tratamiento farmacológico o a la enfermedad de base. En la tabla 1 se incluyen los principales grupos de fármacos implicados en las convulsiones.²

Mecanismos

Los fármacos pueden causar convulsiones por efecto directo o indirecto. Los que las producen por efecto directo, o también denominados con riesgo epileptógeno, pueden hacerlo a concentraciones terapéuticas o sólo a concentraciones tóxicas, según el fármaco. Otros las pueden provocar de manera indirecta al reducir la eficacia de los fármacos antiepilépticos en pacientes tratados por convulsiones, o como consecuencia de efectos metabólicos como una hipoglucemia o una hiponatremia. Otros efectos adversos, como la hipoxia, la arritmia o el edema cerebral se pueden manifestar con convulsiones.

Los mecanismos fisiológicos exactos no son del todo conocidos, porque se combinan muchos factores, como la insuficiencia renal o hepática, anomalías estructurales del SNC, enfermedades médicas concomitantes, o la

Tabla 1. Fármacos que pueden producir convulsiones.

- **Antidepresivos y litio**
 - antidepresivos tricíclicos
 - IMAO
 - nuevos antidepresivos: ISRS, venlafaxina, bupropion
 - sales de litio
 - **Antihistamínicos H₁**
 - **Antipsicóticos:**
 - clásicos: fenotiacinas (clorpromazina), butirofenonas (haloperidol)
 - atípicos (clozapina)
 - **Antiepilépticos**
 - **Antituberculosos:** isoniacida
 - **Antipalúdicos:** cloroquina, mefloquina
- **Estimulantes del SNC:** teofilina, cocaína, anfetaminas
 - **Anestésicos:**
 - generales: isoflurano, ketamina, etomidato
 - locales: lidocaína
 - **Antiarrítmicos:** lidocaína, mexiletina, disopiramida, quinidina, propranolol
 - **Analgésicos opiáceos:** petidina, dextropropoxifeno
 - **Antiinflamatorios:** ácido mefenámico, indometacina
 - **Antibióticos:** penicilinas, cefalosporinas, carbapenems, quinolonas
 - **Inmunosupresores:** ciclosporina, azatioprina
 - **Vacunas:** tosferina
 - Interacciones **plantas medicinales** con antiepilépticos

polimedicación.³ En algunos estudios en animales se han implicado mecanismos neurofisiológicos, como el antagonismo de la adenosina (que podría explicar el riesgo epileptógeno de la teofilina), el antagonismo del receptor del GABA (ácido γ -aminobutírico), la disminución de las concentraciones de acetilcolina, la captación presináptica de adrenalina y/o serotonina y el bloqueo de la dopamina (en el caso de los antidepresivos o de los antipsicóticos). Dado que la función cerebral normal requiere el equilibrio de hormonas y neurotransmisores con sus respectivos receptores, una alteración daría lugar a una función neurofisiológica anormal como las convulsiones. Un exceso de neurotransmisores excitantes (como el glutamato) o el déficit de inhibidores (como el GABA), puede producir convulsiones. Es más difícil de explicar como sustancias que no tienen un efecto directo sobre los neurotransmisores cerebrales o sobre sus receptores causan convulsiones.

Antidepresivos

Muchos antidepresivos pueden producir convulsiones a dosis terapéuticas por efectos directos sobre el SNC. Es más frecuente al inicio del tratamiento, cuando hay cambios súbitos de dosis o en caso de una retirada brusca de la medicación. Los antidepresivos **tricíclicos** pueden producir convulsiones con una frecuencia de 0,1-0,5% a dosis terapéuticas, y el riesgo aumenta hasta un 13% en caso de sobredosis mortal. Los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (**ISRS**) y la **venlafaxina** se asocian a un riesgo menor, pero también pueden producir convulsiones graves en caso de sobredosis.

El **bupropion**, un inhibidor selectivo de la recaptación de dopamina comercializado para el tratamiento de la deshabituación del tabaco, se asocia a un riesgo elevado de convulsiones y de interacciones importantes con muchos fármacos. El riesgo aumenta con dosis altas, con el uso concomitante con otros fármacos que reducen el umbral convulsivo, y en pacientes con trastornos de la alimentación o con antecedentes de convulsión, en los que está contraindicado. Las concentraciones tóxicas de **litio** también se asocian a convulsiones.

Antiepilépticos

De manera paradójica, muchos antiepilépticos pueden agravar o desencadenar crisis convulsivas, sobre todo en pacientes con factores de riesgo, como la hepatotoxicidad

o la encefalopatía inducida por el antiepiléptico. La elección inadecuada del antiepiléptico puede agravar las convulsiones. Aunque los mecanismos no son del todo conocidos, se han relacionado con una elevación de las concentraciones de GABA, o a reacciones idiosincráticas de los fármacos, entre otros. Por otra parte, la retirada del antiepiléptico también puede dar lugar a convulsión.

Antipsicóticos

A veces, la epilepsia se asocia a trastornos psiquiátricos, y es necesario tratamiento con antipsicóticos y antiepilépticos. Los **antipsicóticos**, tanto los clásicos (fenotiacinas, butirofenonas) como los atípicos (clozapina), pueden reducir el umbral convulsivo y causar crisis comiciales. Las interacciones farmacológicas entre antipsicóticos y antiepilépticos también pueden reducir la eficacia de los antiepilépticos y aumentar el riesgo de convulsiones.

Antihistamínicos H₁

Las concentraciones tóxicas de antihistamínicos H₁ pueden producir tanto excitación del SNC como depresión. La sobredosis grave de antihistamínicos se puede asociar a convulsiones. Los niños son más susceptibles a los efectos convulsivos de estos fármacos.² La **clorfenamina** y la **difenhidramina** se han relacionado con un riesgo más alto de convulsiones en sobredosis que otros antihistamínicos. Los antihistamínicos de primera generación se han asociado a un riesgo más elevado que los de segunda generación.

Anestésicos

Tanto los anestésicos inhalados como los de administración intravenosa se han asociado a una actividad al EEG similar a la convulsión. Su relación causal en la anestesia es difícil, porque pueden estar presentes muchos otros factores. La actividad convulsiva también se puede producir durante la recuperación de la anestesia en pacientes no epilépticos. **Enflurano**, **isoflurano** y **sevoflurano**, así como **etomidato**, **ketamina** y **propofol** se han asociado a un riesgo de convulsiones.⁴

Los anestésicos locales también pueden producir convulsiones. El riesgo de convulsiones generalizadas con **lidocaína** aumenta con la concentración plasmática. La bupivacaína también se ha implicado durante la anestesia regional. La administración intravenosa accidental de un anestésico local es la causa más frecuente de efectos adversos tóxicos.

Antibióticos

La **penicilina** y otros antibióticos beta-lactámicos pueden producir convulsiones porque el anillo beta-lactámico puede actuar como antagonista competitivo del GABA en los receptores inhibidores.⁵ Son factores de riesgo la alteración renal, los extremos de edad, la meningitis, y el antecedente de convulsiones. Las **cefalosporinas** se asocian a un riesgo menor de convulsiones que las penicilinas, aunque se han descrito a concentraciones tóxicas. Los **carbapenems**, meropenem y sobre todo imipenem, son neurotóxicos y pueden producir convulsiones si no se ajustan las dosis en caso de insuficiencia renal o de bajo peso.

Las **quinolonas**, como norfloxacina, ciprofloxacina y ofloxacina, pueden producir convulsiones, sobre todo en sobredosis, aunque su incidencia es baja. Se han descrito sobre todo en pacientes con afectación renal o con otros trastornos electrolíticos.⁶ La administración concomitante de quinolonas en pacientes tratados con fenitoína puede reducir sus concentraciones plasmáticas y producir convulsiones.

Otros

La **isoniacida** puede producir convulsiones a dosis terapéuticas por depleción de la piridoxina y la consecuente inhibición de la enzima implicada en la formación del GABA; la administración intravenosa de piridoxina puede atenuar su efecto.

Las convulsiones son un efecto adverso relativamente frecuente de sustancias estimulantes como la **cocaína** o las **anfetaminas**.⁷ El **alcohol** también puede producir convulsiones, tanto en la intoxicación aguda como en el síndrome de retirada. El uso de algunas **plantas medicinales**, como la *Cimicifuga racemosa*, también se han relacionado con un riesgo de convulsiones, y otras pueden interactuar con los fármacos antiepilépticos y reducir su eficacia.⁸

Riesgo de convulsiones en personas de edad avanzada

Las personas de edad avanzada tienen más riesgo de sufrir una convulsión relacionada con un fármaco. Se ha relacionado con una sensibilidad neuronal aumentada, que

puede coexistir con una disfunción del sistema nervioso debida sobre todo a la isquemia cerebral. La excreción reducida y la farmacocinética alterada contribuyen a aumentar el riesgo. Es preciso recordar que la polimedición frecuente da lugar a interacciones farmacológicas con consecuencias graves.

Conclusión

Diversos fármacos pueden producir convulsiones por efecto epileptógeno directo o bien después de su retirada, como consecuencia de efectos metabólicos como una hipoglucemia, o por interacción con un antiepiléptico que reduce su eficacia. Entre los fármacos implicados es preciso destacar los antidepresivos tricíclicos (sobre todo a dosis altas), la venlafaxina, el bupropion y la clozapina. Los fármacos antiepilépticos también pueden causar o agravar una crisis convulsiva, y la retirada de fármacos depresores del sistema nervioso central, como las benzodiazepinas, el alcohol y los antiepilépticos es también una causa frecuente de esta reacción adversa grave.

Ante una crisis convulsiva, hay que hacer una anamnesis cuidadosa y pensar en la posibilidad de que puede haber sido causada por un fármaco. Independientemente del agente etiológico, las convulsiones son un síntoma grave que requiere tratamiento urgente. En muchos casos se debe retirar el fármaco e instaurar tratamiento antiepiléptico.

Si se sospecha que las convulsiones han sido producidas por un medicamento, hay que notificar el caso en el Centro de Farmacovigilancia.

Bibliografía

- 1 Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Drug-induced convulsions. *Lancet* 1972; 2: 677-9.
- 2 Zaccara 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, Seck 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.

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

Subscripciones: 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 bien en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@ics.scs.es

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