

## 2.- HIPOGLUCEMIA POR INTERACCION ENTRE INSULINA, IECA Y AINE.

En el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid se ha recibido una notificación de aparición de tres episodios de hipoglucemia en una paciente tratada crónicamente con insulina por diabetes mellitus y con captoprilo y verapamilo por hipertensión arterial (HTA), todos ellos media hora después de ingerir aceclofenaco por la mañana; este antiinflamatorio no esteroideo se introdujo por una reagudización de su gonartrosis. En la valoración de la relación de causalidad, la relación cronológica es favorable y la reacción reaparece con la reexposición a aceclofenaco.

Los pacientes diabéticos, especialmente si son ancianos, tienen regímenes terapéuticos con múltiples fármacos. La posibilidad de interacciones entre los distintos fármacos capaces de alterar el control de la glucemia se incrementa en relación exponencial al número de fármacos, pudiendo producir clínica de hipo o hiperglucemia (O'Byrne S, 1990; Scheen AJ, 1995; White JR, 1993).

Las interacciones que potencian la acción de los antidiabéticos pueden ser farmacocinéticas o farmacodinámicas. Dentro de las primeras, las sulfonilureas pueden ser desplazadas por competición de su unión a proteínas plasmáticas y puede haber una inhibición de su metabolismo hepático o una reducción de su aclaramiento renal. La absorción de la insulina, desde su depósito subcutáneo, puede ser más rápida cuando se administran fármacos vasodilatadores (Scheen AJ, 1995).

Las interacciones dinámicas que producen hipoglucemia afectan a la secreción de insulina por las células  $\beta$ -pancreáticas, a la producción hepática de glucosa, a los mecanismos de contrarregulación hormonal y a la acción de la insulina a nivel de los tejidos periféricos (Maréchaud R, 1995).

La población diabética tiene una mayor prevalencia de HTA que la población normal, especialmente cuando aparece nefropatía. Algunos estudios a corto plazo sugieren que el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) puede tener ventajas sobre otros antihipertensivos, en cuanto a reducir la microalbuminuria o proteinuria persistente, cuando se utilizan para el tratamiento de la HTA en estos pacientes. Se han comunicado casos de hipoglucemia en pacientes con DMNID que reciben antidiabéticos orales (sulfonilurea o biguanida) poco tiempo después de comenzar un tratamiento con captoprilo o enalapril (Baba T, 1992). Además en un estudio de casos-control, entre pacientes diabéticos tratados con insulina o antidiabéticos orales admitidos en un hospital por hipoglucemia, el uso de IECA se asoció a un aumento del riesgo de ingreso hospitalario por hipoglucemia (Herings RMC, 1995).

El captoprilo puede afectar al metabolismo de la glucosa, se piensa que por acúmulo de bradiquinina en la circulación, pues no se elimina por inhibición de la quinasa II, resultando un efecto vasodilatador en músculo esquelético y riñón que

produce un aumento de la utilización de glucosa por el músculo esquelético; además, en el hígado hay una disminución de flujo y podría estar reducida la absorción gastrointestinal de glucosa y la liberación de glucosa hepática a la circulación, contribuyendo a la hipoglucemia (Kodama J, 1990; Berne C 1991). Por otra parte los IECA no producen taquicardia en respuesta a la vasodilatación, lo que indica una atenuación del sistema nervioso simpático que puede bloquear los mecanismos de contrarregulación hormonal (Chan JCN, 1991).

El tratamiento con aspirina para la profilaxis de la enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), por artropatía relacionada con obesidad crónica, es frecuente en pacientes diabéticos. Se han comunicado casos de hipoglucemia en diabéticos y no diabéticos tratados con dosis terapéuticas de salicilatos y en pacientes que tomaban simultáneamente sulfonilureas y fenilbutazona o salicilatos (Seltzer HS, 1972); esporádicamente también se han comunicado interacciones entre sulfonilureas y antiinflamatorios no esteroideos como diclofenaco, piroxicam y naproxeno (Girardin E, 1992).

La vida media de la tolbutamida y clorpropamida aumenta por inhibición de su metabolismo hepático tras la administración de fenilbutazona, ésta además incrementa la proporción de clorpropamida libre y disminuye su excreción renal; el mecanismo por el que potencia la acción de la glibenclamida aún no se ha dilucidado. Las pirazolonas aumentan la vida media de la tolbutamida por inhibición de su metabolismo. Los salicilatos desplazan de su unión a proteínas a las sulfonilureas (Hansen JM, 1977).

Los niveles plasmáticos de insulina y la respuesta insulínica a la hiperglucemia aumentan tras la administración de salicilatos, pero las concentraciones de péptido C no cambian, se produce un menor aclaramiento de insulina y sin embargo una menor utilización de la glucosa por tejidos periféricos, a pesar de los mayores niveles de insulina; el efecto hipoglucemiante de la aspirina se puede explicar por el incremento de disponibilidad de insulina, que reduce la producción hepática de glucosa (O'Byrne S, 1990; Chan JCN, 1991).

Los bloqueadores de los canales del calcio pueden disminuir la liberación de insulina por el páncreas pues depende de la entrada de iones calcio en la célula beta (O'Byrne S, 1990), se ha sugerido que incrementan la permeabilidad hepática a la glucosa, disminuyen la permeabilidad celular a la glucosa, inhiben la glucogenólisis inducida por glucagón e inhiben la gluconeogénesis, pero ninguno de estos mecanismos afecta marcadamente al metabolismo de la glucosa en la mayoría de los pacientes diabéticos (Hansten PD, 1993), aunque se han comunicado algunos casos de hiperglucemia grave con dosis terapéuticas. No se conoce si estos fármacos, por sus propiedades vasodilatadoras pueden afectar a la absorción de la insulina en pacientes tratados con insulina (Chan JCN, 1991).

## Farmacología

El zipeprol es un derivado de la piperazina (alfa-(alfa-metoxi-benzil)-4-(beta-metoxifenetil)-1-piperazina-etanol). Los datos en animales demostraron que posee una acción antitusígena a nivel central, acompañada de una actividad broncoespasmolítica, a través de mecanismos anticolinérgicos, antihistamínicos-H<sub>1</sub> y antibradiquinínicos (4,5). Con dosis equivalentes, los efectos son menores que con codeína y superiores a los de dextrometorfano (4). La depresión respiratoria se producía en la rata con dosis superiores a 300 mg/kg. No se demostró ninguna actividad específica adicional en el SNC. En particular no se comprobó potencial adictivo, ni dependencia física (4).

La semivida del zipeprol es breve, de 70 minutos. Produce varios metabolitos activos, que atraviesan la barrera hematoencefálica y son de mayor semivida que el zipeprol, de 4,5 a 5,5 horas. Se excretan por la orina (6).

Las dosis terapéuticas de zipeprol en adultos por vía oral son de 75 mg cada 8-12 horas y por vía rectal de 150 mg cada 12-24 horas.

## Adicción y dependencia

Desde finales de 1984 se han ido publicando casos de abuso y dependencia al zipeprol (6,7). En 1990 se conocieron los primeros casos de muertes por intoxicación aguda en Italia (8). En total se han publicado, al menos, 75 casos de abuso y dependencia (4,6,7,9-13) y, como mínimo, 5 muertes por intoxicación aguda (1,2,8).

El perfil de la adicción al zipeprol se puede definir con las siguientes características: generalmente se presenta en jóvenes que consumen dosis altas de zipeprol con fines alucinógenos, euforizantes y sedantes; a veces se acompaña de otras adicciones, aunque se ha publicado un caso sin historia de adicción alguna (9); se asocia frecuentemente con trastornos de la personalidad; el adicto, a veces, descubre accidentalmente las propiedades alucinógenas; el efecto psicodisléptico dura alrededor de unas 3 horas y a continuación aparece una depresión de rebote, que ocasiona las tomas repetidas, de 3 a 10 diarias; algunos adultos han llegado a ingerir dosis diarias de más de 6000 mg de zipeprol (unos 12 frascos de jarabe); el consumo de dosis altas produce euforia, seguida de depresión y amnesia retrógrada; las alucinaciones visuales (en el 91% de los casos publicados) recuerdan a las presentes en el delirium tremens alcohólico; las crisis convulsivas generalizadas son frecuentes (en el 75% de los casos publicados) y son el efecto más grave, incluso con dosis relativamente bajas (375 mg) (4); el grado de dependencia puede ser muy marcado y la compulsión a consumirlo muy difícil de controlar (13); en dos casos, las crisis convulsivas no se asociaron inicialmente con el abuso de zipeprol, sino que se diagnosticaron como de tipo epiléptico (7).

Los resultados de estos estudios concluyeron que dosis elevadas de zipeprol producen irritación cortical generaliza-

da y efectos neurotóxicos localizados (6,7,11-13), que son transitorios, como los descritos para la piperazina hace más de 30 años (14,15).

El síndrome de abstinencia en estos pacientes se presentaba a las 8-13 horas de interrumpir súbitamente el zipeprol o por la administración de naloxona. Los signos y síntomas eran similares a los que induce la heroína, pero de intensidad más débil y de duración más prolongada (7 a 10 horas) (4).

En España no se han detectado casos de abuso y dependencia. En la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia (a diciembre de 1995) hay 17 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a zipeprol. De ellas, 11 son de naturaleza alérgica, cuatro más son alteraciones gastrointestinales y solamente dos notificaciones refieren alteraciones del sistema nervioso: una niña de un año con convulsiones y discinesia aguda y un niño de 3 años con alteración en la marcha y síncope a los ocho días de iniciar el tratamiento.

En conclusión, existen evidencias suficientes después de más de 20 años de uso para asegurar que el zipeprol induce dependencia física, con desarrollo de tolerancia y de síndrome de abstinencia (4). Esta adicción es similar a la que se observa con los opiáceos, con excepción de los trastornos perceptivos (alucinaciones visuales, auditivas y táctiles) que parecen ser altamente específicas (13). Hoy en día existen otros fármacos alternativos de manejo más seguro, como el dextrometorfano, de primera elección como antitusígeno en niños.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Mortes causadas por Zipeprol! Justifica-se a existência de medicamentos à base desta substancia no Brasil?. Boletim CEBRID 1990 decembro; n° 3:5.
- 2.- Zipeprol: até que enfim aconteceu!. Boletim CEBRID 1991 marzo; n° 4:8.
- 3.- Orden de 27 de diciembre de 1995. BOE n°26, 30 de enero de 1996.
- 4.- Janiri L, Mannelli P, Persico AM, Diodato S, Tempesta E. Zipeprol is a newly abused antitussive with an opioid spectrum and hallucinogenic effects. Drug Alcohol Depend 1991;27:121-125.
- 5.- Cosnier D, Hache J, Labrid C, Rispat G. General pharmacological properties of a new non-opiate antitussive, zipeprol (3024 CERM): II. Action on the cardiovascular system, intestinal transit and central nervous system. Arzneimittelforschung 1976;26(5):848-855.
- 6.- Moroni C, Cerchiari EL, Gasparini M, Rota E. Overdosage of zipeprol a non-opioid antitussive agent. Lancet 1984;i:45.
- 7.- Perraro F, Beorchia A. Convulsions and cerebral oedema associated with zipeprol abuse. Lancet 1984;i:45-46.
- 8.- Crippa O, Poletini A, Avato FM. Lethal poisoning by zipeprol in drug addicts. J Forensic Sci 1990;35(4):992-999.
- 9.- Mallaret MP, Lauby VC, Cornier PH, Barjhoux CE, Danel VJ. Zipeprol: primary dependence in an unaddicted patient. Ann Pharmacother 1995;29:540.

10.- Roche J, Hamici R, Danel T, Bailly D, Parquet PhJ. Zipeprol addiction. A report of three cases. Sem Hop Paris 1991;67:1725-1727.

11.- Silva H, Salvo JH. Abuso de zipeprol: un problema emergente. Rev Psiquiatr (Santiago de Chile) 1993;10(3):13-17.

12.- Cordero MJ. Adicción a zipeprol: tres casos clínicos. Rev Psiquiatr (Santiago de Chile) 1993;10(3):18-21.

13.- Silva H, Salvo JH. Adicción a zipeprol. Presentación de dos casos. Rev Med Chile 1993; 121:1029-1031.

14.- Schuch P, Stephan U, Jacobi G. Neurotoxic side effects of piperazine (letter). Lancet 1996;i:1218.

15.- Nickey IN. Possible precipitation of petit mal seizures with piperazine citrate. JAMA 1966;195:1069.

#### **Reacciones adversas que deben notificarse.**

\* **Todas las reacciones a medicamentos introducidos hace menos de tres años en el mercado.**

\* **Para todos los medicamentos:**

- Reacciones graves, es decir, que determinen el fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa y hospitalización o prolongación de ésta.
- Reacciones adversas que no se hallen descritas en el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
- Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.

#### **Comité Editorial:**

Dr. Francisco Abad Santos, Dr. Antonio J. Carcas Sansuán, Dra. Carmen Esteban Calvo, Dr. Jesús Frías Iniesta, Dr. Ignacio Galicia de Pedro, Dr. Antonio García García, Dr. Pedro Guerra López, Dra. Carmen Ibáñez Ruiz, Dra. María Mendoza Rivera, Dr. Jesús de Rosendo González, Dr. Pedro Sánchez García, Dr. Arturo Soto Matos-Pita, Dr. Pedro Zapater Hernández. Secretaria de Redacción: Dña. Amelia Baeza Picazo.

#### **Comité Técnico del Centro de Farmacovigilancia de Madrid:**

A. J. Carcas Sansuán (Farmacólogo Clínico. Hospital La Paz).

E. Cruz Martos (Farmacéutica de Área. Comunidad de Madrid).

C. Esteban Calvo (Farmacóloga Clínica. Centro de Farmacovigilancia).

J. Frías Iniesta (Director del Centro de Farmacovigilancia).

I. Galende Domínguez (Farmacóloga Clínica. Servicio de Ordenación Farmacéutica. Comunidad de Madrid).

C. Martínez Garrido (Jefa de Sección. Servicio de Farmacia. Hospital Ramón y Cajal).

A. Gil Aguado (Jefe de Sección. Servicio de Medicina Interna. Hospital La Paz).

I. Lobato Casado (Jefe del Servicio de Ordenación Farmacéutica. Comunidad de Madrid).

E. Vargas Castrillón (Farmacólogo Clínico. Hospital Clínico San Carlos).



Dirección General de Farmacia  
y Productos Sanitarios  
**MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO**

**SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA**  
Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos