

Cinque cose da sapere su... i farmaci che causano edema

Five things to know about... edema-inducing drugs

Saul Fina¹, Tecla Mastronuzzi²

¹SIMG Macroarea Cronicità; ²SIMG Coordinatore Macroarea Prevenzione



Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

Cinque cose da sapere su... i farmaci che causano edema Rivista SIMG 2024; 31(05):48-49.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

L'edema è una condizione frequente che affligge oltre 200 milioni di persone ogni anno nel mondo. I meccanismi alla base dell'edema sono molteplici, tuttavia la condizione risultante definitiva è la presenza di trasudato che imbibisce un determinato tessuto.

Il liquido che costituisce l'edema può accumularsi in moltissimi distretti corporei, principalmente nelle zone declivi e più frequentemente nel terzo inferiore di gamba, nella caviglia e nel piede. Ed è di questo sintomo, frequente motivo di accesso presso l'ambulatorio del medico di famiglia, nonché frequente effetto collaterale di farmaci, che tratteremo maggiormente.

Molti farmaci, seppur con rischio relativo diverso, possono dare edemi declivi, e possono essere suddivisi in 5 gruppi^{1,2}.

1. FARMACI CARDIOVASCOLARI

Bloccanti del canale del calcio-diidropiridinici: questa è una delle tre classi farmacologiche che il medico di famiglia utilizza in prima battuta per il trattamento della ipertensione arteriosa.

Sono farmaci efficaci nella riduzione della pressione e quindi nella riduzione del rischio cardiovascolare globale e in almeno il 10% dei pazienti causano edemi declivi, il cui rischio è maggiore nelle donne, negli anziani, nei polimorbidi, negli obesi.

L'evento avverso è dose dipendente dal momento che si manifesta più raramente alle basse dosi e non ci sono significative differenze fra una molecola e l'altra, pur comprendendo più raramente nei calcio antagonisti non diidropiridinici. Il meccanismo è dato dalla intensa vasodilatazione periferica, assai maggiore nel distretto pre-capillare rispetto al post-capillare, si verifica pertanto un aumento della pressione idrostatica capillare con conseguente osmosi verso l'interstizio. L'associazione terapeutica con ace-inibitori o bloccanti del recettore dell'angioten-

sina, riduce il rischio^{1,2}.

Nitrati: sono farmaci indicati nel trattamento dei sintomi della cardiopatia ischemica; tuttavia, il loro utilizzo si è ridimensionato a causa dell'affermarsi di altre valide alternative farmacologiche e di procedure cardio-interventistiche. I nitrati inducono intensa venodilatazione per ridurre il precarico, aumentando così il rischio di edemi declivi².

Ace-inibitori: in rari casi questi farmaci provocano angioedema a causa dell'inibizione della bradichinina e del conseguente aumento della permeabilità capillare¹.

2. FARMACI PER IL DOLORE

FANS: inibiscono la ciclossigenasi 1 e 2 con una affinità variabile. A livello renale l'inibizione della ciclossigenasi vasocostringe l'arteriola afferente riducendo la velocità di filtrazione glomerulare, aumentando il volume plasmatico e la pressione arteriosa e causando così edemi^{2,3}.

Gabapentinoidi: pregabalin e gabapentin sono farmaci utilizzati in monoterapia o in terapia combinata per il trattamento del dolore neuropatico o per il dolore misto. La loro azione farmacologica è legata all'azione sui canali del calcio voltaggio-dipendenti nei neuroni. Questa modulazione riduce il rilascio di neurotrasmettitori che sono associati alla percezione del dolore e alla trasmissione degli impulsi nervosi, diminuendo quindi la sensazione di dolore. Il meccanismo dell'edema è analogo a quello indotto dai farmaci bloccanti il canale del calcio diidropiridinici¹.

3. FARMACI ANTIDIABETICI

Tiazolidinedioni: di questa classe di farmaci, in Italia l'unico autorizzato è il pioglitazone. Questo farmaco aumenta la trascrizione genetica legata al PPAR-gamma con conseguente sensibilizzazione periferica alla azione dell'insulina, è sempre meno



molto raro con gli antipsicotici di nuova generazione⁴.

5. CORTICOSTEROIDI

Gli steroidi, sebbene con sensibili differenze fra molecole, hanno intrinseca attività mineralcorticoide: questa azione crea ritenzione idrosalina, aumentando il volume plasmatico, quindi la pressione idrostatica e potenzialmente gli edemi, anche declivi. Metilprednisolone e desametasone sono gli steroidi con minor azione mineralcorticoide⁴.

CONCLUSIONI

Gli edemi declivi sono un motivo frequente di consulto in medicina generale e non di rado sono secondari a farmaci. Numerosi farmaci sono potenzialmente in grado di causare questo fastidioso effetto collaterale, e figurano nel prontuario quotidiano del MMG.

I meccanismi dell'edema sono diversi, è importante conoscerli per comprendere quali farmaci potrebbero essere alla base del disturbo del paziente ed orientare azioni di deprecrizione o sostituzione terapeutica che spesso si rivela risolutiva della situazione.

Nel caso dei bloccanti dei canali del calcio diidropiridinici la combinazione con ace-inibitore o sartano riduce sensibilmente gli edemi. Negli altri casi, non è appropriato utilizzare il diuretico per combattere gli edemi declivi iatrogeni sia per la scarsa efficacia di tale approccio, sia perché non è corretto trattare con un farmaco eventi avversi correlati ad altro farmaco.

Il MMG ha senza dubbio gli strumenti per decidere il miglior approccio terapeutico sartoriale ed equilibrato, riservando il confronto e la condivisione con lo specialista per situazioni di particolare impegno professionale.

Bibliografia

1. Sinnathamby ES, et al., *Etiology of drug-induced edema: a review of dihydropyridine, thiazolidinedione, and other medications causing edema*. NIH National Library of Medicine, 2024
2. Largeau B, et al., *Drug-induced peripheral oedema: an aetiology-based review*. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87:3043-55.
3. Treccani, *Libreria virtuale, terapia del dolore*. [https://www.treccani.it/enciclopedia/terapia-del-dolore_\(Lessico-del-XXI-Secolo\)/](https://www.treccani.it/enciclopedia/terapia-del-dolore_(Lessico-del-XXI-Secolo)/)
4. Dynamed, *libreria medica virtuale* <https://www.bvspiemonte.it/dynamed/>

utilizzato per il trattamento del DM-II viste le numerose alternative terapeutiche collegate a vantaggi sul profilo di rischio cardiovascolare. L'edema da pioglitazone si presenta nel 5% dei pazienti trattati, ma questa percentuale aumenta in caso di associazione con sulfaniluree ed ancora di più con insulina.

Il meccanismo generante edema non è chiaro ed universalmente accettato, ma pare che l'aumento della trascrizione genica aumenti la pressione idrostatica capillare e dunque il rischio di edema maculare, polmonare, agli arti inferiori fino al rischio di insufficienza cardiaca².

Insulina: può causare edema quando viene utilizzata in associazione con tiazolidinedioni e/o sulfaniluree.

L'insulina aumenta la permeabilità vascolare periferica e diminuisce la pressione oncologica capillare, azione sinergica perfetta per far trasudare fluidi nell'interstizio².

4. FARMACI NEUROLOGICI

Dopaminoagonisti: è una classe di farmaci utilizzata nella malattia di Parkinson, in monoterapia o in associazione alla levodopa. L'incompleta selettività recettoriale è alla base del possibile meccanismo edemigeno. Derivati ergotaminici, come la bromocriptina, possono peggiorare eventuali disfunzioni valvolari, fino all'edema polmonare. Questo è legato probabilmente ad una affinità con il recettore serotoninergico 5HT_{2B}.

Derivati non ergotaminici: pramipexolo e ropirinolo causano edemi declivi, correlati all'agonismo sui recettori alfa₂ in grado di diminuire il tono simpatico a livello vascolare, provocando quindi vasodilatazione⁴.

Antipsicotici: l'edema è un effetto collaterale non frequente legato alla affinità recettoriale con i recettori alfa₁ che causano vasodilatazione. Questo meccanismo è