

També en aquest número:

Captopril, enalapril i pancreatitis	pàg. 13
Interacció entre eritromicina i digoxina	pàg. 14

Reaccions adverses a medicaments nous: miocamicina	pàg. 14
Síndrome d'eosinofilia i miàlgies per L-triptòfan	pàg. 15

Artràlgies i nifedipina

Hi ha molts fàrmacs que s'han relacionat amb la producció d'artràlgies.¹ La nifedipina no s'inclou entre ells. Hem rebut dues notificacions (una procedent de Catalunya i l'altra de la Comunitat Valenciana) d'artràlgies probablement relacionades amb l'ús de nifedipina en forma «retard». Una dona de 64 anys tractada amb 40 mg al dia de nifedipina «retard» per hipertensió va presentar, al cap de gairebé un mes i mig de tractament, cervicoàlgies acompanyades de cefalea i d'edemes maleolars; la malalta es va recuperar d'aquesta simptomatologia dos dies després de suspendre l'administració de nifedipina. L'altra pacient és una dona de 51 anys tractada amb 20 mg al dia de nifedipina «retard» també per hipertensió; en aquest cas l'artràlgia va aparèixer el mateix dia de començar el tractament i es va acompanyar de rubefacció, vòmits i hipotensió; la reacció va desaparèixer l'endemà de retirar la nifedipina. La ràpida recuperació després de suspendre l'administració del fàrmac en ambdós casos fa pensar en la nifedipina com a possible causa d'aquests quadres.

A Austràlia s'han enregistrat 10 notificacions d'artràlgies o artritis associades a l'ús de nifedipina; en tots els casos la reacció va desaparèixer en retirar la nifedipina o disminuir-ne la dosi.²

Els motius de prescripció de la nifedipina (hipertensió, angina) impliquen que els pacients que la utilitzen siguin, per la seva edat, especialment susceptibles de patir artràlgies i que no es pugui descartar la coincidència entre l'ús de nifedipina i l'aparició d'aquests quadres. Per aquest motiu, la notificació de nous casos seria de gran utilitat per a confirmar o refutar una veritable relació de causa a efecte, i, en cas que aquesta es confirmés, per a precisar-ne l'evolució i el pronòstic.

1. Anònim. *Butlletí Groc* 1988; 1: 1-4.
2. Anònim. *Austral Adv Drug React Bull.* Agost de 1989, 2.

Captopril, enalapril i pancreatitis

En un dels darrers números del *Butlletí Groc* resumíem les reaccions adverses associades a l'ús dels inhibidors de l'enzim conversor de l'angiotensina (captopril i enalapril).¹ Recentment hem rebut

dues notificacions que suggereixen una possible associació entre aquests fàrmacs i pancreatitis. Una dona de 56 anys va presentar un quadre de dolor abdominal i hiperamilasèmia (315 U/l), cata-

logat de possible pancreatitis, 24 hores després d'iniciar tractament amb 5 mg al dia d'enalapril; de fet el dolor abdominal havia començat després de la primera presa i s'accentuà després de la segona; la malalta va ser ingressada en un servei hospitalari d'urgències i es recuperà 24 hores després d'interrompre el tractament. Es varen descartar la ingesta d'alcohol, la presència de litiasi biliar, l'ús concomitant d'altres fàrmacs i altres causes de pancreatitis. El segon cas va ser una dona de 81 anys tractada amb 150 mg al dia de captopril que presentà una pancreatitis (amilasèmia de 2981 U/l, amilasúria de 3018 U/l) de la qual es recuperà tres dies després d'interrompre l'administració del fàrmac. La malalta havia presentat altres episodis de pancreatitis sense que se'n pogués determinar la causa en cap d'ells.

És possible que la pancreatitis sigui un efecte indesitjable dels inhibidors de l'ECA. A Austràlia s'han notificat 3 casos de pancreatitis probablement associats a l'ús d'enalapril i un amb captopril.² A més a més, s'ha publicat un cas de pancreatitis aguda després de la ingesta d'una dosi de 5 mg d'enalapril.³

Estem interessats en conèixer si heu observat quadres similars en malalts tractats amb aquests medicaments.

1. Anònim. *Butlletí Groc* 1989; 2: 6-7.
2. Anònim. *Austral Adv Drug React Bull.* Agost de 1989, 3.
3. Tilkemeier P, Thompson PD. *N Engl J Med* 1988; 318: 1275.

Interacció eritromicina-digoxina

En la majoria dels pacients la digoxina és eliminada per excreció renal en forma inalterada per l'orina. No obstant, gairebé un 10 % dels pacients converteix un 30-40 % de la dosi en metabòlits reduïts (dihidrodigoxina, dihidrodigoxigenina) inactius.¹ Aquesta transformació, que molt probablement es produeix a la llum intestinal, sembla ser mitjançada per enzims produïts per bacteries intestinals, i en particular per certes soques d'*Eubacterium lentum*. En aquests pacients es produeixen alteracions de les concentracions plasmàtiques de digoxina, que poden donar lloc a un augment de les seves necessitats.²

Els antibiòtics poden alterar la flora bacteriana intestinal. Aquesta alteració pot modificar la transformació de la digoxina en els seus productes reduïts i, per tant, donar lloc a un augment de les seves concentracions plasmàtiques i afavorir l'aparició de quadres de toxicitat.¹ Recentment s'ha publicat un cas d'intoxicació digitalica probablement degut a l'administració concomitant d'eritromicina.² Es tractava d'una dona de 86 anys tractada amb 0,25 mg al dia de digoxina per una insuficiència cardíaca

congestiva; les concentracions plasmàtiques de digoxina eren d'1,9 nmol/l (marge terapèutic, 0,6-2,8 nmol/l). La malalta va presentar una faringitis estreptocòcica acompanyada d'otitis mitjana, de les quals va ser tractada amb 1 g d'eritromicina al dia repartit en quatre preses. Al cap d'uns sis dies de tractament va ser ingressada per un quadre clínic suggestiu d'intoxicació digitalica; a l'ingrés la concentració plasmàtica de digoxina havia augmentat a 5,1 nmol/l. La pacient es recuperà en la setmana següent després de la interrupció del tractament amb ambdós fàrmacs. La readministració de 0,125 mg de digoxina al dia sis setmanes més tard va donar lloc a concentracions plasmàtiques, durant l'any següent, que oscil·laven entre 1,2 i 1,4 nmol/l. Els autors suggereixen que el possible mecanisme d'aquesta interacció podria ser la inhibició de l'*Eubacterium lentum* produïda per l'eritromicina.

1. Lindenbaum J, Rund DG, Butler VP, et al. *N Engl J Med* 1981; 305: 789-94.
2. Morton MR, Cooper JW. *Drug Intell Clin Pharm* 1989; 23: 668-70.

Reaccions adverses a medicaments nous: miocamicina

La miocamicina (diacetilmidecamicina) és un nou antibiòtic del grup dels macròlids (eritromicina, josamicina, espiramicina, acetilesipiramicina, troleandomicina). La seva activitat antibacteriana i les característiques farmacocinètiques no aporten avantatges rellevants en comparació amb l'eritromicina.¹

És un antibiòtic de comercialització recent i per tant se'n desconeix bastant el perfil de toxicitat. Hem rebut 13 notificacions en les quals s'assenyala la miocamicina com a fàrmac sospitós d'haver produït la reacció adversa, 11 procedents de Catalunya i 2 de la Comunitat Valenciana (vegeu la taula 1). Destaca que en 6 notificacions hi havia

Taula 1. Reaccions adverses notificades a la miocamicina.

Cutànies	
erupcions	5
erupció purpúrica	1
pruïja	2
urticària	3
Generals	
edema facial	2
febre	1
xoc anafilàctic	1
Digestives	
diarrea	2
dispèpsia	1
vòmits	1
Altres	
augment del temps de protrombina	1
broncoespasme	1
hematúria	1
hepatitis	1
parestèsies	1
vasodilatació	1
Total reaccions	25
Total notificacions	13

algun símptoma d'hipersensibilitat (pruïja, urticària, broncoespasme, febre), la màxima expressió del qual va ser un xoc anafilàctic que va precisar un ingrés hospitalari. També val la pena esmentar un

cas d'hepatitis probablement relacionat amb la ingesta d'aquest macròlid (cal recordar que els altres macròlids han estat implicats en casos d'hepatitis).

És evident que el baix nombre de notificacions no permet treure cap conclusió en relació amb el perfil de toxicitat de la miocamicina. No obstant crida l'atenció l'elevada proporció de reaccions d'hipersensibilitat, ja que es considera que els macròlids només produeixen aquestes reaccions en un 0,5 % dels malalts tractats.² No es pot descartar que altres factors hagin condicionat aquesta elevada freqüència d'hipersensibilitat; per exemple, és més fàcil relacionar una reacció d'hipersensibilitat amb la ingesta d'un medicament que qualsevol altre tipus d'efecte indesitjable.

La notificació de les sospites de reaccions adverses a la miocamicina facilitarà comparar la relació benefici/risc d'aquest macròlid amb la dels altres fàrmacs d'aquest grup, així com precisar la proporció aparentment elevada de reaccions d'hipersensibilitat.

1. Anònim. *Bull Inf Ter ICS* 1989; 3: 39-41.
2. Keller H, Follath F. *A Meyler's Side Effects of Drugs*, 11^a ed, dir per MNG Dukes. Amsterdam: Elsevier, 1988; 543-66.

Síndrome d'eosinofília i miàlgies per L-triptòfan

Recentment el Comité d'Especialitats Farmacèutiques de la Comunitat Econòmica Europea ha estat informat de l'aparició d'una síndrome clínica, caracteritzada per eosinofília intensa i miàlgies, relacionada amb la ingesta de suplementes dietètics que contenen L-triptòfan. Aquesta síndrome, detectada als Estats Units, s'acompanya de vegades d'artràlgies, edemes, erupció cutània i febre i pot anar precedida de símptomes respiratoris com tos, dispnea o infiltrats pulmonars.^{1,2} La causa d'aquesta síndrome és desconeguda; la rapidesa en l'aparició dels casos -més de 400 als Estats Units en poc temps- suggereix que és poc probable que el L-triptòfan per ell mateix en sigui el responsable, ja que fa molts anys que està comercialitzat. Sembla més probable que sigui deguda a un contaminant encara no identificat.

A Europa només s'han comunicat uns pocs casos a Alemanya i a França.¹ A Espanya el L-triptòfan està contingut en 11 especialitats farmacèutiques,

associat sempre amb altres productes (aminoàcids, vitamines, suplementes de calci, etc.).³ Només hem rebut una notificació de sospita de reacció adversa a una d'aquestes especialitats. Un nen de 5 anys va presentar un angioedema després de 5 dies de tractament amb Abrogan®, especialitat que conté 10 aminoàcids (el triptòfan n'és un d'ells), piridoxina i pols de teixit hepàtic. És difícil establir quin dels components d'aquesta especialitat (incloent els excipients, conservants i colorants) ha estat el responsable de la reacció.

1. Comisión Nacional de Farmacovigilancia. *Hoja informativa* n.º 4. Gener de 1990.
2. Committee on Safety of Medicines. *Current Problems* n.º 27. Desembre de 1989, 1.
3. *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas* 1989. Publicaciones del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid, 1989.

Què cal notificar

El Programa de Notificació Voluntària de Reaccions Adverses estimula la notificació de tots els efectes adversos observats a l'assistència hospitalària i extrahospitalària, i en particular els següents:

- Totes les sospites de reaccions en pacients tractats amb **fàrmacs de recent introducció en terapèutica**.
- Totes les sospites de reaccions que
 - siguin mortals
 - posin en perill la vida del pacient
 - provoquin ingrés a l'hospital
 - allarguin l'estada hospitalària
 - provoquin absència laboral o escolar
 - siguin malformacions congènites
 - o bé siguin altres efectes irreversibles

El programa de la targeta groga es realitza a les Comunitats Autònomes de Catalunya, Cantàbria, Castella-Lleó, Castella-La Manxa, Euskadi, Navarra i València, en el marc de l'anomenat *Sistema Español de Farmacovigilancia*. Amb la informació recollida, en la qual s'assegura la confidencialitat del nom del pacient i del nom del metge notificador, el nostre centre contribueix, junt amb altres 28 centres de sengles països, al Programa Internacional de Farmacovigilància de l'OMS, que ha acumulat més de 600.000 notificacions de sospites de reaccions adverses a fàrmacs. Només l'acumulació d'un nombre elevat de notificacions pot ajudar a descobrir noves associacions causals, fins ara no identificades, entre l'ús d'un fàrmac i la producció d'una determinada patologia.

ISSN 0214-1922.

© Institut Català de Farmacologia. CS Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron s/n, 08035 Barcelona. L'Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i persegueix la promoció d'un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a **Butlletí Groc** no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altre promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense permís escrit.

Subscripcions: Espanya, 1.000 ptes; estranger 10 \$. Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a l'Institut Català de Farmacologia.

Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo por escrito al Institut Català de Farmacologia.