Vol. 13, n.º 3
maig - juny 2000

butlletí groc

Fundació Institut Català de Farmacologia
Universitat Autònoma de Barcelona

També en aquest número:

Notícies pàg. 11
Novetats de la Targeta Groga pàg. 12

Risc d'interaccions amb l'herba de Sant Joan (hipèric)

El passat mes de febrer l'Agència Espanyola del Medicament (AEM) va publicar una nota informativa sobre el risc d'interacció de l'herba de Sant Joan (*Hypericum perforatum*) amb diversos medicaments, entre els quals s'inclouen ciclosporina, digoxina, fenprocumó, contraceptius orals, teofil·lina, warfarina i indinavir.[1]

Què és l'hipèric i com actua?

L'*Hypericum perforatum* és una herba popularment coneguda amb diferents noms, com herba de Sant Joan, flor de Sant Pere, herba de cop o pericó, entre d'altres.[1] S'utilitza en estats de decaïment, astènia, pèrdua d'interès, cansament i alteracions del son; també se li han atribuït propietats antiinflamatòries i sedants. L'extret d'hipèric conté flavonoides, xantones, bioflavonoides i naftodiantrones. Es considera que la substància activa és la hipericina. La quantitat d'hipericina que conté la planta varia segons la part i les condicions de cultiu. A Espanya hi ha diferents preparats que contenen l'extret de l'herba de Sant Joan, sol o bé combinat amb altres substàncies. Alguns es poden trobar a les farmàcies com a especialitats farmacèutiques, o bé com a productes de parafarmàcia, i altres es venen, sense cap tipus de regulació, en herbolaris i botigues de dietètica. A altres països, com Alemanya, està comercialitzat des de 1984 per al tractament d'estats depressius i d'ansietat.[2]

Tot i que el seu mecanisme d'acció no és ben conegut, els resultats d'estudis *in vitro* suggereixen que la hipericina inhibeix la recaptació de serotonina, noradrenalina, dopamina i àcid γ-aminobutíric (GABA). Sembla que altres principis actius continguts en la planta en concentracions molt baixes també inhibirien la monoaminooxidasa (MAO).[2]

Eficàcia i seguretat en el tractament de la depressió

Dues metaanàlisis d'assaigs clínics amb hipèric, controlats amb placebo i comparatius amb antidepressius tricíclics, en pacients amb depressió lleu i moderada tractats durant 4 a 8 setmanes, indiquen que la seva eficàcia és superior a la del placebo i similar a la dels tricíclics, i que produeix una incidència menor d'efectes indesitjats que els antidepressius.[3,4] Un altre assaig clínic suggereix que l'hipèric té una eficàcia similar a la de la fluoxetina en pacients amb depressió lleu o moderada.[5] Els estudis realitzats tenen algunes limitacions metodològiques,[6,7] però aquestes són comparables a les dels assaigs que suposadament demostren l'eficàcia d'altres antidepressius.

Els efectes indesitjats descrits acostumen a ser lleus i reversibles. Els més freqüents són els símptomes gastrointestinals, reaccions al·lèrgiques, mareig, confusió i cansament. S'han descrit alguns casos de sequedat bucal i fotosensibilitat.[8] No obstant, no hi ha dades de seguretat ni d'eficàcia a llarg termini, de manera que, si produeix efectes a llarg termini o de baixa freqüència, no s'hauran pogut detectar.

Problemes identificats

Recentment s'han publicat diversos casos d'interaccions amb altres fàrmacs. Dos pacients trasplantats cardíacs tractats amb hipèric i ciclosporina van patir un rebuig de l'empelt per disminució de les concentracions plasmàtiques de ciclosporina.[9] També s'han descrit casos de disminució de les concentracions plasmàtiques de teofil·lina, digoxina i warfarina.[10] Diversos pacients tractats amb hipèric i inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (sertralina, nefazodona i trazodona) han presentat una síndrome serotoninèrgica. Els contraceptius orals poden interaccionar amb l'hipèric i s'han descrit com a mínim tres casos de sagnat intermenstrual, atribuïts a la disminució de les concentracions d'etinilestradiol.[11,12]

En estudis en voluntaris sans s'hi ha vist que l'hipèric disminueix les concentracions plasmàtiques de digoxina i d'indinavir.[13,14] En estudis *in vitro* s'ha observat que l'hipèric indueix l'activitat enzimàtica del citocrom P450, concretament de l'isoenzim CYP3A4, que és el mateix que metabolitza la ciclosporina i l'indinavir.[15] Per tant, la retirada d'un tractament amb hipèric en un pacient tractat amb un d'aquests fàrmacs també pot donar lloc a toxicitat, perquè al cap de dues a tres setmanes ha cessat la inducció enzimàtica, i la capacitat de metabolització torna a alentir-se. La interacció amb digoxina –que és excretada en forma inalterada per l'orina– no es deu a inducció enzimàtica, sinó a una alteració de la seva absorció intestinal, degut a què l'hipèric estimula l'activitat de la glucoproteïna P, la qual actua com a transportador de la digoxina. També s'ha suggerit que hi pot haver risc d'interacció amb els IMAO.[16]

Conclusió

L'extret d'herba de Sant Joan o hipèric (*Hypericum perforatum*) s'utilitza per al tractament de trastorns depressius lleus i moderats, sovint sense coneixement del metge. L'hipèric té un efecte antidepressiu similar al dels tricíclics. Tot i que els efectes indesitjats descrits són lleus i reversibles, no se'n coneix la seguretat a llarg termini. S'han descrit casos d'interacció per inducció de la metabolització o bé per alteració de l'absorció de ciclosporina, contraceptius orals, digoxina, indinavir, teofil·lina i warfarina, amb disminució de les concentracions plasmàtiques d'aquests fàrmacs. Per tant, l'addició d'hipèric al tractament amb un d'ells en pot reduir l'efecte, i la retirada el pot incrementar. També cal tenir precaució en cas de tractament simultani amb inhibidors selectius de la recaptació de serotonina, perquè la presa conjunta augmenta el risc de crisi serotoninèrgica.

Bibliografia

1. http://www.msc.es/agemed/sgseguridad/hiperico.asp
2. Anònim. *Med Lett Drugs Ther* 1997; *39:* 107-8.
3. Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, Pauls A, Weidenhammer W, Melchart D. *BMJ* 1996; *313:* 253-8.
4. Kim HL, Streltzer J, Goebert D. *J Nerv Ment Dis* 1999; *187:* 532-9.
5. Linde K, Berner M. *BMJ* 1999; *319:* 1539.
6. Klepser TB, Klepser ME. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; *56:* 125-38.
7. Linde K, Mulrow CD. *The Cochrane Library* 2000; *1*:1-15.
8. Ernst E, Rand JI, Barnes J, Stevinson C. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; *54:* 589-94.
9. Ruschitza F, Meier PJ, Turina M, Lüscher TF, Noll G. *Lancet* 2000; *355:* 548-9.
10. Yue QY, Bergquist C, Gerdén B. *Lancet* 2000; *355:* 576-7.
11. Fugh-Berman A. *Lancet* 2000; *355:* 134-8.
12. Ernst E. *Lancet* 1999; *354:* 2014-5.
13. Johne A, Brockmöller J, Bauer S, Maurer A, Langheinrich M, Roots I. *Clin Pharmacol Ther* 1999; *66:* 338-45.
14. Piscitelli SC, Burstein AH, Chaitt D, Alfaro RM, Fallon J. *Lancet* 2000; *355:* 547-8.
15. Anònim. *Butll Groc* 1999; *12:* 9-11.
16. Vickers A, Zollman C. *BMJ* 1999; *319:* 1050-3.

Especialitats que contenen **hipèric**: Arkocapsulas hiperico®, Hiperico Aquilea®, Kajel®, Purificador hepatirenal®, Quetzal®, Tolecen®.

Preparats de parafarmàcia: Hiperico El Naturalista®, Hiperico Zea Mais®.

Notícies

Retirada de la cisaprida als Estats Units

Recentment l'FDA nord-americana, juntament amb el laboratori fabricant de la cisaprida als Estats Units, han decidit retirar aquest fàrmac del mercat, a causa del risc d'arítmies greus que el seu ús comporta. En un número anterior s'informava de l'advertència de l'FDA sobre aquest risc en pacients amb malalties que predisposen a patir arítmies, i en els tractats amb altres fàrmacs que inhibeixen la seva metabolització (macròlids, antifúngics, inhibidors de la proteasa, nefazodona) o bé allarguen el QT (antiarítmics, antipsicòtics, antidepressius, antihistamínics H_1) (vegeu *Butll Groc* 1998; *11:* 17).

L'Agència Espanyola del Medicament ha informat que, d'acord amb la resta d'agències europees reguladores, s'ha iniciat una reavaluació de la relació benefici-risc de la cisaprida, i de moment s'ha ampliat la informació de la fitxa tècnica. Es consideren factors de risc per a l'aparició d'arítmies cardíaques la disfunció del nòdul sinusal, els antecedents familiars de mort sobtada i les alteracions de l'equilibri electrolític (com en cas de vòmits persistents o de diarrea). Així mateix, cal fer un electrocardiograma i determinar les concentracions d'electròlits i la funció renal abans d'administrar cisaprida als pacients en els quals se sospiti l'existència de factors de risc d'arítmies.

Especialitats que contenen **cisaprida**: Arcasin®, Cisaprida Merck®, Fisiogastrol®, Kelosal®, Kinet®, Prepulsid®, Trautil®.

Retirada dels anorexígens d'acció central

En un número anterior (vegeu *Butll Groc* 1997;*10:* 17-19) s'informava sobre la retirada dels anorexígens fenfluramina i dexfenfluramina, a causa del risc de greus lesions valvulars cardíaques associades al seu ús, que va ser confirmat en estudis posteriors.[1] El mes de març d'enguany la Comissió Europea va decidir retirar del mercat les especialitats que contenien els anorexígens amfepramona (Delgamer®), clobenzorex (Finedal®) i fenproporex (Antiobes Retard® i Tegisec®). El motiu de la retirada és el risc de reaccions psicòtiques, depressió i convulsions, així com de dependència i d'abús, associats a la seva acció estimulant del sistema nerviós central. A més, no es pot excloure el risc d'afectació de les vàlvules cardíaques i d'hipertensió pulmonar, tal com s'havia descrit amb la fenfluramina i la dexfenfluramina. L'Agència Espanyola del Medicament recomana que els pacients tractats amb aquests fàrmacs retirin de manera gradual la medicació sota supervisió mèdica. Així mateix, es prohibeix l'elaboració de fórmules magistrals i preparats que continguin aquests principis actius.

Bibliografia

1. Anònim. *Butll Groc* 1998; *11:* 21-2.

El latanoprost en col·liri pot produir dispnea?

El latanoprost en col·liri (Xalatan®) és un anàleg de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ que ha mostrat una eficàcia similar al timolol per via tòpica en el tractament del glaucoma. A més, potencia l'efecte d'altres antiglaucomatosos. Pot produir coïssor i pruïja oculars, queratitis puntejada superficial, reaccions al·lèrgiques lleus, sobretot conjuntivitis i afectació de la parpella, visió borrosa, llagrimeig, ull sec i fotofòbia. També s'han descrit uveïtis anterior, edema macular cistoide i pigmentació de l'iris. S'han descrit alguns efectes sistèmics com dolor musculoesquelètic, reaccions al·lèrgiques cutànies, cefalea i parestèsies.

Recentment s'han notificat casos de dispnea i empitjorament de l'asma en pacients tractats amb latanoprost i l'FDA nord-americana va decidir afegir a la fitxa tècnica la possibilitat d'aquest efecte advers.[1] Tot i que les dades preliminars suggerien que el latanoprost no produiria efectes indesitjats sistèmics respiratoris, no es pot descartar un possible efecte broncoconstrictor, perquè és un anàleg prostaglandínic i l'experiència amb el seu ús és limitada.

Bibliografia

1. Anònim. *Prescrire* 2000; *20:* 39.

Novetats de la Targeta Groga

Des de gener fins a abril de 2000 hem rebut 408 notificacions. Fins al 31 de desembre de 1999, el nombre total de casos notificats a Catalunya era d'11.590. Fins al 29 de novembre, el nombre de casos notificats al Sistema Espanyol de Farmacovigilància era de 62.849. A la figura s'hi pot observar el nombre mitjà de notificacions rebudes per mes durant el període 1983-1999 i l'evolució del nombre de notificacions durant l'any 2000.

Un cas notificat: bloqueig auriculoventricular per donepezil

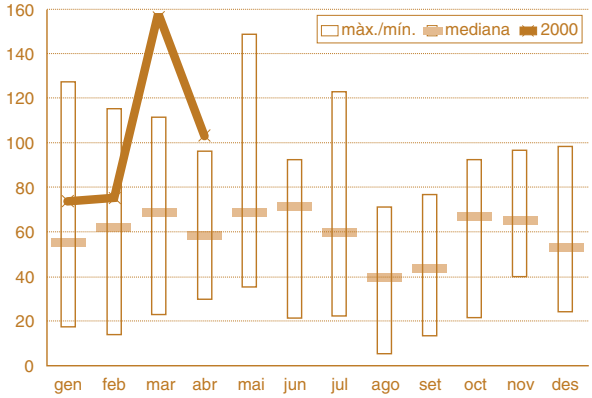
Es tracta d'una pacient de 79 anys amb demència, que rebia tractament amb nimodipina, àcid acetilsalicílic, ranitidina i lactulosa. Feia pocs mesos se li havia prescrit també donepezil (10 mg al dia), fins que va presentar un quadre de bradicàrdia simptomàtica amb bloqueig auriculoventricular a l'ECG. Amb tractament simptomàtic i la retirada del donepezil, el trastorn del ritme va remetre.

El donepezil és un inhibidor reversible de l'acetilcolinesterasa (enzim que hidrolitza l'acetilcolina), semblant a la tacrina, autoritzat per al tractament simptomàtic de les formes lleus i moderades de malaltia d'Alzheimer.[1] Les seves reaccions adverses més freqüents es deriven de l'increment de l'activitat colinèrgica. S'han descrit nàusees, vòmits, diarrea, astènia i rampes musculars.[1] Els efectes indesitjats psiquiàtrics inclouen insomni, al·lucinacions, agitació i conducta agressiva.[1-3] S'han descrit alguns casos d'augment d'enzims hepàtics, però l'hepatotoxicitat no sembla un problema tan important com en el cas de la tacrina.[4-6] Altres efectes indesitjats poc freqüents són cefalea, mareig i trastorns del ritme per bradicàrdia o bloqueig auriculoventricular i síncope.[4,7,8]

Fins ara hem rebut 30 notificacions de sospita de reaccions adverses a donepezil, entre les quals hi ha aquest cas de bloqueig auriculoventricular i un altre de síncope. Les reaccions psiquiàtriques constitueixen la meitat de les notificades i inclouen 14 casos d'agitació i un d'al·lucinacions.

Bibliografia

1. Anònim. *Drug Ther Bull* 1998; *36:* 60-1
2. Bouman WP, Pinner G. *Am J Psychiatry* 1998; *155:* 1626-7.
3. Wengel SP, Roccaforte WH, Burke WJ, Bayer BL, McNeilly DS, Knop D. *Am J Psychiatry* 1998; *155:* 1632-3.
4. Anònim. *Current Problems in Pharmacovigilance* 1999; *25:* 7.
5. Anònim. *Med Lett Drugs Ther* 1997; *39:* 53-4.
6. Barner EL, Gray SL. *Ann Pharmacother* 1998; *32:* 70-7.
7. Springuel P. *Can Med Assoc J* 1998; *159:* 81.
8. Calvo-Romero JM, Ramos-Salado JL. *Rev Neurol* 1999; *28:* 1070-2.



Nombre mensual de notificacions rebudes des de 1983.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redacció i coordinació** Montserrat Bosch.

Comitè editorial Antònia Agustí, Josep Maria Arnau, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Eduard Diogène, Albert Figueras, Lluïsa Ibáñez, Joan-Ramon Laporte, Consuelo Pedrós, Antoni Vallano, Xavier Vidal.

Fundació Institut Català de Farmacologia

© 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. http://www.icf.uab.es. La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús òptim dels medicaments.

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

ISSN 0214-1922 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Subscripcions. Espanya, 2.600 ptes. (15,63€); estranger 18 $. Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia (envieu-nos la fotocòpia del carnet d'estudiant).

Aquesta publicació es realitza amb el suport del

Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.