

También en este número:

Captopril, enalapril y pancreatitis	pág. 13
Interacción entre eritromicina y digoxina	pág. 14

Reacciones adversas a nuevos medicamentos: miocamicina	pág. 14
Síndrome de eosinofilia y mialgias por L-triptófano	pág. 15

Artralgias y nifedipina

Muchos fármacos han sido relacionados con la producción de artralgias.¹ Entre ellos no se incluye la nifedipina. Hemos recibido dos notificaciones (una procedente de Cataluña y la otra de la Comunidad Valenciana) de artralgias probablemente relacionadas con el uso de nifedipina «retard». Una mujer de 64 años, tratada con 40 mg al día de nifedipina «retard» por hipertensión, presentó cervicalgias acompañadas de cefalea y edemas maleolares después de casi un mes y medio de tratamiento; la enferma se recuperó de dicha sintomatología dos días después de suspender la administración de nifedipina. La otra paciente era una mujer de 51 años tratada con 20 mg al día de nifedipina «retard» también por hipertensión; en este caso la artralgia apareció el mismo día del inicio del tratamiento y se acompañó de rubefacción, vómitos e hipertensión; la reacción desapareció al día siguiente de retirar la nifedipina. La rápida recuperación tras suspender la administración del fármaco en ambos casos señala la nifedipina como posible causa de estos cuadros.

En Australia se han registrado 10 notificaciones de artralgias o artritis asociadas al uso de nifedipina; en todos los casos la reacción desapareció al retirar o disminuir la dosis la nifedipina.²

Los motivos de prescripción de la nifedipina (hipertensión, angina) implican que los pacientes que la utilizan son, por su edad, especialmente susceptibles de presentar artralgias, por lo que es difícil descartar la coincidencia entre el uso de nifedipina y la aparición de estos cuadros. Por ello, la notificación de nuevos casos sería de gran utilidad para confirmar o rechazar una posible relación de causa a efecto, y, en caso de que ésta se confirmara, para precisar la evolución y el pronóstico.

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

Captopril, enalapril y pancreatitis

En uno de los últimos números del *Butlletí Groc* se resumían las reacciones adversas asociadas al uso de los inhibidores del enzima conversor de la angiotensina (captopril y enalapril).¹

Recientemente hemos recibido dos notificaciones que sugieren una posible asociación entre estos fármacos y la aparición de pancreatitis. Una mujer de 56 años presentó un cuadro de dolor abdominal

e hiperamilasemia (315 U/l), catalogado de posible pancreatitis, 24 horas después de iniciar un tratamiento con 5 mg al día de enalapril; de hecho el dolor abdominal había empezado después de la primera toma y se acentuó con la segunda; la enferma ingresó en un servicio hospitalario de urgencias y se recuperó 24 horas después de interrumpir el tratamiento. Se descartaron la ingesta de alcohol, la presencia de litiasis biliar, el uso concomitante de otros fármacos, así como otras causas de pancreatitis. El segundo caso fue otra mujer de 81 años tratada con 150 mg al día de captopril que presentó una pancreatitis (amilasemia de 2981 U/l, amilasuria de 3018 U/l) de la que se recuperó tres días después de suprimir la administración del fármaco. La paciente había presentado otros episodios de pancreatitis sin que se hubiera podido determinar la causa en ninguno de ellos.

Es posible que la pancreatitis sea un efecto indeseable de los inhibidores del ECA. En Australia se han notificado 3 casos de pancreatitis probablemente asociados al uso de enalapril y uno con el de captopril.² Además, se ha publicado un caso de pancreatitis aguda tras la ingesta de una dosis de 5 mg de enalapril.³

Estamos interesados en conocer si se han observado cuadros similares en pacientes tratados con estos medicamentos.

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

Interacción eritromicina-digoxina

En la mayoría de los pacientes la digoxina es eliminada por excreción renal en forma inalterada por la orina. No obstante, casi un 10 % de los pacientes convierte un 30-40 % de la dosis en metabolitos reducidos inactivos (dihidrodigoxina, dihidrodigoxigenina).¹ Esta transformación, que muy probablemente se produce a nivel intestinal, parece estar mediada por enzimas producidos por bacterias intestinales y, en particular, por ciertas cepas de *Eubacterium lentum*. En estos pacientes se producen alteraciones de las concentraciones plasmáticas de digoxina que pueden dar lugar a un aumento de sus necesidades.²

Los antibióticos pueden alterar la flora bacteriana intestinal. Esta alteración puede modificar la transformación de la digoxina en sus productos reducidos y, por tanto, dar lugar a un aumento de sus concentraciones plasmáticas y favorecer la aparición de cuadros de toxicidad.¹ Recientemente se ha publicado un caso de intoxicación digitálica probablemente debida a la administración concomitante de eritromicina.² Era una mujer de 86 años tratada con 0,25 mg al día de digoxina por una

insuficiencia cardíaca congestiva; las concentraciones plasmáticas de digoxina eran de 1,9 nmol/l (margen terapéutico, 0,6- 2,8 nmol/l). La paciente presentó una faringitis estreptocócica acompañada de otitis media, por lo que fue tratada con 1 g de eritromicina al día repartido en cuatro tomas. Al cabo de unos seis días de tratamiento ingresó con un cuadro clínico sugestivo de intoxicación digitálica; al ingreso la concentración plasmática de digoxina había aumentado a 5,1 nmol/l. La paciente se recuperó en la semana siguiente a la interrupción del tratamiento con ambos fármacos. La readministración de 0,125 mg de digoxina al día seis semanas más tarde dio lugar a concentraciones plasmáticas, durante el año siguiente, que oscilaban entre 1,2 y 1,4 nmol/l. Los autores sugieren que el posible mecanismo de esta interacción podría ser la inhibición del *Eubacterium lentum* producida por la 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.

Reacciones adversas a nuevos medicamentos: miocamicina

La miocamicina (diacetilmidecamicina) es un nuevo antibiótico del grupo de los macrólidos (eritromicina, josamicina, espiramicina, acetilespiramicina, troleandomicina). Su actividad antibacteriana y sus características farmacocinéticas no aportan ventajas relevantes en comparación con la eritromicina.¹

Es un antibiótico de reciente comercialización y por lo tanto se desconoce bastante su perfil de toxicidad. Hemos recibido 13 notificaciones en las que la miocamicina aparece como fármaco sospechoso de haber producido la reacción adversa, 11 procedentes de Cataluña y 2 de la Comunidad Va-

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas a la miocamicina.

Cutáneas	
erupciones	5
erupción purpúrica	1
prurito	2
urticaria	3
Generales	
edema facial	2
fiebre	1
shock anafiláctico	1
Digestivas	
diarrea	2
dispepsia	1
vómitos	1
Otras	
aumento del tiempo de protrombina	1
broncoespasmo	1
hematuria	1
hepatitis	1
parestesias	1
vasodilatación	1
Total reacciones	25
Total notificaciones	13

lenciana (véase la tabla 1). Destaca que en 6 notificaciones había algún síntoma de hipersensibilidad (prurito, urticaria, broncoespasmo, fiebre); la máxima expresión de la misma fue un shock anafiláctico que precisó ingreso hospitalario.

También cabe mencionar un caso de hepatitis probablemente relacionado con la ingesta de este macrólido (es preciso recordar que hay casos descritos de hepatitis por otros macrólidos).

Es evidente que el bajo número de notificaciones no permite sacar ninguna conclusión en relación con el perfil de toxicidad de la miocamicina. No obstante llama la atención la elevada proporción de reacciones de hipersensibilidad, ya que se considera que los macrólidos sólo producen estas reacciones en un 0,5 % de los pacientes tratados.²

No se puede descartar que otros factores hayan condicionado esta elevada frecuencia de notificaciones de hipersensibilidad; por ejemplo, es más fácil relacionar una reacción de hipersensibilidad con la ingesta de un medicamento que cualquier otro tipo de efecto indeseable.

La notificación de las sospechas de reacciones adversas a la miocamicina facilitará poder comparar la relación beneficio/riesgo de este macrólido con la de los otros fármacos de este grupo, así como precisar la proporción aparentemente elevada de reacciones de hipersensibilidad.

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

Síndrome de eosinofilia y mialgias por L-triptófano

Recientemente el Comité de Especialidades Farmacéuticas de la Comunidad Económica Europea ha sido informado de la aparición de un síndrome clínico, caracterizado por eosinofilia intensa y mialgias, relacionado con la ingesta de suplementos dietéticos que contienen L-triptófano. Este síndrome, detectado en Estados Unidos, se acompaña en algunas ocasiones de artralgias, edemas, erupción cutánea y fiebre, y puede ir precedido de síntomas respiratorios tales como tos, disnea o infiltrados pulmonares.^{1,2} Se desconoce la causa de este síndrome; la rápida aparición de los casos —más de 400 en Estados Unidos en poco tiempo— sugiere que es poco probable que el L-triptófano, por sí mismo sea el responsable, ya que hace muchos años que está comercializado. Parece más probable que sea debido a un contaminante aún no identificado.

En Europa sólo se han comunicado algunos casos en Alemania y en Francia.¹ En España el L-triptófano está contenido en 11 especialidades farmacéu-

ticas, asociado siempre con otros productos (aminoácidos, vitaminas, suplementos de calcio, etc.).³ Sólo hemos recibido una notificación de sospecha de reacción adversa a una de estas especialidades. Un niño de 5 años presentó un angioedema tras 5 días de tratamiento con Abrogan®, especialidad que contiene 10 aminoácidos (el triptófano es uno de ellos), piridoxina y polvo de tejido hepático. Es difícil establecer cuál de los componentes de dicha especialidad (incluidos los excipientes, conservantes y colorantes) ha sido el responsable de la reacción.

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

Lo que se debe notificar

El Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas estimula la notificación de todos los efectos adversos observados en la asistencia hospitalaria y extrahospitalaria, y en particular los siguientes:

- Todas las sospechas de reacciones en pacientes tratados con **fármacos de reciente introducción en terapéutica.**
- Todas las sospechas de reacciones que
 - sean mortales
 - pongan en peligro la vida del paciente
 - provoquen ingreso hospitalario
 - alarguen la estancia hospitalaria
 - provoquen ausencia laboral o escolar
 - sean malformaciones congénitas
 - o bien sean otros efectos irreversibles

El programa de la tarjeta amarilla se realiza en las Comunidades Autónomas de Cataluña, Cantabria, Castilla-León, Castilla-La Mancha, Euskadi, Navarra y Valencia, en el marco del *Sistema Español de Farmacovigilancia*. Con la información recogida, en la que se asegura la confidencialidad del nombre del paciente y del nombre del médico notificador, nuestro centro contribuye, junto con otros 28 centros de sendos países, al Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, que ha acumulado más de 600.000 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a fármacos. Sólo la acumulación de un número elevado de notificaciones puede ayudar a descubrir y valorar nuevas asociaciones causales, hasta ahora no identificadas, entre el uso de un fármaco y la producción de una determinada patología.

ISSN 0214-1930

© Institut Català de Farmacologia. CS Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron s/n, 08035 Barcelona. El Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y persigue la promoción de un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicadas en **Butlletí Groc** no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.

Suscripciones: España, 1.000 ptas; extranjero 10 \$. Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia.

Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquen-ho per escrit a l'Institut Català de Farmacologia.