

También en este número:

Noticias

Novedades de la Tarjeta Amarilla

pág. 11

pág. 12

Riesgo de interacciones con la hierba de San Juan (hipérico)

En febrero pasado la Agencia Española del Medicamento (AEM) publicó una nota informativa sobre el riesgo de interacción de la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) con diversos medicamentos, entre los que se incluyen ciclosporina, digoxina, fenprocumón, contraceptivos orales, teofilina, warfarina e indinavir.¹

¿Qué es el hipérico y cómo actúa?

El *Hypericum perforatum* es una hierba popularmente conocida con diferentes nombres, como hierba de San Juan, corazoncillo y hierba de las heridas, entre otros.¹ Se utiliza en estados de decaimiento, astenia, pérdida de interés, cansancio y alteraciones del sueño; también se le han atribuido propiedades antiinflamatorias y sedantes. El extracto de hipérico contiene flavonoides, xantonas, bioflavonoides y naftodiantronas. Se considera que la sustancia activa es la hipericina. La cantidad de hipericina que contiene la planta varía según la parte y las condiciones de cultivo. En España hay diferentes preparados que contienen el extracto de la hierba de San Juan, solo o combinado con otras sustancias. Algunos se pueden encontrar en las farmacias como especialidades farmacéuticas, o bien como productos de parafarmacia, y otros se venden, sin ningún tipo de regulación, en herbolarios y tiendas de dietética. En

otros países, como Alemania, está comercializado desde 1984 para el tratamiento de estados depresivos y de ansiedad.²

Aunque su mecanismo de acción no es bien conocido, los resultados de estudios *in vitro* sugieren que la hipericina inhibe la recaptación de serotonina, noradrenalina, dopamina y ácido γ -aminobutírico (GABA). Parece que otros principios activos contenidos en la planta en concentraciones muy bajas también inhibirían la monoaminooxidasa (MAO).²

Eficacia y seguridad en el tratamiento de la depresión

Dos metanálisis de ensayos clínicos con hipérico, controlados con placebo y comparativos con antidepresivos tricíclicos, en pacientes con depresión leve y moderada tratados durante 4 a 8 semanas, indican que su eficacia es superior a la de placebo y similar a la de los tricíclicos, y que produce una incidencia menor de efectos indeseados que los antidepresivos.^{3,4} Otro estudio sugiere que el hipérico tiene una eficacia similar a la de la fluoxetina en pacientes con depresión leve o moderada.⁵ Los estudios realizados tienen algunas limitaciones metodológicas,^{6,7} aunque éstas son comparables a las de los ensayos que supuestamente demuestran la eficacia de otros antidepresivos.

Los efectos indeseados descritos suelen ser leves y reversibles. Los más frecuentes son los síntomas gastrointestinales, reacciones alérgicas, mareo, confusión y cansancio. Se han descrito algunos casos de sequedad bucal y fotosensibilidad.⁸ Sin embargo, no hay datos de seguridad ni de eficacia a largo plazo, de modo que, si produce efectos a largo plazo o de baja frecuencia, no habrán podido ser detectados.

Problemas identificados

Recientemente se han publicado diversos casos de interacciones con otros fármacos. Dos pacientes trasplantados cardíacos tratados con hipérico y ciclosporina sufrieron un rechazo del injerto por disminución de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina.⁹ También se han descrito casos de disminución de las concentraciones plasmáticas de teofilina, digoxina y warfarina.¹⁰ Diversos pacientes tratados con hipérico e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (sertralina, nefazodona y trazodona) han presentado un síndrome serotoninérgico. Los contraceptivos orales pueden interaccionar con el hipérico y se han descrito como mínimo tres casos de sangrado intermenstrual, atribuidos a la disminución de las concentraciones de etinilestradiol.^{11,12}

En estudios en voluntarios sanos se ha observado que el hipérico disminuye las concentraciones plasmáticas de digoxina y de indinavir.^{13,14} En estudios *in vitro* se ha observado que el hipérico induce la actividad enzimática del citocromo P450, concretamente de la isoenzima CYP3A4, que es la misma que metaboliza la ciclosporina y el indinavir.¹⁵ Por lo tanto, la retirada de un tratamiento con hipérico en un paciente tratado con uno de estos fármacos también puede dar lugar a toxicidad, porque al cabo de dos a tres semanas ha desaparecido la inducción enzimática, y la capacidad de metabolización vuelve a detenerse. La interacción con digoxina —que es excretada en forma inalterada por la orina— no se debe a inducción enzimática, sino a una alteración de su absorción intestinal, debido a que el hipérico estimula la actividad de la glucoproteína P, que actúa como transportador de la digoxina. También se ha sugerido que puede haber riesgo de interacción con los IMAO.¹⁶

Conclusión

El extracto de hierba de San Juan o hipérico (*Hypericum perforatum*) se utiliza para el trata-

miento de trastornos depresivos leves y moderados, a menudo sin conocimiento del médico. El hipérico tiene un efecto antidepressivo similar al de los tricíclicos. Aunque los efectos indeseados descritos son leves y reversibles, no se conoce su seguridad a largo plazo. Se han descrito casos de interacción por inducción de la metabolización o bien por alteración de la absorción de ciclosporina, contraceptivos orales, digoxina, indinavir, teofilina y warfarina, con disminución de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos. Por lo tanto, la adición de hipérico al tratamiento con uno de ellos puede reducir su efecto, y la retirada lo puede incrementar. También hay que tener precaución en caso de tratamiento simultáneo con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, porque la toma conjunta aumenta el riesgo de crisis serotoninérgica.

Bibliografía

1. <http://www.msc.es/agemed/sgseguridad/hiperico.asp>
2. Anónimo. *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, Steltzer 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. Ruschitzka 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. John A, Brockmüller J, Bauer S, Maurer A, Langheinrich M, Roots I. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 338-45.
14. Piscitelli SC, Burstein AH, Chait D, Alfaro RM, Fallon J. *Lancet* 2000; 355: 547-8.
15. Anónimo. *Butll Groc* 1999; 12: 9-11.
16. Vickers A, Zollman C. *BMJ* 1999; 319: 1050-3.

Especialidades que contienen **hipérico**: Arkocapsulas hiperico®, Hiperico Aquilea®, Kajel®, Purificador hepatirenal®, Quetzal®, Tolecer®.

Preparados de parafarmacia: Hiperico El Naturalista®, Hiperico Zea Mais®.

Noticias

Retirada de la cisaprida en Estados Unidos

Recientemente la FDA norteamericana, junto con el laboratorio fabricante de cisaprida en Estados Unidos, han decidido retirar este fármaco del mercado, debido al riesgo de arritmias graves que su uso comporta. En un número anterior se informaba de la advertencia de la FDA sobre este riesgo en pacientes con enfermedades que predisponen a sufrir arritmias, y en los tratados con otros fármacos que inhiben su metabolización (macrólidos, antifúngicos, inhibidores de la proteasa, nefazodona) o bien prolongan el QT (antiarrítmicos, antipsicóticos, antidepressivos, antihistamínicos H₁) (véase *Butll Groc* 1998; 11: 17). La Agencia Española del Medicamento ha informado que, de acuerdo con el resto de agencias europeas reguladoras, se ha iniciado una reevaluación de la relación beneficio-riesgo de la cisaprida, y de momento se ha ampliado la información de la ficha técnica. Se consideran factores de riesgo para la aparición de arritmias cardíacas la disfunción del nódulo sinusal, los antecedentes familiares de muerte súbita y las alteraciones del equilibrio electrolítico (como en caso de vómitos persistentes o de diarrea). Asimismo, hay que hacer un electrocardiograma y determinar las concentraciones de electrolitos y la función renal antes de administrar cisaprida a los pacientes en los que se sospeche la existencia de factores de riesgo de arritmias.

Especialidades que contienen **cisaprida**: Arcasin[®], Cisaprida Merck[®], Fisiogastrol[®], Kelosal[®], Kinet[®], Prepulsid[®], Trautil[®].

Retirada de los anorexígenos de acción central

En un número anterior (véase *Butll Groc* 1997; 10:17-19) se informaba sobre la retirada de los anorexígenos fenfluramina y dexfenfluramina, debido al riesgo de graves lesiones valvulares cardíacas asociadas a su uso, que fue confirmado en estudios posteriores.¹ En marzo de este año la Comisión Europea decidió retirar del mercado las especialidades que contenían los anorexígenos anfepramona (Delgamer[®]), clobenzorex (Finedal[®]) y fenproporex (Antiobes Retard[®] y Tegisec[®]). El motivo de la retirada es el riesgo de reacciones

psicóticas, depresión y convulsiones, así como de dependencia y de abuso, asociados a su acción estimulante del sistema nervioso central. Además, no se puede excluir el riesgo de afectación de las válvulas cardíacas y de hipertensión pulmonar, tal como se había descrito con la fenfluramina y la dexfenfluramina. La Agencia Española del Medicamento recomienda que los pacientes tratados con estos fármacos retiren de manera gradual la medicación bajo supervisión médica. Asimismo, se prohíbe la elaboración de fórmulas magistrales y preparados que contengan estos principios activos.

Bibliografía

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

¿El latanoprost en colirio puede producir disnea?

El latanoprost en colirio (Xalatan[®]) es un análogo de la prostaglandina F_{2α} que ha mostrado una eficacia similar al timolol por vía tópica en el tratamiento del glaucoma. Además, potencia el efecto de otros antiglaucomatosos. Puede producir escozor y prurito ocular, queratitis punteada superficial, reacciones alérgicas leves, sobre todo conjuntivitis y afectación del párpado, visión borrosa, lagrimeo, ojo seco y fotofobia. También se han descrito uveítis anterior, edema macular cistoide y pigmentación del iris. Se han descrito algunos efectos sistémicos como dolor musculoesquelético, reacciones alérgicas cutáneas, cefalea y parestias.

Recientemente se han notificado casos de disnea y empeoramiento del asma en pacientes tratados con latanoprost y la FDA norteamericana decidió añadir a la ficha técnica la posibilidad de este efecto adverso.¹ Aunque los datos preliminares sugieren que el latanoprost no produciría efectos indeseados sistémicos respiratorios, no se puede descartar un posible efecto broncoconstrictor, porque es un análogo prostaglandínico y la experiencia con su uso es limitada.

Bibliografía

1. Anónimo. *Prescrire* 2000; 20: 39.

Novedades de la Tarjeta Amarilla

Desde enero hasta abril de 2000 hemos recibido 408 notificaciones. Hasta el 31 de diciembre de 1999, el número total de casos notificados en Cataluña era de 11.590. Hasta el 29 de noviembre, el número de casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia era de 62.849. En la figura se puede observar el número medio de notificaciones recibidas por mes durante el período 1983-1999 y la evolución del número de notificaciones durante el año 2000.

Un caso notificado: bloqueo auriculoventricular por donepezilo

Se trata de una paciente de 79 años con demencia, que recibía tratamiento con nimodipina, ácido acetilsalicílico, ranitidina y lactulosa. Hacía pocos meses se le había prescrito también donepezilo (10 mg al día), hasta que presentó un cuadro de bradicardia sintomática con bloqueo auriculoventricular en el ECG. Con tratamiento sintomático y la retirada del donepezilo, el trastorno del ritmo remitió.

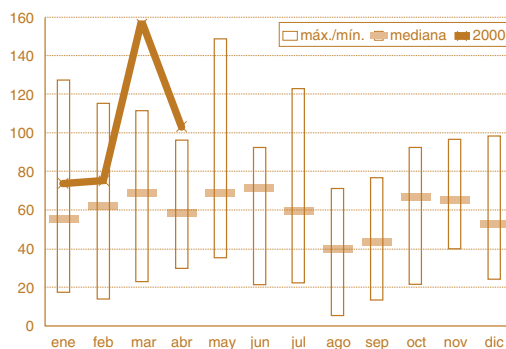
El donepezilo es un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa (enzima que hidroliza la acetilcolina), parecido a la tacrina, autorizado para el tratamiento sintomático de las formas leves y moderadas de enfermedad de Alzheimer.¹ Sus reacciones adversas más frecuentes se derivan del incremento de la actividad

colinérgica. Se han descrito náuseas, vómitos, diarrea, astenia y calambres musculares.¹ Los efectos indeseados psiquiátricos incluyen insomnio, alucinaciones, agitación y conducta agresiva.¹⁻³ Se han descrito algunos casos de aumento de enzimas hepáticas, pero la hepatotoxicidad no parece un problema tan importante como con la tacrina.⁴⁻⁶ Otros efectos indeseados poco frecuentes son cefalea, mareo y trastornos del ritmo por bradicardia o bloqueo auriculoventricular y síncope.^{4,7,8}

Hasta ahora hemos recibido 30 notificaciones de sospecha de reacciones adversas a donepezilo, entre las que se encuentran este caso de bloqueo auriculoventricular y otro de síncope. Las reacciones psiquiátricas constituyen la mitad de las notificadas e incluyen 14 casos de agitación y uno de alucinaciones.

Bibliografía

1. Anónimo. *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. Anónimo. *Current Problems in Pharmacovigilance* 1999; 25: 7.
5. Anónimo. *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.



Número mensual de notificaciones recibidas desde 1983.

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

Comité 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 es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso óptimo de los medicamentos.

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

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88
Suscripciones. España, 2.600 ptas. (15,63€); extranjero 18 \$.
Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia (envíenos la fotocopia del carnet de estudiante)

Esta publicación se realiza con la ayuda del



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