

**AMINOFILLINA E REAZIONI PSICHIATRICHE**

Nel database GIF/AIFA sono presenti 8 segnalazioni, delle quali 5 solo nel 2009, di reazioni psichiatriche legate all'utilizzo di aminofillina (somministrata in tutti i casi per via parenterale). In 5 casi la reazione è descritta come grave. In 4 casi il farmaco è sospettato dal segnalatore di aver causato la reazione. Le reazioni descritte sono: allucinazioni (2), irrequietezza (1), psicosi (2), agitazione (2), irritabilità (1), stato confusionale acuto (2), confusione (1), disorientamento (1). Una segnalazione proviene da un infermiere ed una da uno specialista; le altre sono segnalate da Medici Ospedalieri.

La tabella seguente riassume le principali caratteristiche di queste reazioni.

<b>Sesso, età</b>	<b>Farmaci sospetti</b>	<b>Farmaci concomitanti</b>	<b>ADR</b>	<b>Gravità</b>	<b>Segnalatore</b>
M, 69	Moxifloxacina	Desametasone <b>Aminofillina</b>	Allucinazione visiva	Non definito	Specialista
M, 75	Moxifloxacina	<b>Aminofillina</b>	Allucinazioni sensoriali, Irrequietezza psicomotoria	Grave	Medico Ospedaliero
M, 78	Metilprednisolone Idrocortisone	Furosemide, Nitroglicerina, <b>Aminofillina</b> , Digossina, Ceftriaxone, Lorazepam	Psicosi	Grave	Medico Ospedaliero
F, 60	<b>Aminofillina</b>	Amoxicillina, Furosemide, Spironolattone	Agitazione marcata	Non Grave	Infermiere
F, 5 mesi	<b>Teofillina</b>		Agitazione, Irritabilità	Grave	Medico Ospedaliero
M, 92	Dopamina, <b>Aminofillina</b> , Digossina	Acido Acetilsalicilico	Psicosi acuta, Stato confusionale acuto	Grave	Medico Ospedaliero
M, 85	<b>Aminofillina</b>		Confusione, tachicardia, disturbo vertiginoso	Non Grave	Medico Ospedaliero

F, 89	Diltiazem, Indobufene, Idroclorotiazide, Digossina	Allopurinolo, Salbutamolo, <b>Aminofillina</b> , Tiotropio bromuro	Afasia, Blocco atrio- ventricolare, Potassiemia aumentata, Ischemia cerebrale, Stato confusionale, Disorientamento	Grave	Medico Ospedaliero
-------	---	--	--	-------	-----------------------

Gli effetti indesiderati descritti legati all'impiego di derivati xantini sono: nausea, vomito e dolore epigastrico. Con la somministrazione endovenosa possono manifestarsi cefalea, irritabilità, insonnia, tachicardia, extrasistolia, tachipnea e occasionalmente albuminuria ed ipoglicemia [1].

Un'analisi del database Micromedex evidenzia inoltre, per il sistema gastrointestinale diarrea, enterocolite fetale o neonatale; per il sistema renale diuresi. Come reazioni con coinvolgimento neurologico vertigini, tremore, emorragia intracranica e ictus. Per quanto riguarda le reazioni con compromissione dell'apparato cardiovascolare sono descritte fibrillazione atriale, aritmie, arresto cardiaco; gli eritemi sono gli unici esempi di reazione a carico della cute e a livello immunologico, reazione da ipersensibilità. In ambito psichiatrico è descritta irrequietezza.

In letteratura è presente un unico case report che descrive sintomatologie di tipo psichiatrico in concomitanza dell'uso di aminofillina [2]. Anche nella situazione descritta, come in alcune delle segnalazioni presenti nella nostra banca dati, la aminofillina non sempre è considerata tra i farmaci possibilmente responsabili dell'evento psichiatrico. Una bambina di 5 anni viene ricoverata per un grave attacco di asma e, dopo terapia a base di metilprednisolone, aminofillina, terbutalina solfato per via inalatoria e procaterolo per via orale, sviluppa psicosi acuta con allucinazioni visive, deliri e crisi di panico. La sintomatologia si risolve dopo varie azioni compreso il dimezzamento della terapia steroidea. Gli autori imputano quindi la reazione a questi farmaci e non all'antiasmatico.

E' importante sottolineare che in due studi abbastanza recenti non è stata riscontrata associazione tra esposizione a derivati xantini e sviluppo di disturbi di tipo psichiatrico [3,4].

L'aminofillina è un prodotto di combinazione della teofillina con l'etilendiamina ed è assai più solubile in acqua della teofillina. Essa pertanto risulta particolarmente adatta per la somministrazione parenterale. Le proprietà farmacologiche del prodotto sono quindi riferibili interamente alla teofillina, la cui azione antiasmatica deriva dal blocco delle fosfodiesterasi, con conseguente aumento delle concentrazioni intracellulari di AMP-ciclico, dall'aumentato rilascio delle

catecolamine, dall'inibizione dei recettori adenosinici e dalla regolazione delle cellule ad attività pro-infiammatoria.

Considerato il ridotto numero di casi (pubblicati e non) di disturbi di tipo psichiatrico indotti da derivati xantinici, si ipotizza che questa tipologia di reazioni avverse a seguito dell'utilizzo di questi farmaci possano insorgere con meccanismo idiosincrasico in soggetti predisposti. Si segnala inoltre che alterazioni del tono dell'umore sono state correlate con una riduzione dell'attività della pompa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasi in pazienti affetti da disturbo bipolare, questa alterazione sembra giocare un ruolo chiave nell'insorgenza del disturbo bipolare, mentre le cause che la determinano sono ancora poco chiare.

La valutazione delle segnalazioni riportate alla rete nazionale di farmacovigilanza è complicata da vari fattori confondenti. In 4 casi il segnalatore non valuta l'aminofillina come farmaco sospettato di aver generato la reazione. In 3 di questi pazienti il sospetto del segnalatore è andato verso la terapia antibiotica o quella steroidea (entrambe descritte in letteratura come potenziale causa di episodi di tipo psichiatrico) [1,4]. In 2 casi la xantina è l'unico farmaco assunto dal paziente, mentre in 1 caso, tra i farmaci concomitanti è presente un antibiotico. La familiarità per disturbi psichiatrici sembra essere un fattore importante per la comparsa di queste reazioni, anche se le allucinazioni possono verificarsi anche in soggetti con anamnesi personale e familiare negativa per tali eventi.

Gli episodi descritti nella rete nazionale si sono risolti generalmente alla sospensione del farmaco senza l'impiego di psicofarmaci. Medici e pazienti però devono essere consapevoli della possibilità di insorgenza di disturbi psichiatrici a seguito di somministrazione di farmaci a base di derivati xantinici. I medici devono sempre considerare il potenziale ruolo dei farmaci nella patogenesi dei sintomi di tipo psichiatrico.

## **Bibliografia**

1. [www.farmadati.it](http://www.farmadati.it)
2. Lee KM, Lin YZ et al. Steroid-induced acute psychosis in a child with asthma: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan*. 2001 May-Jun;42(3):169-71
3. Patten SB, Lavorato DH. Medication use and major depressive syndrome in a community population. *Compr Psychiatry*. 2001 Mar-Apr;42(2):124-31
4. Patten SB, Love EJ. Neuropsychiatric adverse drug reactions: passive reports to Health and Welfare Canada's adverse drug reaction database (1965 present). *Int J Psychiatry Med*. 1994;24(1):45-62
5. Abouesh A, Stone C et al. Antimicrobial-induced mania (antibiomania): a review of spontaneous reports. *J Clin Psychopharmacol*. 2002 Feb;22(1):71-81.  
*Review*