

La dubtosa seguretat del triazolam

El triazolam (Halcion®) és una triazolobenzodiazepina de vida mitjana molt curta (2-5 h)¹ àmpliament utilitzada en l'insomni. Fins a desembre de 1991, era el fàrmac hipnòtic més emprat a Espanya.² Malgrat que havia assolit nivells d'ús elevats a molts països, el triazolam no ha tingut una existència molt tranquil·la (vegeu el quadre).

El passat 2 d'octubre el *Committee on Safety of Drugs* del Regne Unit va decidir retirar el triazolam del mercat farmacèutic britànic perquè, «en comparació amb altres benzodiazepines, el tractament amb aquest fàrmac s'associa a una freqüència molt més elevada d'efectes indesitjables

psiquiàtrics, sobretot pèrdua de memòria i depressió».³ Uns dies després, es prenia la mateixa decisió a Argentina, Finlàndia, Noruega i Bermuda.^{4,5} El Comitè d'Especialitats Farmacèutiques de la Comunitat Europea es va reunir uns dies després per analitzar les raons de la retirada al Regne Unit i decidir possibles actuacions als altres països membres. Les posicions dels països membres no van ser uniformes i el Comitè no va prendre cap decisió.

El 30 de desembre de 1991 es van retirar els comprimits de 0,25 mg d'Halcion® a França. A Espanya, el novembre de 1991 la Comissió Na-

LA HISTÒRIA DE L'HALCION®

1977	Es comercialitza a Bèlgica, en comprimits de 0,25, 0,5 i 1 mg.
1978	Es comercialitza als Països Baixos en les mateixes presentacions.
1979	Es comercialitza al Regne Unit en comprimits de 0,125 i 0,25 mg i a altres països europeus (entre ells Espanya) en presentacions de dosis més altes.
1979	Es retira del mercat als Països Baixos, després de la notificació de més de 1000 casos d'efectes neuro-psiquiàtrics (vegeu el text).
1980	Els comprimits d'1 mg es retiren del mercat a diversos països.
1983	Es comercialitza als Estats Units.
1987	Els comprimits de 0,5 mg es retiren del mercat a França, Itàlia, Estats Units i Espanya i s'hi introdueixen comprimits de 0,125 mg.
1988	Els comprimits de 0,5 mg es retiren a Alemanya.
1990	Es reintrodueix als Països Baixos en comprimits de 0,125 i 0,25 mg.
7/91	Una dona de l'estat de Utah (Estats Units) havia matat la seva mare a trets; l'acusació contra ella va ser sobreseïda, perquè els psiquiatres que la van visitar van certificar que havia actuat sota els efectes d'Halcion®. Aquesta mateixa dona va fer una demanda contra Upjohn (fabricant d'Halcion®), i en la fase preparatòria del procés es va descobrir

que les dades obtingudes en un assaig clínic fet amb triazolam (Protocol 321) havien estat manipulades. (Abans que es celebrés el judici, no obstant, la demandant va arribar a un acord amb Upjohn, però mai no es va fer pública la quantitat pagada per la companyia).

9/91	Upjohn declara que l'omissió de dades del Protocol 321 es deu a un error secretarial en la transcripció de les dades.
10/91	L'organització nord-americana de defensa de consumidors <i>Public Citizen</i> informa que, a més del Protocol 321, un altre estudi realitzat per Upjohn sobre triazolam –el Protocol 6415– conté dades falsificades. Aquesta falsificació ja havia estat comunicada per la FDA a Upjohn el mes d'octubre de 1984.
10/91	El triazolam es retira del mercat farmacèutic britànic.
12/91	Els comprimits de 0,25 mg es retiren a França.
1/92	Els comprimits de 0,25 mg es retiren a Espanya.
2/92	Als Estats Units es descobreix que un investigador que havia participat en un important estudi sobre Halcion® (Protocol 6405) havia estat posteriorment suspès per a fer recerca clínica, perquè havia falsificat dades. Anteriorment la companyia Upjohn no havia comunicat a la FDA, a requeriment d'aquesta, que aquest investigador hagués participat a l'estudi 6405.

cional de Farmacovigilància va proposar a la Direcció General de Farmàcia la retirada progressiva (en 3 o 4 mesos) de totes les formes de triazolam, i el 8 de gener la Direcció General, seguint l'exemple francès, va retirar només els comprimits de 0,25 mg. Quines han estat les noves dades que han originat aquest seguit de decisions? Val la pena mantenir la comercialització dels comprimits de 0,125 mg?

Els primers senyals

Els primers senyals que indicaven que el triazolam no era una benzodiazepina exactament igual que les altres es van originar a Holanda. Durant l'any 1979, el Centre de Farmacovigilància d'aquest país va rebre gairebé 1000 notificacions, procedents de més de 600 metges, referents a triazolam. Les notificacions referien trastorns psíquics greus i molt variats. Un estudi aprofundit va permetre caracteritzar un quadre de:⁶ ansietat; agitació; disestèsies, amb percepció anormalment aguda del soroll i de la llum d'intensitat normal, que arriba a hiperacúsia i a fotofòbia, trastorns gustatius i olfatius, parestèsies i dolors; depressió; al·lucinacions, estat paranoide; despersonalització i desrealització, i amnèsia.

També es van descriure alteracions del comportament i del sistema vegetatiu. El conjunt d'aquests trastorns es va conèixer amb el nom de «síndrome de van der Kroef», que va ser el psiquiatra que el va descriure per primera vegada.⁷ Va ser sobretot la constatació que aquests trastorns s'associaven amb freqüència a símptomes poc habituals, com hiperacúsia, fotofòbia i altres disestèsies, el que va portar a concloure que aquests pacients patien la mateixa malaltia.

Cridava l'atenció la similitud d'aquest quadre amb la síndrome d'abstinència de benzodiazepines, en la qual es poden observar hiperacúsia, fotofòbia i altres manifestacions de disestèsia, ansietat, agitació, depressió, despersonalització, desrealització i estats paranoies. A més a més, la simptomatologia descrita s'ha observat també amb altres benzodiazepines, però molt menys sovint que amb triazolam.⁶

Benzodiazepines d'acció llarga i d'acció curta

Les benzodiazepines d'acció prolongada no s'han eliminat del tot al matí següent d'haver-les preses com a hipnòtics, i això dona lloc a una certa sedació diürna residual. A més a més, quan s'administren de manera continuada, es pot produir

acumulació, que també contribueix a produir efecte sedant diürn. No obstant, el seu avantatge és que l'eliminació lenta del fàrmac original o del seu metabòlit equival a una reducció progressiva de la dosi, i això redueix les probabilitats d'efectes d'abstinència o de rebot en deixar el tractament. Amb les benzodiazepines d'acció curta –com triazolam o midazolam– succeeix el contrari: hi ha menys sedació el dia següent, però la incidència i la intensitat de l'abstinència són més altes. De fet, s'ha pogut observar que la reducció progressiva de les dosis de triazolam preses al vespre dona lloc a una disminució de la incidència de la simptomatologia d'abstinència.⁸ És possible que l'estructura triazolo, pròpia del triazolam i de l'alprazolam, també contribueixi més específicament als efectes amnesiants.

Més problemes

La vida del triazolam no ha estat tranquil·la. Després de l'«episodi» holandès, entre 1984 i 1989 el triazolam va ser motiu de preocupació expressat a totes les reunions anuals dels centres nacionals representants al Programa Internacional de Farmacovigilància de l'OMS. Les preocupacions partien de diversos països, però sobretot dels representants de França i dels Estats Units.

L'any 1985, en ocasió de les Jornades de Farmacovigilància que celebren anualment els centres regionals francesos, es descriu un quadre que es denomina «síndrome amnèsia-automatisme» per benzodiazepines, a partir d'observacions recollides a tot França. Aquesta síndrome s'observava sobretot en persones que s'havien despertat (o que no s'havien adormit) després de prendre una benzodiazepina. La persona afectada no guarda cap record de les activitats –de vegades complexes– que ha efectuat en les hores posteriors a la presa de l'hipnòtic. Aquest comportament pot ser socialment adaptat (en la majoria dels casos), o també inadaptat: s'han descrit casos d'agressivitat i de comportaments perillosos i fins i tot delictius. El quadre es pot observar en persones sense antecedents psiquiàtrics i no consumidores habituals de benzodiazepines. En 8 de cada 10 observacions, el triazolam és la benzodiazepina que s'ha pres, i aquesta proporció és superior a la de les vendes de triazolam en relació amb les altres benzodiazepines.⁹

En els darrers anys, i sobretot als Estats Units, s'han descrit nombroses observacions aïllades d'efectes indesitjables psíquics –gairebé sempre amb amnèsia– atribuïts a triazolam. Aquestes observacions suggereixen que algunes circumstàncies podrien afavorir els efectes psíquics del triazolam: dosi excessiva, consum de begudes alcohòliques, continuació d'activitats després de

prendre el fàrmac i despertars provocats.^{9,10} Particularment preocupants són les informacions referents a la popularitat del triazolam entre els pilots i altre personal de línies aèries que fan vols transoceànics.

L'any 1987 es va publicar un treball que suggeria fortament que aquestes publicacions tenen alguna causa. Les dades del sistema de notificació espontània de reaccions adverses de la FDA nord-americana indicaven que el triazolam produeix 5-8 vegades més amnèsia, hiperexcitabilitat en el dia següent, trastorns cognitius i símptomes psicòtics, trastorns afectius i símptomes d'abstinència i dependència que el flurazepam i el temazepam, que són les altres benzodiazepines utilitzades com a hipnòtics als Estats Units.¹¹ Recentment, aquestes dades s'han confirmat amb un nou estudi que ha comparat les notificacions de reaccions adverses de tipus neuro-psiquiàtric atribuïdes a triazolam i a temazepam rebudes per la FDA. (La comparació amb temazepam té un interès especial, perquè aquest fàrmac té un temps de vida mitjana curt). Aquest estudi ha revelat que es notifiquen molts més casos de confusió, amnèsia, comportament estrany, agitació i al·lucinacions amb triazolam que amb temazepam (vegeu la taula 1).¹² Els resultats d'aquesta anàlisi també indiquen que el risc de reaccions neuro-psiquiàtriques amb triazolam és més elevat entre les persones de més de 65 anys i entre les que prenen dosis més altes del producte. Estudis recents indiquen que en persones d'edat avançada el triazolam es metabolitza més lentament que en adults més joves¹³ i que el risc d'acumulació en cas de tractament diari és més gran en els vells.¹⁴ Per aquest motiu, ara el laboratori insisteix en què cal donar la meitat de la dosi a les persones d'edat avançada.

És evident que un nombre elevat de notificacions (ja sigui en forma de publicacions a revistes mèdiques o en forma de targetes grogues) no vol dir necessàriament res, perquè les modes, o el fet que s'hagi sentit a parlar del problema, poden fer que es tendeixi més a notificar els efectes indesitjables de tipus neuro-psiquiàtric del triazolam que els d'altres benzodiazepines. En aquest aspecte, cal puntualitzar que l'estudi de les notificacions espontànies dels Estats Units va analitzar el període anterior a la publicitat sobre els efectes del triazolam als mitjans de comunicació. Però sempre queda un dubte, i en aquests casos els assaigs clínics són els que tenen l'última paraula.

Els assaigs clínics amb triazolam

Un problema en la interpretació de les dades dels estudis fets amb triazolam, és que els primers assaigs clínics (i sobretot els patrocinats pel fa-

bricant) eren fets amb gent jove i no duraven més de 3 setmanes, quan en la pràctica el fàrmac és emprat sobretot de manera crònica i per gent gran. (El Protocol 321, citat al quadre introductori, era de fet el primer estudi de 6 setmanes de durada fet per Upjohn —en presoners sans— i en l'informe final s'en van ometre els efectes psiquiàtrics greus enregistrats en alguns participants).¹⁵ Així, quan es va comercialitzar Halcion®, només 11 pacients de més de 40 anys havien pres 0,25 mg de triazolam durant més de 2 setmanes, i encara menys (uns 3 o 4) de més de 40 anys n'havien pres 0,5 mg durant més de 2 setmanes.¹⁶

Un segon problema es la manera com s'estudia l'efecte amnesiant del triazolam. En els assaigs patrocinats per Upjohn, només s'hi feien proves de memòria al matí, després del son. Però els efectes que es comuniquen específicament amb triazolam són pèrdues de memòria en el dia següent, molt diferents de les pèrdues de memòria que es poden registrar immediatament després de l'administració de qualsevol benzodiazepina, quan les seves concentracions són màximes.¹⁷

Els primers senyals

S'han realitzat tres assaigs clínics controlats a doble cec amb participants de més de 40 anys que prenguessin triazolam durant més de 2 setmanes, amb avaluació diària de l'humor i del comportament. En els tres s'hi va trobar que l'ús regular de triazolam a la nit produeix ansietat el dia següent.

En un assaig, 21 persones van prendre 0,5 mg de triazolam al dia. A la tercera setmana la seva ansietat diürna va augmentar fins a ser significativament més alta que l'enregistrada amb placebo.¹⁸

En un altre assaig, 22 pacients geriàtrics van prendre 0,125 mg de triazolam al dia. A la tercera setmana es va registrar un increment significatiu de la inquietud, associada amb ansietat i irritabilitat.¹⁹

En un tercer assaig, 40 pacients van prendre 0,5 mg de triazolam al dia, 40 van prendre 2 mg de lormetazepam i 40 van prendre placebo. Cap a les 3 setmanes de tractament, els que prenien triazolam van presentar més ansietat que els que prenien lormetazepam o placebo. A més a més, es van registrar casos de desrealització, pànic, ideació paranoide, pèrdua de pes i canvis de personalitat en el grup tractat amb triazolam.²⁰

Assaigs en laboratori de son

S'han realitzat molts assaigs en els quals s'estudia la qualitat del son amb registre polisomnogràfic. Els principals paràmetres que s'hi mesuren són el temps que els participants tarden a adormir-se a partir del moment en què s'apaga la llum, el temps total de son i el nombre de vegades que es desperten a la nit. En tots aquests estudis s'hi observa que el triazolam (0,5 mg) produeix més insomni de rebot que altres benzodiazepines de temps de vida mitjana més llarg.^{21,22} Atès que la forma de 0,5 mg ja ha estat retirada del mercat, actualment tenen més interès els assaigs fets amb 0,25 mg.

El tipus d'insomni que més respon a les benzodiazepines és l'insomni transitori, és a dir el que es deu a una situació aguda i dura només uns dies, com per exemple el derivat del canvi horari dels viatges transoceànics.²³ En un estudi en què es va produir un canvi horari de 12 hores en 48 voluntaris, 0,25 mg de triazolam no milloraven més l'insomni produït pel canvi horari que el placebo.²⁴

En un assaig comparatiu amb una altra benzodiazepina en pacients amb insomni, 0,25 mg de triazolam durant 14 nits no van millorar de manera significativa cap dels paràmetres del son. A més a més, es va desenvolupar ràpidament tolerància als efectes inicials molt lleugers de triazolam, i la seva retirada es va seguir d'alteracions del son i de l'humor (insomni i ansietat de rebot). Els autors conclouen que 0,25 mg de triazolam no són eficaços, però tenen el mateix perfil d'efectes indesitjables que una dosi de 0,5 mg.²⁵

En un altre assaig comparatiu, també amb tractament durant 14 nits, es van comparar dosis de 0,125 i 0,25 mg de triazolam amb 15 i 30 mg de temazepam. Bé que no s'hi va observar que el triazolam, a cap d'aquestes dosis, produeixi efectes que tinguin la significació estadística convencional, s'hi va enregistrar insomni de rebot quan es deixava de donar el triazolam, a qualsevol de les dosis.²⁶

Aquests estudis, així com un tercer que hem vist esmentat però que no hem pogut examinar directament (Bixler i col·ls, *Hum Performance* 1988; 1: 145-60), indiquen que una dosi de 0,25 mg de triazolam no té eficàcia en el tractament de l'insomni (potser excepte en vells). Les dades d'aquests estudis, així com els diversos estudis de farmacovigilància, indiquen que les dosis, baixes de triazolam (0,25 i 0,125 mg) també ocasionen una incidència més elevada de reaccions neuropsiquiàtriques, en comparació amb altres benzodiazepines.

Probablement, l'estudi que ha influït més sobre les autoritats sanitàries britàniques per decidir la retirada del triazolam del mercat va ser un recent assaig a doble cec petit, però molt ben dissenyat, realitzat en laboratori de son. Hi van participar 18 pacients amb insomni. Després de 4 nits en què prenien placebo, van ser dividits en 3 grups, que van rebre 0,5 mg de triazolam, 30 mg de temazepam, o placebo durant 3 dies seguits i de manera intermitent a partir del 8è dia. Amb aquest disseny es va «imitar» l'ús intermitent, que sembla ser freqüent en la pràctica habitual. A més de la qualitat de son, es va examinar la memòria en el dia següent. Dels 6 pacients que van rebre triazolam, 5 van presentar problemes de memòria, amb una incidència de 12 d'un total de 30 dies-pacient després de rebre triazolam.²⁷ Entre els que prenien triazolam, una participant no podia recordar detalls d'un viatge en autobús, ni amb qui havia estat. Un altre marxava d'una botiga sense haver pagat el que havia adquirit. No es van enregistrar problemes de memòria entre els tractats amb temazepam. Altres efectes indesitjables enregistrats en aquest assaig van ser reaccions d'hostilitat en 2 de 6 pacients tractats amb triazolam (i cap entre els tractats amb temazepam) i simptomatologia de rebot entre els tractats amb triazolam. Els autors conclouen que «els pacients que empren triazolam de manera intermitent, fins i tot durant períodes breus, presentaran repetidament simptomatologia d'abstinència, fet que els predisposarà a desenvolupar un comportament paradigmàtic de busca de la droga per tal d'evitar les exacerbacions repetides de les seves alteracions del son».²⁸

Lliçons de la història del triazolam

Sigui quin sigui el final de la història de l'Halcion®, en podem aprendre coses que fan referència a tots els medicaments «nous». La dosi actualment recomanada (0,125 mg) és 1/8 de l'original (1 mg). Aquest problema no és nou. La dosi inicialment recomanada s'ha hagut de reduir amb molts altres fàrmacs: diürètics tiazídics, bloquejadors b-adrenèrgics, contraceptius orals, antiinflamatoris no esteroïdals, captopril, i en tots aquests casos la reducció ha comportat una millor relació benefici/risc.

El nostre sistema de farmacovigilància també ha identificat casos d'aquest tipus: la cinnarizina, que possiblement tingui algun efecte antivertiginós a dosis de 5-10 mg 3 vegades al dia, es recomana a dosis de 75 mg 2 vegades al dia. La cleboprida, que produïa més reaccions de distònia aguda que la metoclopramida, es va reformular diluïda a la meitat, però no hi ha proves de la

seva eficàcia a aquesta «nova» dosi. Cal, per tant, instar a les autoritats sanitàries que demanin dades més precises sobre els estudis de busca de dosi anteriors a la comercialització dels nous medicaments.

La segona lliçó que podem aprendre de la història del triazolam és la que fa referència a les «novetats» farmacològiques. Inicialment es va presentar el temps de vida mitjana breu d'Halcion® com a un avantatge que evitaria la sedació del dia següent. Ara resulta que això pot ser un desavantatge. Això passa amb molts fàrmacs: el que sembla una innovació es converteix al cap d'un temps en un problema, o, en el millor dels casos, en una diferència, ni millor ni pitjor. Cal tenir prudència a l'hora d'avaluar les «novetats» i cal exigir una demostració clínica (i no simplement farmacològica) dels seus avantatges.

Tabla 1.- Notificaciones de reacciones adverses psíquiques a triazolam i temazepam durant els primers 7 anys de la seva comercialització.⁶ (Segons dades de Wysowski i Barash¹²).

	triazolam		temazepam	
	n	taxa ^b	n	taxa ^b
confusió	322	6,1	16	0,5
amnèsia	293	5,6	3	0,1
comportament estrany	109	2,1	2	0,1
agitació	113	2,1	10	0,3
al·lucinacions	138	2,6	10	0,3

^a De 1981 a 1987 per al temazepam i de 1983 a 1989 per al triazolam.

^b Taxa per milió de prescripcions, basada en 52.698.000 prescripcions per al triazolam i 30.047.000 prescripcions per al temazepam.

Referències

1. Pakes GE, Brogden RN, Hell RC, et al. *Drugs* 1981; 22: 81-110.
2. Dades de la Comissió Nacional de Farmacovigilància.
3. Anònim. *Lancet* 1991; 338:880.
4. Anònim. *PHA/JFD/IEA.20*. Ginebra, OMS, 1991.
5. Brahams D. *Lancet* 1991; 338:938.
6. Meyboom RHB. *Thérapie* 1991; 46: 373-7.
7. Van der Kroef C. *Lancet* ; 1979; ii:526.
8. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Zinny MA, Shader RI. *N Engl J Med* 1987; 317:722-8.
9. Gerson M. *Prescrire* 1991; 11: 604-7.
10. Morris HH, Estes M. *JAMA* 1987; 258: 945-6.
11. Bixler EO, Kales A, Brubaker BH, Kales JD. *Pharmacology* 1987; 35:286-300.
12. Wysowski DK, Barash D. *Arch Intern Med* 1991; 151:2003-8.
13. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shapiro L, et al. *N Engl J Med* 1991; 324:1691-8.
14. Kanba S, Miyaoka H, Terada H, et al. *Am J Psychiatry* 1991; 148:1264-5.
15. Oswald I. *Lancet* 1991; 338: 516-7.
16. Oswald I. *Lancet* 1989; ii: 451-2.
17. Bixler EO, Kales A, Manfredi RL, Vgontzas AN. *Lancet* 1991; 338:1391-2.
18. Morgan K, Oswald I. *Br Med J* 1982; 284: 942.
19. Bayer AJU, Bayer EM, Pathy MSJ, Stoker MJ. *Acta Psychiatr Scand* 1986;73: (suppl 329): 104-11.
20. Adam K, Oswald I. *Pharmacopsychiatry* 1989; 22:115-9.
21. Mamelak M, Csima MS, Price V. *J Clin Pharmacol* 1984;24:65-75.
22. Bixler EO, Kales JD, Kales A, Jacoby JA, Soldatos CR. *J Clin Pharmacol* 1985; 25: 115-24.
23. Laporte JR, Capellà D. *Med Clin (Barc)* 1990; 95: 693-5.
24. Seidel WF, Cohen SA, Bliwise NG, Roth T, Dement WC. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40:314-20.
25. Kales A, Bixler EO, Vela-Bueno A, et al. *Clin Pharmacol Ther* 1986;40:378-86.
26. Scharf MB, Sachais BA, Mayleben DW, Fletcher K, Jennings SW. *Curr Ther Res* 1990; 48:555-67.
27. Bixler EO, Kales A, Manfredi RL, et al. *Lancet* 1991;337:827-31.
28. Kales A, Manfredi RL, Vgontzas AN, et al. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:468-76.

ISSN 0214-1922.

© Institut Català de Farmacologia. HU 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, 1.500 ptes; estranger 15 \$. 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.