

També en aquest número:

Els efectes indesitjables de la glafenina
Alopècia per medicaments

pàg. 6
pàg. 8

Hepatotoxicitat per bendazac

El bendazac (Bendalina®) és un antiinflamatori no esteroïdal que es va introduir en terapèutica l'any 1983 a Itàlia i Argentina, i un any més tard a Espanya, Portugal i Corea del Sud. No està comercialitzat a cap altre país i per tant les referències existents sobre els seus efectes indesitjables, així com sobre la seva eficàcia, són molt escasses.¹

L'única indicació d'aquest fàrmac és el tractament per via oral de les cataractes ja que, segons el laboratori fabricant, té la propietat de «prevenir els canvis físico-químics que acompanyen la desnaturalització del cristal·lí», fet d'altra banda no demostrat en els assaigs clínics realitzats.

Pel que fa als seus efectes indesitjables, el laboratori fa esment de dispèpsia, diarrees, nau-

sees i vòmits en un 5-15% dels pacients tractats, a més d'«alguns casos» de toxicitat hepàtica.²

Des de 1983 hem rebut 15 notificacions de reaccions adverses relacionades amb el bendazac. Sis procedeixen de Catalunya, 5 de Cantàbria, 2 de la Comunitat Valenciana i 2 de Castella-Lleó. Destaquen quatre episodis d'alteracions hepàtiques relacionades amb la ingesta d'aquest fàrmac (3 de Catalunya i 1 de Cantàbria). A la taula 1 se'n detallen les característiques més rellevants. Cal assenyalar el predomini del sexe femení i del patró citolític. Tots els pacients en rebien entre 1 i 1,5 g al dia, sempre per al tractament de cataractes. En tots els casos la durada del tractament havia estat llarga, d'entre un mes i tres anys i mig. La recuperació es va produir al cap d'entre 4 i 6 mesos en els tres pacients per als quals es disposa d'aquesta informació.

Taula 1. Notificacions d'alteracions hepàtiques associades a l'ús de bendazac (Bendalina®)

Edat/sexe	Dosi diària (mg)	Període d'inducció	Durada de la reacció (dies)	Patró	Altres fàrmacs sospitosos
75/M	1,5	6 mesos	120	citòlisi	-
76/F	1,5	3 mesos	180	citòlisi	triflusal
67/F ^a	1,5	1 mes	120	citòlisi	-
67/F	1	5 anys	-	alteració dels enzims hepàtics	-

^a Aquesta pacient va tornar a presentar clínica d'hepatitis quan, tres mesos després, va tornar a prendre Bendalina® de manera accidental.

En dos d'aquests malalts totes les proves serològiques practicades van ser negatives. Aquests dos casos van ser objecte d'una publicació posterior.³ No es disposa d'aquesta mena d'informació sobre els altres dos episodis. A més, la tercera pacient es va exposar de manera accidental al fàrmac i l'hepatitis va reaparèixer.

La patologia de base –és a dir, les cataractes– no té cap relació amb l'aparició d'hepatotoxicitat i, per tant, no constitueix un factor de confusió.

Tal com s'ha esmentat, l'eficàcia del bendazac en el tractament de les cataractes no està ben establerta. Aixó, junt amb la seva hepatotoxicitat

potencial, li confereix una pobra relació benefici/risc i fa dubtar de la necessitat que estigui comercialitzat.

La notificació de nous episodis d'efectes indesitjables sospitosos de ser produïts pel bendazac permetrà completar el coneixement del perfil de seguretat d'aquest medicament.

1. Reynolds JEF. *Martindale. The Extra Pharmacopoeia*, 29^a ed. The Pharmaceutical Press. Londres, 1989: 10.
2. *Vademecum internacional 1990*. Medicon. Madrid, 1990.
3. Ballesteros JA, Badosa AM, Usandizaga I, Amengual M. *Lancet* 1987; 2: 1030-1.

Els efectes indesitjables de la glafenina

La glafenina, un analgèsic d'estructura química llunyanament relacionada amb la de l'àcid mefenàmic i la cloroquina, ha estat objecte de regulació específica a diversos països europeus, degut a la seva toxicitat. La seva estructura química s'ha relacionat també amb la del cincofè, fàrmac uricosúric utilitzat com a analgèsic a principis de segle i que va ser retirat perquè produïa quadres de necrosi hepàtica greu.

A finals dels anys setanta es van identificar diverses reaccions adverses greus associades al seu ús. Uns anys més tard es van descriure reaccions similars a França i Bèlgica. De fet, aquests països han estat els principals consumidors europeus de glafenina. La glafenina s'ha emprat sobretot per al tractament de lesions traumàtiques esportives i en indicacions odontològiques, ja que es deia que, a diferència de l'àcid acetilsalicílic, no produïa hemorràgies. Les reaccions adverses detectades més greus van ser hepatitis, en alguns casos complicada amb necrosi i insuficiència hepàtiques, insuficiència renal i xoc anafilàctic.¹

A finals de 1989 el Comité d'Especialitats Farmacèutiques (CPMP) de la Comunitat Europea va recomanar extremar la vigilància de la distribució de glafenina i la dels seus efectes indesitjables. Aquesta recomanació es concreta en els següents punts:

1. Incloure la glafenina en la llista de medicaments de dispensació amb recepta mèdica.

2. Modificar el prospecte de les especialitats farmacèutiques que la contenen, incloent-hi la següent informació:

- **Indicacions:** la glafenina s'ha de reservar per al tractament de quadres dolorosos que no responen a l'administració d'altres analgèsics.
- **Contraindicacions:** administració conjunta amb bloquejadors b-adrenèrgics, presència d'insuficiència cardíaca greu i de cardiopatia isquèmica.
- **Precaucions d'ús:** cal evitar la ingesta ocasional repetida, ja que és un factor de sensibilització; cal augmentar la ingesta de líquids durant el tractament per prevenir la cristallització del producte a les vies urinàries.
- **Interaccions:** l'associació amb bloquejadors b-adrenèrgics està contraindicada ja que, en cas d'hipotensió o de xoc, aquests medicaments disminueixen els mecanismes cardiovasculars de compensació.

Malgrat que aquestes recomanacions es van oficialitzar a diversos països membres,² Bèlgica va decidir retirar-la del seu mercat farmacèutic a mitjans de l'any 1990 degut a què el nombre de notificacions d'efectes indesitjables no havia disminuït.¹

Taula 2. - Notificacions de reaccions adverses de la glafenina.

	n	%
digestives	53	32,8
cutànies	41	25,3
generals	19	11,8
hepàtiques	13	8,0
respiratòries	9	5,6
del sistema nerviós	8	4,9
càrdio-vasculars	8	4,9
urinàries	4	2,5
altres	7	4,3
total reaccions	162	100
total notificacions	75	

La situació a Espanya

L'any 1990, la Comissió Nacional de Farmacovigilància va fer les següents recomanacions a la Direcció General de Farmàcia:

1. Retirar les combinacions a dosis fixes de glafenina (Adalgur®, Coneurase®, Dolo-Nervobien®).
2. Retirar la presentació "Osodent® 4 comprimidos".
3. Incloure totes les especialitats amb glafenina en la llista de medicaments de venda amb recepta.
4. Modificar el prospecte, seguint les recomanacions del Comité d'Especialitats Farmacèutiques de la CE.

Reaccions adverses notificades

S'han reunit 75 notificacions d'efectes indesitjables de la glafenina, que inclouen 162 reaccions (vegeu la taula 2).

Un 69% de les notificacions (52) van ser qualificades com a lleus, un 15% (11) com a moderades, un altre 15% com a greus i una va ser mortal.

L'episodi mortal va afectar una pacient de 61 anys tractada amb 3 comprimits al dia de Coneurase® (glafenina, cobamamida, piridoxina, tiamina) per unes lesions eczematoses que s'iniciaren en forma de parestèsies. Des de les primeres dosis la pacient va presentar nàusees, mareig i malestar abdominal, i això la va dur a disminuir la dosi de Coneurase® a dos comprimits al dia i posteriorment a un. Malgrat això, la simptomatologia va anar empitjorant fins que va aparèixer icterícia i colúria, motiu pel qual la pacient ingressà a l'hospital. A l'ingrés la GOT era de 3570 U/ml, la GPT de 2500 U/ml, el temps de Quick del 28% i els marcadors del virus de l'hepatitis B negatius. Durant l'estada hospitalària la malalta va empitjorar, amb augment de la icterícia i del nivell de les transaminases i insuficiència hepàtica progressiva amb desenllaç mortal 15 dies després de l'ingrés. El diagnòstic de la necròpsia va ser d'insuficiència hepàtica amb necrosi hepàtica submassiva.

A més d'aquest episodi mortal d'hepatotoxicitat, se n'han notificat quatre més: tres hepatitis i una altra necrosi hepàtica. Junt amb aquestes, a la taula 3 hi figura una relació d'algunes de les reaccions adverses moderades i greus. Cal també ressaltar, per la seva gravetat, els 5 episodis de xoc anafilàctic, el d'insuficiència renal aguda i les dues hemorràgies digestives, una d'elles com a conseqüència d'un ulcus pèptic.

Taula 3.- Algunes reaccions adverses de gravetat moderada i greu atribuïdes a la glafenina.

reacció	n	observacions
hepatitis	3 ^a	
necrosi hepàtica	2	
xoc anafilàctic	5	
díspnea	2	una amb erupció, l'altra amb urticària
edema de laringe	1	
broncoespasme	1	el malalt també prenia Analgilasa® (metamizol, paracetamol, codeïna, sulfat d'hiosciamina)
hipotensió	3	un cas amb angioedema i urticària
síncope	2	un cas amb angioedema i dolor precordial
insuficiència renal aguda	1	amb hemòlisi i icterícia
hematemesi	1	
ulcus pèptic	1	

^a Un pacient va tornar a presentar clínica d'hepatitis quan, 10 mesos després, va tornar a prendre glafenina de manera accidental.

El fet que la glafenina no presenti cap avantatge sobre els altres analgèsics, junt amb el seu potencial de toxicitat greu, fan que el seu ús no sigui aconsellable i la seva presència en el mercat farmacèutic innecessària.

1. Herxheimer A. ,*Lancet* 1991; 337: 102.
2. Anònim. *Rev Prescrire* 1990; 10: 62.

Alopècia per medicaments

Generalment, en aquest Butlletí fem referència a reaccions adverses potencialment greus, malgrat que una bona proporció de les notificacions que rebem es refereix a reaccions que es consideren lleus. No obstant, aquestes reaccions poden ser importants per al pacient individualment. Una d'elles és l'alopecìa, que pot donar lloc a conseqüències importants sobre la qualitat de vida de qui la pateix.

L'alopecìa és un efecte indesitjable ben conegut i previsible dels quimioteràpics antineoplàstics i per tant excloem aquests fàrmacs d'aquesta nota informativa. Molt menys coneguda és la possibilitat que altres medicaments en produeixin. Una informació recent del Comité Australià de Farmacovigilància feia esment de 61 notificacions d'alopecìa en aquell país des de 1972 fins a 1989. Les referim a la taula 4. A alguns països els laboratoris esmenten l'alopecìa com a possible efecte indesitjable del valproat sòdic, el clofibrat, el propranolol, la clonidina, la terfenadina, el naproxè i el piroxicam.

El Sistema Espanyol de Farmacovigilància ha rebut 14 notificacions d'alopecìa en relació amb l'ús de medicaments; només en un cas en un pacient tractat amb quimioteràpics antineoplàstics (ciclofosfamida + doxorubicina). En les altres 13

notificacions els fàrmacs sospitosos han estat: famotidina (2 notificacions), heparina, acenocumarol, acetazolamida, albandazol, calcitonina, clorpropamida + diosmina, contraceptius orals, indometacina, ketoprofè + naproxè, minoxidil tòpic i una vacuna triple vírica.

La notificació de nous casos en la nostra població serà benvinguda.

Taula 4. - Notificacions d'alopecìa associada a l'ús de medicaments a Austràlia (1972-1989).

fàrmac sospitós	nombre de notificacions
valproat sòdic	11
clofibrat	7
propranolol	7
allopurinol	6
clonidina	6
terfenadina	6
atenolol	5
naproxè	5
captopril	4
piroxicam	4

ISSN 0214-1922.

© Institut Català de Farmacologia. CS 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.