

L'hepatotoxicidad del droxicam

Els antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) poden produir alteracions hepàtiques, que van des d'augmentos lleus, transitoris i subclínic dels enzims hepàtics fins a quadres ben establerts d'hepatitis citolítica, colestàsica o mixta i, fins i tot, quadres d'hepatitis crònica.

No es coneix exactament la freqüència d'aquestes reaccions d'hepatotoxicitat, però sembla ser molt baixa.¹ No obstant, el potencial hepatotòxic no sembla ser el mateix per a tots els AINE. De fet, alguns d'ells van ser retirats del mercat en els anys setanta i vuitanta per aquest motiu (ibufenac, fenclofenac i benoxaprofén). Recentement, a Espanya la Comissió Nacional de Farmacovigilància va recomanar la retirada del mercat del bendazac (Bendalina®), un AINE que, sense una eficàcia clínica ben demostrada, s'emprava per al tractament de les cataractes.²⁻⁴

Dades procedents de sèries de casos i de sistemes de notificació espontània suggereixen que sulindac, diclofenac i fenbufén, i en menor grau fenilbutazona i piroxicam, serien els més hepatotòxics.⁵⁻¹³

Droxicam: molt més hepatotòxic?

A començaments de l'any 1992 comunicàvem la sospita que el droxicam (Drogelon®, Ferpan®, Om-bolan®), un nou AINE comercialitzat a mitjans de 1990, podria produir hepatotoxicitat amb més freqüència que altres AINE.¹⁴

Fins a l'actualitat s'han notificat 53 casos de reaccions d'hepatotoxicitat associades al seu ús. Vint-i-sis d'aquests casos procedeixen de Catalunya.

Droxicam: no exactament un profàrmac de piroxicam

El droxicam és un derivat del piroxicam amb activitat antiinflamatòria després de la seva adminis-

tració per via oral a animals d'experimentació.¹⁵ Quan es dissolt en aigua i en medi àcid, com en el quim gàstric, s'hidrolitza immediatament a piroxicam i, segons el laboratori fabricant, s'absorbeix en forma de piroxicam.¹⁶ De fet, l'administració de droxicam a animals de laboratori¹⁶ i a éssers humans¹⁷ no dona lloc a concentracions plasmàtiques detectables de droxicam,¹⁶ sinó de piroxicam. No obstant, s'ha pogut comprovar recentment que després de l'administració de droxicam o de piroxicam per via oral a rates, els metabòlits que apareixen en orina no són els mateixos amb els dos fàrmacs; això indicaria que la metabolització (probablement hepàtica) no és la mateixa, i que per tant no es pot parlar d'una absoluta equivalència farmacocinètica (i toxicològica) entre els dos fàrmacs. En voluntaris sans i joves (edats compreses entre 15 i 39 anys) el droxicam (en forma de piroxicam) té una absorció molt més lenta que la de piroxicam ($t_{1/2}$ de l'absorció de 8 h per al primer i de 2 h per al segon). La seva vida mitjana plasmàtica és de 53 h, però amb àmplia variabilitat interindividual (els valors de $t_{1/2}$ en els 10 voluntaris estudiats van ser de 26 a 69 h¹⁷). No s'han fet estudis en persones d'edat avançada, cosa si més no sorprenent, perquè els AINE són sobretot emprats per la gent gran. En conseqüència, no en coneixem els paràmetres farmacocinètics en els pacients que més en reben.

Assaigs clínics

Coneixem dos assaigs clínics amb distribució aleatòria i a doble cec amb droxicam, en els quals se l'ha comparat amb piroxicam¹⁸ o amb indometacina.¹⁹ En el primer s'hi van incloure 31 pacients amb artrosi de genoll, tractats durant 4 setmanes amb 20 mg al dia de droxicam o de piroxicam. S'hi van enregistrar un augment moderat de transaminases o de la g-GT en 4 pacients tractats amb droxicam i en un tractat amb

piroxicam. Tots els casos van ser asimptomàtics i van millorar després de la suspensió del tractament.¹⁸

En el segon s'hi van incloure 39 pacients amb artrosis de diferents localitzacions. S'hi van comparar droxicam (20 mg al dia) amb indometacina (75 mg al dia) en pacients de 41 a 64 anys, durant 3 setmanes. Entre els pacients tractats amb droxicam, 3 (15%) van presentar alteracions de les proves hepàtiques, dos d'ells sense manifestacions clíniques, però l'altre –que simultàniament havia pres fenobarbital i fenitoïna– va presentar augments més significatius. També es varen enregistrar increments de les transaminases entre 3 pacients tractats amb indometacina (en altres dos també, però van patir una mononucleosi i una infecció per citomegalovirus i virus d'Epstein-Barr), però van ser tots tres molt limitats.¹⁹

Dades de farmacovigilància

Fins ara la base de dades del Sistema Espanyol de Farmacovigilància inclou 139 notificacions de reaccions adverses a droxicam, de les quals 53 són d'hepatotoxicitat. A més a més, se n'han notificat casos a revistes mèdiques.²⁰⁻²⁶ A Catalunya fins ara hem rebut 40 notificacions de reaccions adverses, de les quals 26 són d'hepatotoxicitat.

Les 26 notificacions rebudes al nostre centre es refereixen a 16 dones i 10 homes, d'edats compreses entre 29 i 82 anys ($\bar{x} \pm DE = 59,4 \pm 13,4$). Tots els malalts, excepte un, prenen 20 mg al dia de droxicam, principalment per al tractament de quadres d'artrosi. El patró d'hepatotoxicitat predominant és colèstàsic. En la meitat dels casos (13 malalts) els símptomes van aparèixer durant les primeres dues setmanes de tractament i en un 89% (23 malalts), durant el primer mes. Quinze pacients (58%) es van recuperar en els dos mesos següents a la suspensió de la seva admi-

nistració, 5 malalts van tardar entre 3 i 4 mesos i un no mostrava recuperació dels valors de laboratori un any després de deixar el tractament. En la majoria de pacients la serologia vírica va ser negativa i l'ecografia abdominal normal. Tres d'aquests pacients també seguien tractament amb altres fàrmacs potencialment hepatotòxics (glibenclàmida, fenilbutazona i indometacina).

També s'han notificat casos a Itàlia, on el droxicam va ser comercialitzat més tard que a Espanya.²⁷ La figura 1 mostra el perfil de reaccions adverses dels AINE que són objecte de més notificacions. S'hi observa que predominen les reaccions digestives per a tots ells, excepte per al droxicam. Dels efectes indesitjables a droxicam que s'han notificat, els d'hepatotoxicitat són els més comuns; la freqüència de notificació d'aquests efectes adversos és superior a la de la resta dels AINE en general i a la del piroxicam en particular (38,1% en comparació amb 2,8% del total de notificacions); no obstant, no es pot descartar que algun biaix de notificació hagi contribuït, parcialment, a produir aquestes diferències.

Droxicam a la Comissió Nacional de Farmacovigilància

A finals de l'any passat, la Comissió Nacional de Farmacovigilància va tractar per segona vegada aquesta qüestió. Els estudis de toxicitat hepàtica aguda i subaguda recomanats per la comissió al laboratori fabricant van resultar negatius; el laboratori també va informar de la possibilitat que s'hagués format una impuresa durant el procés de producció; això va fer modificar l'esmentat procés a partir d'agost de 1992, així com que es retessin del mercat els lots corresponents a l'antic procés de fabricació. La Comissió també va tenir coneixement de l'existència de nous estudis (referits anteriorment) segons els quals els metabòlits que es formen després de l'adminis-

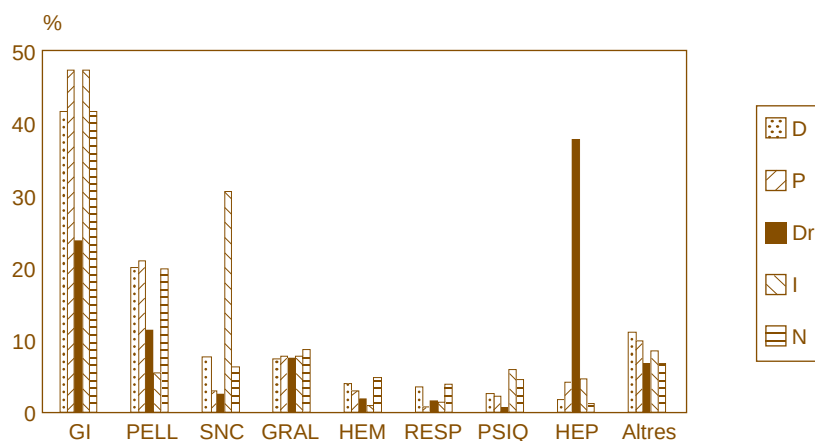


Figura 1.- Distribució, segons els òrgans i sistemes afectats, de les reaccions adverses notificades atribuïdes a diclofenac (D; 641 reaccions), piroxicam (P; 481 reaccions), droxicam (Dr; 160 reaccions) indometacina (I; 406 reaccions) i naproxèn (N; 279 reaccions).

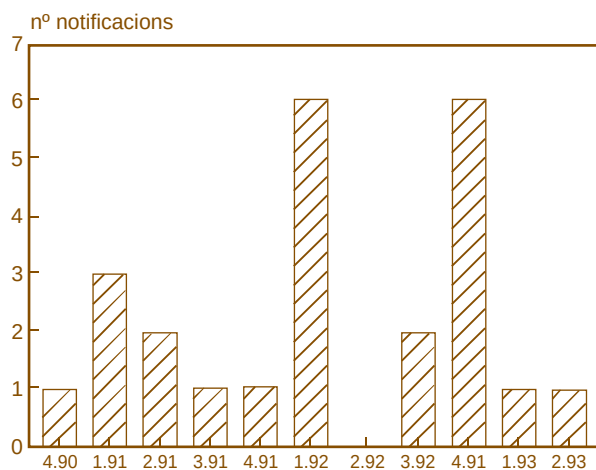


Figura 2.- Distribució de les notificacions d'hepatotoxicitat atribuïda a droxicam, segons la data d'inici del tractament (per trimestres).

ció de droxicam a rates per via oral no són els mateixos que els que es formen després de l'administració de piroxicam.

Finalment, la Comissió va recomanar al laboratori que identifiqués i quantifiqués en orina els metabòlits de droxicam, de piroxicam i de les presentacions comercialitzades d'ambdós fàrmacs, per tal d'avaluar si hi ha diferències entre ells, i que informés, en el prospecte de les especialitats que contenen droxicam, que s'han enregistrat casos greus d'hepatotoxicitat.

No sembla que les accions empreses pel laboratori s'hagin seguit d'una disminució de les notificacions d'hepatotoxicitat. A la figura 2 es representa la distribució de les notificacions rebudes per trimestres, segons la data d'inici del tractament.

Conclusions

El droxicam és un antiinflamatori que no aporta cap avantatge clínic sobre els ja disponibles. Ha estat insuficientment estudiat abans de la seva comercialització. A més a més, sembla associar-se a un risc significatiu de toxicitat hepàtica. En aquestes circumstàncies, cal preguntar-se si cal continuar mantenint la seva comercialització.

Ja que de moment el droxicam continua en el nostre mercat farmacèutic, la notificació de nous casos d'hepatotoxicitat permetrà avaluar l'efecte de les mesures reguladores empreses fins ara, així com conèixer millor el seu perfil d'efectes indesitjables. En qualsevol cas, quan sigui necessària l'administració d'un AINE, es disposa d'alternatives més ben estudiades que el droxicam.

Bibliografia

1. Anònim. *Butll Groc* 1990;3:1-2.
2. Anònim. *Butll Groc* 1991;4:5-6.
3. Anònim. *Butll Groc* 1992;5:1-2.
4. Anònim. *Butll Groc* 1993;6:4.
5. Helfgott SM, Sandberg-Cook J, Zakim D, Nestler J. *JAMA* 1990;264:2660-2.
6. Prescott LF. A: *Side-effects of anti-inflammatory drugs, vol 3*, dir per KD Rainsford i GP Velo. Dordrecht: Kluwer, 1992:176-87.
7. O'Brien WM. A: *Side-effects of anti-inflammatory drugs, vol 3*, dir per KD Rainsford i GP Velo. Dordrecht: Kluwer, 1992:211-22.
8. Jick H, Derby LE, García Rodríguez LA, Jick SS, Dean AD. *Pharmacotherapy* 1992; 12:207-12.
9. Koff RS. A: *NSAIDs. A Profile of adverse effects*, dir per IT Borda y RS Koff. Filadèlfia: Hanley & Belfus, 1992:133-45.
10. García Rodríguez LA, Pérez Gutthann S, Walker AM, Lueck L. *Br Med J* 1992; 305:865-8.
11. Früs H, Andreasen PB. *J Int Med* 1992; 232:133-8.
12. Rabinovitz M, Van Thiel DH. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1696-704.
13. Tarazi EM, Harter JG, Zimmerman HJ, Ishak KG, Eaton RA. *Gastroenterology* 1993; 104:569-74.
14. Anònim. *Butll Groc* 1992;5:1-4.
15. Farré AJ, Colombo M, Fort M, Gutiérrez B, Rodríguez L, Roser R. *Meth and Find Exptl Clin Pharmacol* 1986;8:407-22.
16. Esteve A, Martínez L, Roser R, Sagarra R. *Meth and Find Exptl Clin Pharmacol* 1986;8:423-9.
17. Martínez L, Sánchez J, Roser R, et al. *Meth and Find Exptl Clin Pharmacol* 1988; 10:729-37.
18. Gómez G, Alegre C, Escolà A, Obach J. *Rev Esp Reumatol* 1989; 16:44-8.
19. Borrachero C, Bañares A, Yagüe M, Borrachero J. *Rev Esp Reumatol* 1990; 17:49-55.
20. López Tierra G, Merino MJ, Gómez Camacho E, Ollero M. *Med Clín (Barc)* 1992;98:36.
21. Cancelo P, Prieto JM, de la Cueva JA, Velasco A. *Med Clín (Barc)* 1992;99:239.
22. Caballería E, Aragón JV, Massó RM, Sanchís A. *Med Clín (Barc)* 1992;99:239.
23. Rosselló T, Fiol F. *Med Clín (Barc)* 1992; 99:239.
24. Bertrán X, Planas R, Ojanguren I, Guileria M, Costa J. *Gastroenterol Hepatol* 1993; 16:21-3.
25. Alguacil GF, García B, Martínez M, de Paco M. *Rev Clín Esp* 1993; 192: 94-5.
26. Morillas J, Sánchez de la Fuente MF, García-Cano J, et al. *Rev Esp Enf Digest* 1993;83:197-201.
27. Anònim. *Scrip* 1993; 1806:22.

Què cal notificar

El Programa de Notificació Voluntària de Reaccions Adverses estimula la notificació de tots els efectes adversos observats a l'assistència hospitalària i extrahospitalària, i en particular els següents:

- Totes les sospites de reaccions en pacients tractats amb **fàrmacs de recent introducció en terapèutica**.
- Totes les sospites de reaccions que
 - siguin mortals
 - posin en perill la vida del pacient
 - provoquin ingrés a l'hospital
 - allarguin l'estada hospitalària
 - provoquin absència laboral o escolar
 - siguin malformacions congènites
 - o bé siguin altres efectes irreversibles

El programa de la targeta groga es realitza a 14 Comunitats Autònomes en el marc de l'anomenat *Sistema Español de Farmacovigilancia*. Amb la informació recollida, en la qual s'assegura la confidencialitat del nom del pacient i del nom del metge notificador, el nostre centre contribueix, junt amb altres 34 centres de senyals països, al Programa Internacional de Farmacovigilància de l'OMS, que ha acumulat més d'un milió de notificacions de sospites de reaccions adverses a fàrmacs. Només l'acumulació d'un nombre elevat de notificacions pot ajudar a descobrir i avaluar noves associacions causals, fins ara no identificades, entre l'ús d'un fàrmac i la producció d'una determinada patologia.

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 altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense permís escrit.

Subscripcions: Espanya, 1.700 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.