

## També en aquest número:

Depressió per isotretinoïna  
Hepatotoxicitat per leflunomida  
Què cal notificar

pàg. 10  
pàg. 11  
pàg. 12

## Dobesilat càlcic i agranulocitosi

El dobesilat càlcic és un fàrmac sense accions farmacològiques ni eficàcia ben definides. Es diu que disminueix la permeabilitat capil·lar, l'agregació de les plaquetes i la viscositat de la sang.<sup>1,2</sup> És promogut per al tractament de la retinopatia diabètica i la insuficiència venosa crònica (Doxium®), així com d'hemorroides i altres quadres, a dosis de 500 a 1.000 mg al dia per via oral, o bé en forma de pomada d'aplicació local per a les hemorroides (Proctium®). Actualment està comercialitzat a Alemanya, Àustria, Espanya, França, Grècia, Itàlia, Portugal i Suïssa, així com a diversos països llatinoamericans. No està comercialitzat als Estats Units, el Regne Unit ni els països nòrdics. S'han descrit casos anecdòtics de febre farmacològica<sup>3,4</sup> i d'agranulocitosi, tres d'ells a Espanya,<sup>5-8</sup> associats al seu ús.

Una publicació recent ha suggerit que el risc d'agranulocitosi associat al seu ús és elevat. Es tracta d'un estudi de casos i controls realitzat a la Fundació Institut Català de Farmacologia,<sup>9</sup> en col·laboració amb els Serveis d'Hematologia de Barcelona i la seva Àrea Metropolitana. S'hi van incloure tots els casos d'agranulocitosi que complissin criteris diagnòstics rigorosos, en el període 1980-1998, amb un seguiment total de 68,5 milions d'anys-persona. De 12 pacients amb agranulocitosi (5,6%) que estaven rebent tractament amb dobesilat (entre altres fàrmacs), dos van tornar a rebre el fàrmac un cop recuperats, i van presentar un nou episodi d'agranulocitosi. Cap d'aquests casos va ser mortal.

Els resultats es mostren a la taula següent:

### Dobesilat i agranulocitosi

|                                                             |                                           |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| • Risc relatiu:                                             | 23,7 (IC95%, 7,5-74)                      |
| • Risc atribuïble:                                          | 5% de tots els casos d'agranulocitosi     |
| • Incidència entre els tractats:                            | 12,1 casos per milió de pacients tractats |
| • Nombre de casos d'agranulocitosi per dobesilat a Espanya: | 7 a 9 per any                             |

Una cerca a Medline va identificar 12 assaigs clínics sobre dobesilat controlats amb placebo en el tractament de la retinopatia diabètica, i cinc en el de la «insuficiència venosa crònica». En algun d'aquests assaigs s'hi ha trobat un efecte sobre alguna variable de significació dubtosa en relació a la malaltia objecte de l'estudi (per ex., viscositat sanguínia i pressió intraocular en el cas de la retinopatia, o paràmetres pletismogràfics en el de la insuficiència venosa), però no s'hi ha observat efecte sobre variables rellevants. A més, els resultats del conjunt dels assaigs són inconsistents entre ells.<sup>9</sup>

El cas de l'agranulocitosi per dobesilat càlcic és el d'un fàrmac sense proves convincentes d'eficàcia clínica, però amb proves bastant clares de toxicitat potencialment greu. Les proves de l'eficàcia d'altres fàrmacs emprats en la insuficiència venosa (anomenats flebotònics o venotònics), com rutòsids, hesperidina, esculina, metocalcona i altres, són igualment de mala qualitat i poc convincents. A Europa queden pocs països on aquests fàrmacs estiguin al mercat i encara menys on siguin finançats a càrrec dels impostos dels ciutadans. És trist que a Espanya encara haguem de recordar que els fàrmacs ineficaços no són placebos.

## Bibliografia

1. Parfitt K. *Martindale The Extra Pharmacopoeia*, 32<sup>a</sup> ed. Pharmaceutical Press, Londres, 1999.
2. Tejerina T, Ruiz E. *Gen Pharmacol* 1998; 31: 357-60.
3. Puyana J, Fraj J, De la Hoz F, et al. *Int Arch Allergy Immunol* 1990; 92: 364-5.
4. Galindo Bonilla PA, García Rodríguez R, Feo Brito F, et al. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1996; 24: 19-21.
5. Kulesa W, Becker EW, Berg PA. *Dtsch Med Wochenschr* 1992; 117: 372-4.
6. Cladera Serra A, Blasco Mascaró I, Oliva Berini E, Ramos Díaz F. *Med Clín (Barc)* 1995; 105: 558-9.
7. García Benayos E, García Díaz B, Pérez G. *Pharm World Sci* 1991; 19: 251-2.
8. Azaceta G, Saenz-Cusi A, Olave T, Palomera L. *An Med Int (Madr)* 2000; 17: 337-8.
9. Ibáñez L, Ballarín E, Vidal X, Laporte J-R. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 763-7.

## Depressió per isotretinoïna

La isotretinoïna (Roacutan<sup>®</sup>, Isotrex<sup>®</sup>) és un retinoide (derivat de la vitamina A) utilitzat des de començaments dels anys vuitanta en l'acne quística greu que no respon al tractament antibiòtic convencional (en homes) ni al tractament hormonal (en dones).<sup>1</sup> Actua reduint la producció de seü.

A causa del risc de malformacions congènites greus associades al seu ús (sobretot microcefàlia, malformacions de l'aparell auditiu extern i retard mental<sup>2</sup>), és un medicament sotmès al règim «d'Espècial Control Mèdic». Això implica que només pot ser prescrita per dermatòlegs, que cal formalitzar una fitxa terapèutica numerada per a cada pacient (on constin la història clínica, el diagnòstic i el tractament rebut) i, per a les dones, una declaració escrita en la qual la pacient manifesti que ha estat degudament informada dels efectes teratogènics, i altres requisits de prescripció i de dispensació. Les pacients tractades han d'usar un mètode contraceptiu fiable. Estudis realitzats a altres països indiquen que en la pràctica aquestes precaucions no sempre se segueixen, i que també és emprada sovint per al tractament de formes menys greus d'acne.<sup>3,4</sup> Fins ara, segons dades del laboratori fabricant (Hoffmann-La Roche), ha estat usada per més de 8 milions de pacients.<sup>4</sup>

En els darrers anys s'han notificat casos de depressió i fins i tot de suïcidi atribuïts al seu ús.

Al Regne Unit, entre 1982 i 1998 es van notificar 1.349 sospites d'efectes adversos. Un 5% van ser trastorns psiquiàtrics, entre els quals hi va haver casos de depressió i de suïcidi. Els més freqüents, però, van ser cutanis (sobretot erupció, sequedat mucosa i fotosensibilitat, fins a un 18% del total), músculoesquelètics (miàlgia i artràlgia, 11%), digestius (queilitis, dolor abdominal i boca seca, 10%), oftàlmics (conjuntivitis, ulls secs i visió borrosa, 7%) i neurològics (migranya i convulsions, 7%).<sup>5</sup>

Entre 1985 i 1998, a Austràlia es van notificar 129 efectes adversos, dels quals 12 eren depressió; d'aquests, en dos pacients el quadre va desaparèixer després de suspendre'n l'administració, i va reaparèixer en reiniciar-la.<sup>6</sup>

A Estats Units, entre 1982 i el 2000 l'FDA va rebre 431 notificacions de depressió, ideació suïcida, intent de suïcidi o suïcidi (37 casos) en pacients tractats amb isotretinoïna. Les edats van ser de 13 a 32 anys (mediana de 17 anys). La dosi màxima mediana va ser d'1 mg/kg al dia (la recomanada és de 0,5 a 2 mg/kg al dia). L'FDA també ha tingut

coneixement de 110 casos addicionals d'ingrés hospitalari per depressió, ideació suïcida o intent de suïcidi en 85 pacients usuaris d'isotretinoïna i 25 que havien deixat de prendre-la feia poc. L'edat i la dosi eren similars a les de la sèrie comentada anteriorment. Molts van millorar després de la suspensió del tractament, però altres van presentar un quadre persistent. Quatre van tornar a rebre isotretinoïna un cop s'havia resolt la depressió; en un d'ells els símptomes van reaparèixer, i els altres tres van poder continuar prenent la isotretinoïna, bé que a dosis més baixes, evitant el consum d'alcohol i un d'ells amb un antidepressiu. L'FDA també ha tingut coneixement de 284 casos addicionals de depressió que no va conduir a ingrés hospitalari, en 149 casos acompanyada d'altres efectes indesitjats somàtics.<sup>7</sup>

Al Centre de Farmacovigilància de Catalunya s'han rebut 19 notificacions de sospita de reaccions adverses per isotretinoïna, 2 de les quals són casos de depressió. Es calcula que actualment a Catalunya hi ha entre 2.200 i 6.700 pacients tractats amb isotretinoïna.

En principi, l'aparició de símptomes de depressió en un pacient tractat amb isotretinoïna ha de fer sospitar que la causa és el fàrmac. En aquests casos cal suspendre'n l'administració. Si, per a algun pacient en concret, es considera que la isotretinoïna és necessària, es pot provar de reiniciar el tractament, a dosis més baixes que les provades inicialment.

## Bibliografia

1. Anònim. *Butll Inf Ter ICS* 1988; 2: 57-62.
2. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish WD, et al. *N Engl J Med* 1985; 313: 837-41.
3. Anònim. *Prescrire* 2000; 20: 516-8.
4. Josefson D. *BMJ* 1998; 316: 723.
5. Anònim. *Curr Problems Pharmacovigilance* 1998; 24: 12.
6. Anònim. *Australian Adv Drug React Bull* 1998; 17: 11.
7. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. *N Engl J Med* 2001; 344: 460.

# Hepatotoxicitat per leflunomida

La leflunomida (Arava®) és un derivat isoxazòlic que inhibeix la síntesi de pirimidina per acció sobre l'enzim dihidroorotat-deshidrogenasa. Té activitat antiproliferativa sobre les cèl·lules T i també efecte antiinflamatori.<sup>1-3</sup> Va ser aprovada el setembre de 1999 per l'Agència Europea del Medicament (EMA), per al tractament de pacients adults amb artritis reumatoide.

Fins ara, l'EMA ha tingut coneixement de 295 casos d'alteracions hepàtiques associades al seu ús, sobre una experiència global d'ús de 104.000 anys-pacient de tractament. Dels 295 casos esmentats, 121 van ser considerats greus, i d'aquests, 9 van ser mortals. Tots van ser diagnosticats en els primers 6 mesos de tractament. Gairebé un 80% dels casos greus varen ocórrer en pacients que prenién simultàniament algun altre medicament amb possibilitat de produir hepatotoxicitat (sobretot metotrexat), i un 27% presentaven altres factors de risc de malaltia hepàtica.

Cal recordar que l'ús de leflunomida està contraindicat en pacients amb afectació hepàtica, perquè els possibles efectes tòxics hepàtics ja van ser identificats durant el seu desenvolupament clínic. A més, des de l'aprovació del fàrmac per l'EMA, ja s'havien indicat unes normes per a la vigilància

de la funció hepàtica en pacients tractats: cal determinar l'ALT (GPT) abans d'iniciar el tractament, un cop al mes en els primers 6 mesos de tractament, i després una vegada cada dos mesos; si en alguna determinació l'ALT és d'entre 2 i 3 vegades el límit superior de la normalitat, cal determinar-la un cop per setmana, i considerar la possibilitat de reduir la dosi (a 10 mg); si l'ALT persisteix elevada per sobre de 2 vegades el nivell normal, cal suspendre el tractament.

La leflunomida també ha estat implicada en la producció de casos ocasionals de pancitopènia i de reaccions cutànies greus, com síndrome d'Stevens-Johnson i necròlisi epidèrmica tòxica.<sup>4</sup>

Es pot trobar més informació sobre l'hepatotoxicitat de la leflunomida a [www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/561101en.pdf](http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/561101en.pdf).

## Bibliografia

1. Anònim. *Med Lett Drugs Ther* 1998;40: 110-2.
2. Prakash A, Jarvis B. *Drugs* 1999; 58: 1137-64.
3. Anònim. *Drug Ther Bull* 2000; 38: 52-4.
4. Anònim. *WHO Drug Information* 1999; 13: 238.

# Què cal notificar

És convenient notificar qualsevol efecte indesitjat associat a l'ús de medicaments i en particular els següents:

- Totes les sospites de reaccions greus o mortals, les desconegudes o inesperades, les que requereixin ingrés hospitalari o allarguin l'estada hospitalària, les que tinguin efectes irreversibles, i les que siguin malformacions congènites.
- Totes les sospites de reaccions en pacients tractats amb fàrmacs de recent introducció en terapèutica, com els inclosos al quadre adjunt.

## Fàrmacs comercialitzats a Espanya en els darrers dos anys

almotriptan (Almogran<sup>®</sup>, Amignul<sup>®</sup>) – antimigranyós  
brinzolamida (Azopt<sup>®</sup>) – antiglaucomatós  
bupropiona (Zyntabac<sup>®</sup>, Quomem<sup>®</sup>) – deshabitació del tabac  
celecoxib (Celebrex<sup>®</sup>) – AINE inhibidor de la COX-2  
clopidogrel (Iscover<sup>®</sup>, Plavix<sup>®</sup>) – antiagregant plaquetari  
dosmalfat (Diotul<sup>®</sup>) – antiulcerós  
efavirenz (Sustiva<sup>®</sup>) – antiretroviral  
entacapona (Comtan<sup>®</sup>) – antiparkinsonià  
eprosartan (Eprosartan Smithkline<sup>®</sup>, Navixen<sup>®</sup>, Tevetens<sup>®</sup>) – antihipertensiu antagonista de l'angiotensina  
etanercept (Embrex<sup>®</sup>) – inhibidor del factor de necrosi tumoral per a artritis reumatoide i certes formes de malaltia de Crohn  
fosfenitoïna (Cereneu<sup>®</sup>) – antiepilèptic  
infliximab (Remicade<sup>®</sup>) – antireumàtic inhibidor del factor de necrosi tumoral  
leflunomida (Arava<sup>®</sup>) – antireumàtic modificador del curs  
lomefloxacin (Ocacin<sup>®</sup>) – fluoroquinolona  
miglitol (Diastabol<sup>®</sup>, Plumarol<sup>®</sup>) – hipoglucemiant oral  
moxifloxacin (Actira<sup>®</sup>, Octegra<sup>®</sup>, Proflox<sup>®</sup>) – fluoroquinolona  
nicorandil (Dancor<sup>®</sup>) – antianginós  
orlistat (Xenical<sup>®</sup>) – inhibidor de la lipasa pancreàtica (obesitat)  
palivizumab (Synagis<sup>®</sup>) – profilaxi de la infecció per VRS en nens  
quetiapina (Quetiapina Zeneca<sup>®</sup>, Seroquel<sup>®</sup>) – antipsicòtic  
rabeprazol (Pariet<sup>®</sup>) – antiulcerós inhibidor de la bomba de protons  
repaglinida (Novonorm<sup>®</sup>) – hipoglucemiant oral  
ribavirina (Rebetol<sup>®</sup>) – antivíric (hepatitis B)  
risedronat (Actonel<sup>®</sup>) – bifosfonat  
rizatriptan (Maxalt<sup>®</sup>) – antimigranyós  
rofecoxib (Recox<sup>®</sup>, Vioxx<sup>®</sup>) – AINE inhibidor de la COX-2  
telmisartan (Micardis<sup>®</sup>, Pritor<sup>®</sup>) – antihipertensiu antagonista de l'angiotensina  
tinzaparina (Innohep<sup>®</sup>) – heparina de baix pes molecular  
tolterodina (Detrusitol<sup>®</sup>, Urotrol<sup>®</sup>) – anticolinèrgic (incontinència urinària)  
zafirlukast (Accolate<sup>®</sup>, Aeronix<sup>®</sup>, Olmoran<sup>®</sup>) – antiasmàtic  
zanamivir (Relenza<sup>®</sup>) – antivíric (grip)

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

**Comitè editorial** Antònia Agustí, Josep Maria Arnau, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Glòria Cereza, Eduard Diogène, Albert Figueras, Lluïsa Ibáñez, Joan-Ramon Laporte, Roser Llop, Consuelo Pedrós, Antoni Vallano, Xavier Vidal.

Fundació Institut Català de Farmacologia



© Fundació 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 és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou 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.

ISSN 0214-1922 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Subscripcions. Espanya, 2.700 ptes. (16,23 €); estranger 14 \$.

Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia (envieu-nos la fotocòpia del carnet d'estudiant).

Aquesta publicació es realitza amb el suport del



Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.