

También en este número:

Los efectos indeseables de la glafenina
Alopecia por medicamentos

pág. 6
pág. 8

Hepatotoxicidad por bendazac

El bendazac (Bendalina®) es un antiinflamatorio no esteroide introducido en terapéutica en 1983 en Italia y Argentina, y un año más tarde en España, Corea del Sur y Portugal. No está comercializado en ningún otro país, por lo que las referencias existentes sobre efectos indeseables, así como sobre su eficacia, son muy escasas.¹

La única indicación de este fármaco es el tratamiento por vía oral de las cataratas ya que, según el laboratorio fabricante, tiene la propiedad de «prevenir los cambios físico-químicos que se asocian a la desnaturalización del cristalino», hecho no demostrado en los ensayos clínicos realizados.

En cuanto a sus efectos indeseables, el laboratorio cita dispepsia, diarreas, náuseas y vómitos en un 5-15% de los pacientes tratados, así como

«algunos casos» de toxicidad hepática.²

Desde 1983 hemos recibido 15 notificaciones de reacciones adversas relacionadas con el bendazac. Seis proceden de Cataluña, 5 de Cantabria, 2 de la Comunidad Valenciana y 2 de Castilla-León. Destacan cuatro episodios de alteraciones hepáticas relacionadas con la ingesta de este fármaco (3 de Cataluña y 1 de Cantabria). En la tabla 1 se exponen sus características más relevantes. Cabe señalar el predominio del sexo femenino y del patrón citolítico. Todos los pacientes recibieron dosis diarias 1 a 1,5 g, siempre para el tratamiento de cataratas. En todos los casos la duración del tratamiento fue larga, entre un mes y tres años y medio. La recuperación se produjo entre 4 y 6 meses en los tres pacientes para los que se dispone de dicha información.

Tabla 1. Notificaciones de alteraciones hepáticas asociadas al uso de bendazac (Bendalina®)

Edad/sexo	Dosis diaria (mg)	Período de inducción	Duración de la reacción (días)	Patrón	Otros fármacos sospechosos
75/M	1,5	6 meses	120	citolisis	-
76/F	1,5	3 meses	180	citolisis	triflusal
67/F ^a	1,5	1 mes	120	citolisis	-
67/F	1	5 años	-	alteración enzimas hepáticos	-

^a Esta paciente volvió a presentar clínica de hepatitis cuando, tres meses después, volvió a tomar Bendalina® de manera accidental.

En dos de estos enfermos todas las pruebas serológicas practicadas fueron negativas. Estos dos casos fueron objeto de una publicación posterior.³ No se dispone de dicha información en relación con los otros dos episodios. Además, la tercera paciente se reexpuso de forma accidental al fármaco y el cuadro hepático reapareció.

La patología de base —es decir, las cataratas— no tiene ninguna relación con la aparición de hepatotoxicidad y, por lo tanto, no puede constituir un factor de confusión.

Como ya se ha comentado, la eficacia clínica del bendazac en el tratamiento de las cataratas no está bien establecida. Esto hechos, junto con

su hepatotoxicidad potencial, le confieren una pobre relación beneficio/riesgo y plantean dudas sobre la necesidad que esté comercializado.

La notificación de nuevos episodios de efectos indeseables sospechosos de ser producidos por bendazac permitirá completar el conocimiento del perfil de seguridad de este medicamento.

1. Reynolds JEF. *Martindale. The Extra Pharmacopoeia*, 29ª 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.

Los efectos indeseables de la glafenina

La glafenina, un analgésico de estructura química algo parecida a la del ácido mefenámico y la de la cloroquina, ha sido objeto de regulación específica en diversos países europeos debido a su toxicidad. Su estructura química también se ha relacionado con la del cincofeno, un fármaco uricosúrico utilizado como analgésico a principios de siglo, que fue retirado del mercado porque producía cuadros de necrosis hepática grave.

A finales de los años setenta, en Holanda se identificaron diversas reacciones adversas graves asociadas con su uso. Unos años más tarde se describieron reacciones similares en Francia y Bélgica. De hecho, estos países han sido los principales consumidores europeos de glafenina. La glafenina se ha utilizado para el tratamiento de lesiones traumáticas deportivas y en indicaciones odontológicas, ya que se decía que, a diferencia del ácido acetilsalicílico, no producía hemorragias. Las reacciones adversas más graves detectadas fueron hepatitis, en algunos casos complicada con necrosis e insuficiencia hepática, insuficiencia renal y shock anafiláctico.¹

A finales de 1989 el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) de la Comunidad Europea recomendó extremar la vigilancia de la distribución de glafenina y la de sus efectos indeseables. Esta recomendación se concretó en los siguientes puntos:

1. Incluir la glafenina en la lista de medicamentos de dispensación con receta médica.

2. Modificar el prospecto de las especialidades farmacéuticas que la contienen, incluyendo la siguiente información:

- **Indicaciones:** la glafenina debe reservarse para el tratamiento de cuadros dolorosos que no responden a la administración de otros analgésicos.
- **Contraindicaciones:** administración conjunta con bloqueadores b-adrenérgicos, presencia de insuficiencia cardíaca grave y de cardiopatía isquémica.
- **Precauciones de uso:** evitar la ingesta ocasional repetida, porque es un factor de sensibilización; aumentar la ingesta de líquidos durante el tratamiento para prevenir la cristalización del producto en las vías urinarias.
- **Interacciones:** la asociación con bloqueadores b-adrenérgicos está contraindicada ya que, en caso de hipotensión o shock, estos medicamentos disminuyen los mecanismos cardiovasculares de compensación.

A pesar de que estas recomendaciones se oficializaron en diversos países miembros,² Bélgica decidió retirarla de su mercado farmacéutico a mediados de 1990, debido a que el número de notificaciones de efectos indeseables no había disminuido.¹

Tabla 2. - Notificaciones de reacciones adversas atribuidas a la glafenina.

	n	%
digestivas	53	32,8
cutáneas	41	25,3
generales	19	11,8
hepáticas	13	8,0
respiratorias	9	5,6
del sistema nervioso	8	4,9
cardiovasculares	8	4,9
urinarias	4	2,5
otras	7	4,3
total reacciones	162	100
total notificaciones	75	

La situación en España

En 1990, la Comisión Nacional de Farmacovigilancia hizo las siguientes recomendaciones a la Dirección General de Farmacia:

1. Retirar las combinaciones a dosis fijas de glafenina (Adalgur®, Coneurase®, Dolo-Nervobien®).
2. Retirar la presentación "Osodent® 4 comprimidos".
3. Incluir todas las especialidades con glafenina en la lista de medicamentos de venta con receta.
4. Modificar el prospecto, siguiendo las recomendaciones del Comité de Especialidades Farmacéuticas de la CE.

Reacciones adversas notificadas

Se han reunido 75 notificaciones de efectos indeseables de la glafenina, que incluyen 162 reacciones (véase la tabla 2).

Un 69% de las notificaciones (52) se calificaron como leves, un 15% (11) como moderadas, otro 15% como graves y una fue mortal.

El episodio mortal afectó a una paciente de 61 años tratada con 3 comprimidos al día de Coneurase® (glafenina, cobamamida, piridoxina, tiamina) por unas lesiones eccematosas que se iniciaron en forma de parestesias. Desde las primeras dosis la paciente presentó náuseas, mareo y malestar abdominal, lo que la llevó a disminuir la dosis de Coneurase® a dos comprimidos al día y posteriormente a uno. A pesar de esto, la sintomatología fue empeorando, hasta que apareció ictericia y coluria, motivo por el que la paciente ingresó en el hospital. En el ingreso la GOT era de 3.570 U/ml, la GPT de 2.500 U/ml, el tiempo de Quick del 28% y los marcadores del virus de la hepatitis B negativos. Durante la estancia hospitalaria la enferma empeoró, con aumento de la ictericia y del nivel de transaminasas e insuficiencia hepática progresiva con desenlace mortal 15 días después del ingreso. El diagnóstico necrópsico fue de insuficiencia hepática con necrosis hepática submasiva.

Además de este episodio mortal de hepatotoxicidad, se han notificado cuatro más, tres hepatitis y otra necrosis hepática. Junto a éstas, en la tabla 3 figura una relación de algunas de las reacciones adversas moderadas y graves. También hay que resaltar, debido a su gravedad, los 5 episodios de shock anafiláctico, el de insuficiencia renal aguda y las dos hemorragias digestivas, una de ellas como consecuencia de una úlcera péptica.

Tabla 3.- Algunas reacciones adversas de gravedad moderada y grave atribuidas a la glafenina.

reacción	n	observaciones
hepatitis	3 ^a	
necrosis hepática	2	
shock anafiláctico	5	
dísnea	2	una con erupción, la otra con urticaria
edema de laringe	1	
broncoespasmo	1	el enfermo también tomaba Analgilasa® (metamizol, paracetamol, codeína, sulfato de hiosciamina)
hipotensión	3	un caso con angioedema y urticaria
síncope	2	un caso con angioedema y dolor precordial
insuficiencia renal aguda	1	con hemólisis e ictericia
hematemesis	1	
úlcera péptica	1	

^a Un paciente volvió a presentar clínica de hepatitis cuando, 10 meses después, volvió a tomar glafenina de forma accidental.

Dado que la glafenina no presenta ninguna ventaja sobre los demás analgésicos y que su potencial de toxicidad es grave, su uso no es aconsejable y su presencia en el mercado farmacéutico es innecesaria.

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

Alopecia por medicamentos

Generalmente en esta publicación se hace referencia a reacciones adversas potencialmente graves, a pesar de que una buena proporción de las notificaciones que recibimos describen reacciones leves. Sin embargo, estas reacciones pueden ser importantes para el paciente. Una de ellas es la alopecia, un efecto indeseable que puede tener consecuencias importantes sobre la calidad de vida de quien la padece.

La alopecia es un efecto indeseable bien conocido y previsible de los quimioterápicos antineoplásicos y por tanto excluimos estos fármacos de esta nota informativa. Mucho menos conocida es la posibilidad de que otros medicamentos produzcan alopecia. Una reciente información del Comité Australiano de Farmacovigilancia citaba 61 notificaciones de alopecia en aquel país desde 1972 hasta 1989. Las referimos en la tabla 4. En algunos países los laboratorios citan la alopecia como un posible efecto indeseable del valproato sódico, el clofibrato, el propranolol, la clonidina, la terfenadina, el naproxeno y el piroxicam.

El Sistema Español de Farmacovigilancia ha recibido 14 notificaciones de alopecia relacionada con el uso de medicamentos. Sólo un caso hacía referencia a un paciente tratado con quimioterápicos antineoplásicos (ciclofosfamida + doxorrubicina).

En las otras 13 notificaciones los fármacos sospechosos fueron famotidina (2 notificaciones), heparina, acenocumarol, acetazolamida, albendazol, calcitonina, clorpropamida + diosmina, contraceptivos orales, indometacina, ketoprofeno + naproxeno, minoxidil tópico y una vacuna triple vírica.

La notificación de nuevos casos en nuestra población será bienvenida.

Tabla 4. - Notificaciones de alopecia asociada al uso de medicamentos en Australia (1972-1989).

fármaco sospechoso	número de notificaciones
valproato sódico	11
clofibrato	7
propranolol	7
alopurinol	6
clonidina	6
terfenadina	6
atenolol	5
naproxeno	5
captopril	4
piroxicam	4

ISSN 0214-1930

© Institut Català de Farmacologia. CS Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron s/n, 08035 Barcelona. El Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y persigue la promoción de un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en **Butlletí Groc** no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.

Suscripciones: España, 1.500 ptas; extranjero 15 \$. Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia.

Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho per escrit a l'Institut Català de Farmacologia.