

La hepatotoxicidad del droxicam

Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) pueden producir alteraciones hepáticas, que van desde aumentos leves, transitorios y subclínicos de los enzimas hepáticos hasta cuadros bien establecidos de hepatitis citolítica, colostásica o mixta e, incluso, cuadros de hepatitis crónica.

No se conoce exactamente la frecuencia de estas reacciones de hepatotoxicidad, pero parece ser muy baja.¹ No obstante, el potencial hepatotóxico no parece ser el mismo para todos los AINE. En realidad, algunos fueron retirados del mercado en los años setenta y ochenta por este motivo (ibufenac, fenclofenac y benoxaprofeno). Recientemente en España la Comisión Nacional de Farmacovigilancia recomendó la retirada del mercado del bendazac (Bendalina®), un AINE que, sin una eficacia clínica bien demostrada, se utilizaba para el tratamiento de las cataratas.²⁻⁴

Datos procedentes de series de casos y de sistemas de notificación espontánea sugieren que sulindac y fenbufeno, y en menor grado fenilbutazona, diclofenac y piroxicam, serían los mas hepatotóxicos.⁵⁻¹³

Droxicam: ¿mucho más hepatotóxico?

A principios de 1992 comunicábamos la sospecha de que el droxicam (Drogelon®, Ferpan®, Ombolan®), un nuevo AINE comercializado a mediados de 1990, podría producir hepatotoxicidad con mayor frecuencia que otros AINE.¹⁴ Hasta la actualidad se han notificado 53 casos de reacciones de hepatotoxicidad asociadas a su uso. Veintiseis de estos casos proceden de Cataluña.

Droxicam: no exactamente un profármaco del piroxicam

El droxicam es un derivado del piroxicam con actividad antiinflamatoria tras su administración por

vía oral a animales de experimentación.¹⁵ Cuando se disuelve en agua y en medio ácido, así como en el quimo gástrico, se hidroliza inmediatamente a piroxicam y, según el laboratorio fabricante, se absorbe en forma de piroxicam.¹⁶ De hecho, la administración de droxicam a animales de laboratorio¹⁶ y a seres humanos¹⁷ no da lugar a concentraciones plasmáticas detectables de droxicam,¹⁶ sino de piroxicam. No obstante, se ha podido comprobar recientemente que tras la administración de droxicam o de piroxicam por vía oral a ratas, los metabolitos que aparecen en orina no son los mismos con ambos fármacos; esto indicaría que el metabolismo (probablemente hepático) no es el mismo y que, por tanto, no se puede hablar de una equivalencia farmacocinética (y toxicológica) absoluta entre los dos fármacos. En voluntarios sanos y jóvenes (edades comprendidas entre 15 y 39 años) droxicam (en forma de piroxicam) tiene una absorción mucho más lenta que la de piroxicam ($t_{1/2}$ de la absorción de 8 h para el primero y de 2 h para el segundo). Su vida media plasmática es de 53 h, pero con amplia variabilidad interindividual (los valores de $t_{1/2}$ en los 10 voluntarios estudiados fueron de 26 a 69 h¹⁷). No se han hecho estudios en personas de edad avanzada, lo que resulta sorprendente, porque los AINE son sobre todo utilizados por los ancianos. En consecuencia, desconocemos los parámetros farmacocinéticos en los pacientes que más lo utilizan.

Ensayos clínicos

Conocemos dos ensayos clínicos con distribución aleatoria y a doble ciego con droxicam, en los que ha sido comparado con piroxicam¹⁸ o con indometacina.¹⁹ En el primero se incluyó a 31 pacientes con artrosis de rodilla, tratados durante 4 semanas con 20 mg al día de droxicam o de piroxicam. Se registró un aumento moderado de transaminasas o de la γ -GT en cuatro pacientes tratados con droxicam y en uno tratado con

piroxicam. Todos los casos fueron asintomáticos y mejoraron tras la suspensión del tratamiento.¹⁸

En el segundo se incluyó a 39 pacientes con artrosis de distintas localizaciones. Se comparó droxicam (20 mg al día) con indometacina (75 mg al día) en pacientes de 41 a 64 años, durante 3 semanas. Entre los pacientes tratados con droxicam, 3 (15%) presentaron alteraciones de las pruebas hepáticas, dos de ellos sin manifestaciones clínicas, pero el otro –que simultáneamente había tomado fenobarbital y fenitoína– presentó aumentos más significativos. También se registraron incrementos de las transaminasas en 3 pacientes tratados con indometacina (también en otros dos, aunque padecieron una mononucleosis y una infección por citomegalovirus y virus de Epstein-Barr), pero todas fueron muy limitadas.¹⁹

Datos de farmacovigilancia

Hasta ahora la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia incluye 139 notificaciones de reacciones adversas a droxicam, de las que 53 son de hepatotoxicidad. Además, se han notificado casos en revistas médicas.²⁰⁻²⁶ En Cataluña, hasta ahora, hemos recibido 40 notificaciones de reacciones adversas, de las que 26 son de hepatotoxicidad.

Las 26 notificaciones recibidas en nuestro centro se refieren a 15 mujeres y a 10 hombres, de edades comprendidas entre 29 y 82 años ($x \pm DE = 59,4 \pm 13,4$). Todos los enfermos, excepto uno, tomaban 20 mg al día de droxicam, principalmente para el tratamiento de cuadros de artrosis. El patrón de hepatotoxicidad predominante es colostático. En la mitad de los casos (13 pacientes) los síntomas aparecieron durante las primeras dos semanas de tratamiento y en un 89% (23 pacientes) durante el primer mes. Quince pacientes (58%) se recuperaron en los dos

meses siguientes a la suspensión de su administración, 5 tardaron entre 3 y 4 meses y uno no mostraba recuperación de los valores de laboratorio un año después de haber dejado el tratamiento. En la mayoría de los pacientes la serología vírica fue negativa y la ecografía abdominal normal. Tres de ellos también seguían tratamiento con otros fármacos potencialmente hepatotóxicos (glibenclamida, fenilbutazona e indometacina).

También se han notificado casos en Italia, donde el droxicam se comercializó más tarde que en España.²⁷ La figura 1 muestra el perfil de reacciones adversas de los AINE que son objeto de más notificaciones. Se observa que predominan las reacciones digestivas para todos ellos, excepto para droxicam. De los efectos indeseables de droxicam, los de hepatotoxicidad son los más notificados; la frecuencia de notificación de estos episodios es superior a la del resto de AINE en general y a la del piroxicam en particular (38,1% en comparación con 2,8% del total de notificaciones); sin embargo, no se puede descartar que algunos sesgos de notificación hayan contribuido, parcialmente, a originar estas diferencias.

Droxicam en la Comisión Nacional de Farmacovigilancia

A finales del año pasado, la Comisión Nacional de Farmacovigilancia trató por segunda vez este tema. Los estudios de toxicidad hepática aguda y subaguda recomendados por esta Comisión al laboratorio fabricante resultaron negativos; el laboratorio también informó de la posibilidad de que se hubiera formado una impureza durante el proceso de producción, lo que hizo modificar el citado proceso a partir de agosto de 1992, así como retirar del mercado los lotes correspondientes al antiguo proceso de producción. La Comisión también tuvo conocimiento de la existencia de nuevos estudios (referidos anteriormente) se-

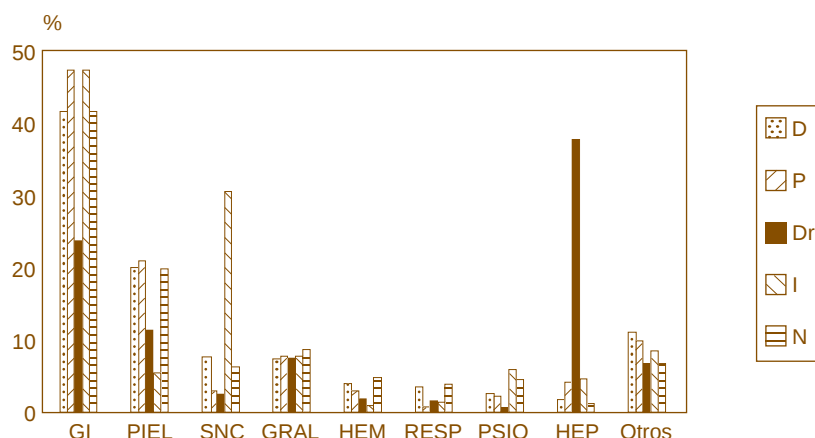


Figura 1.- Distribución, según los órganos y sistemas afectados, de las reacciones adversas notificadas atribuidas a diclofenac (D; 641 reacciones), piroxicam (P; 481 reacciones), droxicam (Dr; 160 reacciones) indometacina (I; 406 reacciones) y naproxeno (N; 279 reacciones).

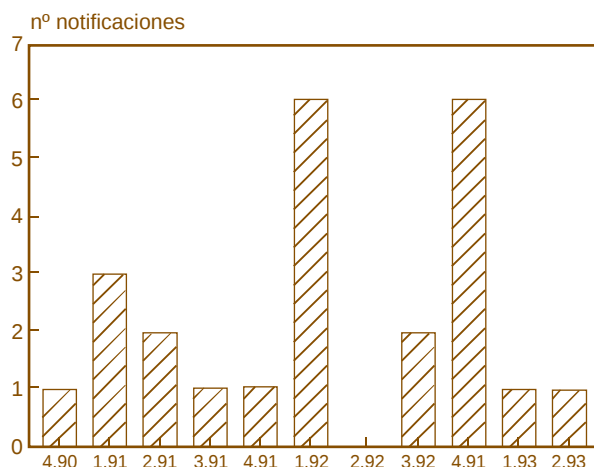


Figura 2.- Distribución de las notificaciones de hepatotoxicidad atribuida a droxicam, según la fecha de inicio del tratamiento (por trimestres).

gún los cuales los metabolitos que se forman tras la administración de droxicam por vía oral a ratas no son los mismos que los que se forman tras la administración de piroxicam.

Finalmente, la Comisión recomendó al laboratorio que identificara y cuantificara los metabolitos en orina de droxicam, de piroxicam y de las presentaciones comercializadas de ambos fármacos, con el fin de evaluar si hay diferencias entre ellos, y que informara, en el prospecto de las especialidades que contienen droxicam, de que se han registrado casos graves de hepatotoxicidad.

No parece que las acciones emprendidas por el laboratorio se hayan seguido de una disminución de las notificaciones de hepatotoxicidad. En la figura 2 se representa la distribución de las notificaciones recibidas por trimestres, según la fecha de inicio del tratamiento.

Conclusiones

El droxicam es un antiinflamatorio que no aporta ninguna ventaja clínica sobre los ya disponibles. Ha sido insuficientemente estudiado antes de su comercialización. Además, parece asociarse a un riesgo significativo de toxicidad hepática. En estas circunstancias, cabe preguntarse si se debe seguir manteniendo su comercialización.

Puesto que de momento el droxicam continúa en nuestro mercado farmacéutico, la notificación de nuevos casos de hepatotoxicidad permitirá evaluar el efecto de las medidas reguladoras emprendidas hasta ahora, así como conocer mejor su perfil de efectos indeseables. En cualquier caso, cuando sea necesaria la administración de un AINE, se dispone de alternativas mejor estudiadas que el droxicam.

Bibliografía

1. Anónimo. *Butll Groc* 1990;3:1-2.
2. Anónimo. *Butll Groc* 1991;4:5-6.
3. Anónimo. *Butll Groc* 1992;5:1-2.
4. Anónimo. *Butll Groc* 1993;6:4.
5. Helfgott SM, Sandberg-Cook J, Zakim D, Nestler J. *JAMA* 1990;264:2660-2.
6. Prescott LF. En: *Side-effects of anti-inflammatory drugs, vol 3*, dir por KD Rainsford y GP Velo. Dordrecht: Kluwer, 1992:176-87.
7. O'Brien WM. En: *Side-effects of anti-inflammatory drugs, vol 3*, dir por KD Rainsford y 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. En: *NSAIDs. A Profile of adverse effects*, dir por IT Borda y RS Koff. Filadelfia: 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. Anónimo. *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, Guilera 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. Anónimo. *Scrip* 1993; 1806:22.

Lo que se debe notificar

El Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas estimula la notificación de todos los efectos adversos observados en la asistencia hospitalaria y extrahospitalaria, y en particular los siguientes:

- Todas las sospechas de reacciones en pacientes tratados con **fármacos de reciente introducción en terapéutica.**
- Todas las sospechas de reacciones que:
 - sean mortales
 - pongan en peligro la vida del paciente
 - provoquen ingreso hospitalario
 - alarguen la estancia hospitalaria
 - provoquen ausencia laboral o escolar
 - sean malformaciones congénitas
 - o bien sean otros efectos irreversibles

El Programa de la tarjeta amarilla se desarrolla en 14 Comunidades Autónomas en el marco *Sistema Español de Farmacovigilancia*. Con la información recogida, en la que se asegura la confidencialidad del nombre del paciente y del nombre del médico notificador, nuestro centro contribuye, junto con otros 34 centros de sendos países, al Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, que ha acumulado más de un millón notificaciones de sospechas de reacciones adversas a fármacos. Sólo la acumulación de un número elevado de notificaciones puede ayudar a descubrir y valorar nuevas asociaciones causales, hasta ahora no identificadas, entre el uso de un fármaco y la producción de una determinada patología.

ISSN 0214-1930

© Institut Català de Farmacologia. HU 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, 1.700 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, comuniquen-ho per escrit a l'Institut Català de Farmacologia.