

RETIROS DEL MERCADO

Droxicam y hepatotoxicidad: se recomienda suspender la autorización de venta (Unión Europea)

Como el uso de droxicam (Ombolan®: Laboratorios Dr. Esteve) se ha asociado con varios casos de hepatotoxicidad [véase Información Farmacológica, abril de 1994], se ha solicitado al Comité de Productos Medicinales de Marca Registrada de la Unión Europea que evalúe su inocuidad.

El droxicam es un antiinflamatorio no esteroideo que se metaboliza a piroxicam. Su venta se ha autorizado en España, Bélgica (donde no se ha comercializado) e Italia, y están pendientes de tramitación las solicitudes recibidas de Grecia y Portugal. También se presentaron solicitudes en Alemania, Francia y los Países Bajos, pero fueron retiradas por la compañía.

En enero de 1992 ya se habían notificado al Centro Nacional de Farmacovigilancia 23 casos de lesiones del hígado, principalmente colestásicas, asociadas con el uso de este producto. También se notificó un caso de ictericia en Italia. Un año después, se notificaron 12 casos al Centro Español de Farmacovigilancia. Desde entonces, todos esos pacientes se han recuperado o han mejorado.

En marzo de 1993, el Comité recomendó que en un lugar muy visible del resumen de las características del producto se indicara que se habían notificado reacciones hepáticas graves.

En septiembre de 1994, el número de casos de hepatotoxicidad notificados en España había aumentado a 82. Más de 50% de ellos se consideraron graves. El droxicam se

asoció con una incidencia más elevada de reacciones adversas que el piroxicam y otros antiinflamatorios no esteroideos. Los datos del sistema español de farmacovigilancia y de varios ensayos clínicos indican que actualmente se desconoce el mecanismo de ese efecto.

A partir de los datos disponibles, el Comité estima que el droxicam está asociado con un riesgo de lesiones hepáticas, que difiere del que acarrearán otros antiinflamatorios no esteroideos, incluso el piroxicam.

El Comité ha determinado que el droxicam no ofrece ventaja alguna con respecto a otros antiinflamatorios no esteroideos y que su relación riesgo/beneficio es desfavorable. Asimismo, ha recomendado que se sus-

ENERO DE 1996

Retiros del mercado

Droxicam, gangliósidos, bendazac y droxicam, propóleos, secobarbital.

Enmiendas a la rotulación

Bromocriptina e inhibición de la lactancia postparto.

Reacciones adversas

Reacciones adversas a los medicamentos en el Reino Unido y Australia, notificación de reacciones adversas en el Canadá, amiodarona, fluoxetina, ácido tiaprofénico, tibolona.

Uso racional

Acetato de ciproterona, ketorolaco, antiinflamatorios no esteroideos, ondansetrón.

Corrección

Vincristina.

penda la autorización de venta hasta que se reciban más datos de estudios epidemiológicos y farmacocinéticos.

Suspensión de la comercialización de gangliósidos, bendazac y droxicam (España)

Desde que se introdujo el droxicam en el mercado en 1990 el sistema español de farmacovigilancia ha recibido 91 informes de lesiones hepáticas, de las cuales 82 guardaban una posible o probable relación causal con este producto.

Se determinó que el droxicam, administrado a las dosis recomendadas, se asocia con una proporción de lesiones hepáticas más alta que otros antiinflamatorios no esteroideos. El 92% de todos los casos y 63% de los graves se manifestaron durante el primer mes de tratamiento.

En los dos últimos años, el Ministerio de Sanidad y Consumo ha retirado 3 medicamentos del mercado farmacéutico implicados en la aparición de efectos indeseables graves.

El 29 de abril de 1993, se retiraron las especialidades que contenían gangliósidos porque, sin ser eficaces en las indicaciones para las que se utilizaban, se asociaron al desarrollo de síndrome de Guillain-Barré y otras polirradiculoneuropatías.

El 30 de enero de 1994, se retiró el bendazac, un antiinflamatorio no esteroideo que se administra por vía oral para la prevención y el tratamiento de las cataratas. Además de no haberse demostrado su eficiencia en esta indicación, producía hepatotoxicidad.

Desde el 15 de febrero de 1995 queda suspendida la comercialización de las especialidades que contienen droxicam. Este profármaco del piroxicam, además de no aportar ventajas terapéuticas sobre los antiinflamatorios ya comercializados, se había asociado con hepatotoxicidad con una frecuencia superior a la de otros antiinflamatorios, incluido el piroxicam.

Las especialidades retiradas del mercado son las siguientes: gangliósidos: Nevro-

tal® y Nevrotal Forte®; bendazac: Bendalina®; y droxicam: Drogelon®, Ferpan®, Ombolan® y Pareston®.

Se retiran del mercado las cápsulas de propóleos por contaminación con plomo (Nueva Zelanda)

El fabricante de cápsulas de propóleos retiró sus productos del mercado (cápsulas de propóleos: Comvita Nueva Zelanda) por estar contaminadas con plomo. El propóleos es una sustancia producida por las abejas, que se vende en Nueva Zelanda como suplemento alimentario.

El Ministerio de Salud estima que estas cápsulas acarrearán un grave riesgo para la salud, particularmente en los niños pequeños y las embarazadas. Se han publicado avisos en periódicos para informar a los consumidores del retiro de ese producto del mercado y pedirles que lo devuelvan al vendedor o al fabricante.

En marzo de 1994, la Asociación de Estándares del Reino Unido sometió a prueba el producto de Comvita y descubrió que contenía concentraciones de plomo que excedían el límite aceptable en ese país. Comvita retiró las cápsulas de propóleos del mercado del Reino Unido y hace poco informó al Ministerio de Salud de que retiraría el producto de los lugares de venta al público en Nueva Zelanda.

Las cápsulas de propóleos de Comvita se fabrican con propóleos sin elaborar. Cuando el propóleos se ha utilizado como ingrediente de otros productos de Comvita, se ha sometido a un proceso de extracción con etanol, filtración y concentración a fin de eliminar la contaminación por plomo.

Los funcionarios del Ministerio y las autoridades de protección de la salud están analizando otros productos que contienen propóleos entre sus ingredientes. Hasta la fecha no se han notificado al Ministerio casos de intoxicación por plomo a consecuencia de la ingestión de productos con propóleos fabricados por Comvita.

Secobarbital: se retirará del mercado (Alemania)

A la luz de una reciente evaluación de barbitúricos, el Instituto Federal de Medicamentos y Dispositivos Médicos ha informado al fabricante que se propone retirar la autorización de venta de un sedante que contiene 75 mg de secobarbital sódico, 25 mg de bralobarbital cálcico y 19,5 mg de maleato de etodroxina por tableta revestida (Vesparax®: UCB). Dicho organismo estima que la relación riesgo/beneficio del Vesparax® ya no es favorable.

ENMIENDAS A LA ROTULACIÓN

Bromocriptina: inhibidor de la lactancia posparto (varios países)

En 1994, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos ordenó modificar las indicaciones de la bromocriptina, eliminando su uso para suprimir la lactancia posparto. La decisión estuvo basada en que "el uso terapéutico de la bromocriptina en la prevención de lactancia posparto puede originar graves reacciones adversas, incluyendo la muerte y parálisis en un número notable de pacientes. No es posible identificar adecuadamente a las personas en alto riesgo de experimentar estas reacciones. A la luz de los limitados beneficios que brinda la bromocriptina en la supresión de la lactancia, y de la efectividad y ausencia de reacciones adversas graves de métodos más conservadores, el riesgo de padecer estas reacciones como consecuencia del uso de bromocriptina para supresión de la lactancia se considera inaceptable".

En abril de 1995, el Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología para la Salud de la OPS, respondiendo a una solicitud del Public Citizen Research Group, pidió información sobre este uso particular de la bromocriptina a 22 países de América Latina y el Caribe. Tres meses después, seis países contestaron (Argentina, Costa Rica, El Salvador,

México, República Dominicana y Uruguay), y se logró determinar que solo en la Argentina, a solicitud de las autoridades reguladoras, se suspendió el uso de la bromocriptina como inhibidor de la lactancia.

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones medicamentosas adversas: importancia de la notificación completa (Reino Unido y Australia)

Reino Unido. El Comité de Inocuidad de los Medicamentos ha examinado los informes recibidos de médicos y dentistas —por medio de su programa de notificación voluntaria— de presuntas reacciones adversas a los medicamentos. Desde la puesta en marcha del plan hace 30 años, el número de informes anuales recibidos ha aumentado constantemente de unos 5000 al año a 20 000 en 1992. Se reciben informes de médicos generales, médicos de hospitales, forenses y dentistas. Se recalca la importancia de esos informes para la seguridad de los pacientes y se elogia el sólido apoyo prestado por los médicos del Reino Unido. En el cuadro 1 aparecen ejemplos de alerta anticipada de reacciones adversas imprevistas que fueron identificadas por medio del plan desde 1990.

Australia. Asimismo, el Comité Asesor en Reacciones Adversas a los Medicamentos ha revisado los resultados de su propio programa de notificación voluntaria en los últimos cinco años. El número de informes recibidos aumentó constantemente en ese período: entre 1993 y 1994 se recibieron 8370 informes, casi el doble de los recibidos entre 1989 y 1990. El mejor sistema hospitalario de notificación de reacciones adversas da cuenta de la mayor parte de este aumento. El Comité señaló que algunos médicos generales suelen notificar efectos adversos a las compañías farmacéuticas y no al Comité, acaso por temor a que se les exija más información. Sin embargo, esa exigencia se ha hecho en menos de 5% de los informes recibidos.

CUADRO 1. Alertas anticipadas de reacciones adversas imprevistas notificadas al Comité de Inocuidad de los Medicamentos del Reino Unido

Año	Producto	Reacción adversa
1990	dinoprostona	hipertonía uterina y sufrimiento fetal
1990	fenol en aerosol para la garganta	edema de la epiglotis y la laringe
1990	gotas oftálmicas de metipranolol	uveítis
1990	mesalazina	nefrotoxicidad
1991	terodilina	arritmias ventriculares
1992	terbinafina	pérdida del gusto, disfunción hepática
1993	paroxetina	síntomas de abstinencia, reacciones distónicas
1993	remoxiprida	anemia aplásica
1993	pancreatinas con alto contenido en lipasa	estenosis colónica en los niños con fibrosis quística

El Comité insta encarecidamente a los médicos a que contribuyan a velar por la inocuidad de los medicamentos apoyando el plan. Para ejemplificar el valor de esos informes menciona la identificación de las siguientes asociaciones: flucloxacilina e ictericia; amoxicilina/ácido clavulánico e ictericia; ácido tiaprofénico y cistitis, y ketorolaco e insuficiencia renal.

Notificación de reacciones adversas: se crean centros regionales (Canadá)

La Sección de Protección de la Salud informó hace poco del progreso alcanzado en el Canadá con el establecimiento de centros regionales de notificación de reacciones adversas a los medicamentos. Se acaban de inaugurar tres centros de esta naturaleza después de terminar un ensayo piloto. Estos centros sirven a las provincias de Columbia Británica, Saskatchewan y el Atlántico. Se prevé la creación de otros dos en un futuro próximo.

Estos centros, localizados preferentemente en centros de información farmacológica, están creándose en todo el país. Cada uno se encargará de acopiar, evaluar y archivar datos de reacciones medicamentosas adversas notificadas por el personal de salud de su localidad. Cabe esperar que los centros trabajen conjuntamente con la comunidad, facilitando la comunicación, ofreciendo comentarios y organizando actividades educativas.

La División de Vigilancia de Reacciones Adversas a los Medicamentos, con sede en Ottawa, seguirá manteniendo la base nacional de datos de reacciones notificadas, estableciendo normas de funcionamiento y colaborando con el Programa Internacional de Vigilancia Farmacéutica de la Organización Mundial de la Salud.

Amiodarona (Australia)

La amiodarona es un antiaritmico de la clase III empleado comúnmente para el tratamiento de arritmias ventriculares y supraventriculares. Se sabe que este medicamento produce muchos efectos adversos, que pueden afectar a casi todos los sistemas del organismo. El Comité Asesor en Reacciones Adversas a los Medicamentos recibió 273 informes de presuntas reacciones adversas a la amiodarona entre noviembre de 1972 y enero de 1995 (cuadro 2). Hubo 13 casos de defunción, si bien, además de la amiodarona, otros medicamentos o la afección subyacente también pudieron haber contribuido a la muerte de los pacientes.

Las estadísticas del uso de la amiodarona tomadas de un recuento del número de recetas expedidas en la comunidad indican que su uso ha aumentado a más del doble en los últimos cinco años: de 50 807 recetas prescritas en 1989 y 1990 a 113 512 entre 1993 y 1994.

A juzgar por la gravedad de algunas reacciones adversas y de su uso creciente, el Comité desea recordar a los prescriptores que

CUADRO 2. Principales órganos afectados y trastornos causados por la amiodarona

Órgano y trastorno	No. de casos
Corazón	
Arritmia	22
Insuficiencia cardíaca	7
Hipotensión	7
Paro cardíaco	3
Pulmones	
Neumonía, infiltración pulmonar, fibrosis	38
Disnea, insuficiencia respiratoria	21
Otros trastornos	10
Sistema nervioso	
Ataxia, mareo, vértigo	18
Neuropatía, alteración sensorial	15
Tembler	9
Ojos	
Depósitos corneales y otras anomalías	25
Afecciones del cristalino	5
Visión anormal	9
Otros trastornos	4
Tiroides	
Hipertiroidismo	25
Hipotiroidismo	14
Otros trastornos	5
Hígado	
Anomalías en las pruebas de la función hepática	19
Hepatitis, ictericia	8
Otros trastornos	7
Piel	
Erupciones	34
Fotosensibilidad	18

la amiodarona solo se debe usar para tratar a pacientes con arritmia grave cuando no se disponga de un tratamiento más inocuo. El prolongado período de semieliminación de la amiodarona (de 14 a 110 días) puede ayudar a la lenta desaparición de sus efectos adversos, aunque puede no ser el único factor determinante una vez que se comprueba la existencia de un proceso patológico. Acaso convenga vigilar la concentración plasmática del medicamento para prevenir y diagnosticar la toxicidad en algunos pacientes.

Fluoxetina: análisis de reacciones adversas (Australia)

La fluoxetina fue el primer antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina en comercializarse en Australia.

Desde la salida de ese producto al mercado en 1990, el Comité Asesor en Reacciones Adversas a los Medicamentos ha recibido 388 informes en los que se citan 849 reacciones adversas.

Los efectos adversos notificados con más frecuencia son neurológicos, gastrointestinales, psiquiátricos y cutáneos. Otros efectos de esta naturaleza, sin embargo, no se destacan en la información sobre el producto o no revisten importancia clínica particular.

Entre las reacciones neurológicas se encuentran 27 informes de síntomas extrapiramidales, de los cuales los más importantes son acatisia o desasosiego (8) y discinesia (6). Entre las reacciones psiquiátricas, se ha debatido mucho la caracterizada por un mayor número de ideas y acciones suicidas a causa de la fluoxetina. El Comité ha recibido 11 in-

formas de ideas suicidas o de intentos de suicidio, ninguno de los cuales causó la muerte. Sin embargo, en ningún estudio se ha determinado que la fluoxetina produzca más ideas suicidas que otros antidepresivos.

Los informes de afecciones de la función endocrina y sexual incluyen inflamación mamaria (7), galactorrea (6), impotencia (5) y alteraciones de la libido (8). Se citó hiponatremia en 11 informes, todos ellos correspondientes a pacientes ancianos (de 67 a 91 años de edad y con una edad mediana de 83 años). Por lo menos en cuatro de esos informes la baja concentración sérica de sodio se ha atribuido al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH) que, al parecer, es habitual con este tipo de antidepresivos.

El Comité señala también la posibilidad de que la fluoxetina interactúe con otros medicamentos. La fluoxetina es metabolizada por el sistema enzimático del citocromo P450 y, por inhibición de una de esas enzimas, puede interactuar con otros medicamentos metabolizados en forma semejante. Uno de esos grupos de medicamentos está integrado por los antidepresivos tricíclicos. El Comité ha recibido tres informes de un aumento de la concentración sérica de antidepresivos tricíclicos asociada con el uso de fluoxetina. Otra interacción de importancia clínica es la observada con el litio. Se han recibido cinco informes de cambios de la concentración sérica de litio (4 de aumento y 1 de disminución), pero todavía se desconoce el mecanismo de esta interacción.

Ácido tiaprofénico: cistitis grave (Reino Unido)

Desde que se introdujo en el mercado en 1982, el Comité de Inocuidad de los Medicamentos ha recibido 69 informes de cistitis asociada con el ácido tiaprofénico y otros 32 de síntomas relacionados con las vías urinarias, que incluyen micción frecuente, disuria y hematuria. En total, solo se han notificado ocho casos de cistitis asociados con todos los antiinflamatorios no esteroideos, y en Australia se ha registrado un caso similar. El Co-

mité considera que estas reacciones pueden subnotificarse, y ha hecho las siguientes recomendaciones: no administrar ácido tiaprofénico a pacientes con afecciones previas de las vías urinarias; advertir a los pacientes que dejen de tomar ácido tiaprofénico e informen a su médico de inmediato si presentan síntomas urinarios, como micción frecuente, nicturia, urgencia en orinar, dolor al orinar o sangre en la orina. En presencia de estos síntomas debe suspenderse el tratamiento.

Tibolona: revisión de reacciones adversas (Reino Unido)

La tibolona se usa para tratar síntomas posmenopáusicos y parece producir reacciones adversas similares a las ocasionadas por la terapia de sustitución hormonal convencional. Sin embargo, a menudo se notifica sangrado vaginal tras su administración, y puede producir cefalea migrañosa.

La tibolona es un esteroide sintético con pocas propiedades estrogénicas, progestágenas y andrógenas. Se ha vendido desde 1991 para tratar síntomas vasomotores causados por la menopausia natural o quirúrgica, que aparecen 12 meses o más después del último período menstrual. Empero, a diferencia de algunos productos empleados para sustitución hormonal, no hay suficientes pruebas que permitan recomendarla para prevenir la osteoporosis posmenopáusica.

Durante tres años, el Comité de Inocuidad de los Medicamentos ha recibido 1639 informes en los que se citan 2796 presuntas reacciones adversas. Este elevado número de informes refleja un uso generalizado. A mediados de 1994, se habían expedido unas 666 000 recetas de este medicamento.

Las reacciones adversas a la tibolona notificadas con frecuencia incluyen cefalea no migrañosa (206), mareo (120), náuseas (90), erupciones cutáneas (184), prurito (106) y aumento de peso (96). Estos informes son similares a los relacionados con otros tratamientos de sustitución hormonal, y la principal diferencia estriba en la elevada cifra de informes de sangrado vaginal.

El sangrado vaginal se produce entre 8 y 9% de las pacientes tratadas con tibolona, sobre todo cuando se administra el año en que comenzó la menopausia o en mujeres que la toman como sustituto de los estrógenos. El sangrado suele ocurrir de 2 a 3 meses después de iniciar el tratamiento. Si persiste el sangrado, es preciso investigar la causa, ya que este síntoma podría ser producido por una enfermedad subyacente.

El Comité ha recibido 52 informes de migraña y 4 de empeoramiento en pacientes que ya la padecían después de comenzar a tomar tibolona. También se recibieron 49 informes de alteraciones visuales, sobre todo visión borrosa reversible, algunos de los cuales tenían características de migraña. Se reconoce que las alteraciones hormonales son factores que precipitan la migraña y, al parecer, puede ser una reacción adversa ocasional a la tibolona.

USO RACIONAL

Acetato de ciproterona: se restringen las indicaciones por hepatotoxicidad y posible carcinogenicidad (Unión Europea, Alemania)

El Comité de Productos Medicinales de Marca Registrada de la Unión Europea ha evaluado datos sobre la toxicidad del acetato de ciproterona después de que las autoridades de sanidad alemanas expresaran preocupación por los efectos genotóxicos y carcinógenos (particularmente cáncer del hígado) asociados con este medicamento en las personas.

El acetato de ciproterona es un antiandrogéno sintético y un progestágeno con acción gestacional y un fuerte efecto antiandrogénico. Su venta se ha autorizado en todos los Estados Miembros de la Unión Europea para una amplia gama de indicaciones, como cáncer de próstata, pubertad precoz, inhibición del impulso sexual en desviaciones sexuales masculinas y tratamiento del acné (caso en el cual se administra junto con etinilestradiol).

El 17 de agosto de 1995, el Instituto Federal Alemán de Medicamentos y Dispositivos

Médicos (BfArM) publicó un aviso en el que citaba investigaciones recientes que habían sido motivo de preocupación por la presunta genotoxicidad del acetato de ciproterona.

Después de analizar los datos disponibles, el Comité concluyó que, a pesar de una notable exposición al acetato de ciproterona, los casos de cáncer hepático primario son raros. Sin embargo, se comprobó que había un número importante de casos de hepatotoxicidad, sobre todo en pacientes tratados por cáncer de próstata, que parecieron guardar relación con la dosis y la duración del tratamiento.

Por tanto, se determinó que convendría incluir otra advertencia de hepatotoxicidad en el resumen de las características de los productos medicinales que contienen acetato de ciproterona (50 mg o más). También se debería incluir una declaración sobre los resultados de análisis efectuados en etapa preclínica y su importancia clínica.

Se establecieron, de común acuerdo, las siguientes indicaciones y dosificación para los productos que contienen acetato de ciproterona:

- En todos los Estados Miembros de la Unión Europea se recetan 2 mg de acetato de ciproterona en combinación con otros productos para el tratamiento del acné en las mujeres. En algunos países, ese tratamiento se limita, por ejemplo, al acné grave, la anticoncepción oral para mujeres con acné grave, y el acné asociado con andrógenos e hirsutismo.
- Se pueden recomendar 50 mg de acetato de ciproterona y dosis más altas para el tratamiento del cáncer de próstata con objeto de 1) suprimir la sensación de calor producida por el tratamiento inicial con análogos de la LHRH (dosis recomendada: 300 mg diarios, que se pueden reducir a 200 mg diarios); 2) ofrecer tratamiento paliativo a largo plazo cuando los análogos de la LHRH o la cirugía sean inefectivos, no se toleren o estén contraindicados, o se prefiera el tratamiento por vía oral (do-

sis recomendada: de 200 a 300 mg diarios); 3) tratar los sofocos de los pacientes que reciben análogos de la LHRH o se han sometido a orquidectomía (dosis recomendada: una dosis inicial baja con incremento de la titulación, si es necesario).

- Se puede seguir usando acetato de ciproterona a una dosis inicial de 50 mg diarios para tratar desviaciones sexuales en hombres adultos.
- Ya no está indicado en la pubertad precoz.
- En Francia, Luxemburgo, los Países Bajos y Bélgica se ha autorizado administrar 1 mg de acetato de ciproterona con valerato de estradiol como terapia de sustitución hormonal y de la osteoporosis.
- No se ha autorizado el empleo de 2 mg de acetato de ciproterona en combinación con otros productos en ningún Estado Miembro *únicamente* como anticonceptivo oral y no debe usarse solo con ese fin.

Alemania. Posteriormente, el Instituto Federal Alemán de Medicamentos y Dispositivos Médicos restringió las indicaciones del acetato de ciproterona (tabletas revestidas de Diane® 35, tabletas de Androcur®-10, tabletas de Androcur® y solución inyectable de Androcur® de absorción lenta) a partir del 1 de julio de 1995.

- La anticoncepción oral ya no se cita como indicación del acetato de ciproterona combinado con estrógeno (Diane® 35).
- Ahora este producto solo está indicado en las mujeres que sufren casos graves de androgenización, como acné intenso acompañado de cicatrices pronunciadas, cuando el tratamiento local y la antibioticoterapia oral no han surtido efecto o no se han tolerado.
- Diane® 35 también está indicado para ciertas formas y estadios de alopecia femenina.

- Es posible que los productos con altas dosis de acetato de ciproterona (50 mg) se hayan restringido para las mujeres en las que no han surtido efecto los demás tratamientos (por ejemplo, tratamiento local, con antibióticos, con acetato de ciproterona a dosis bajas u otros esteroideos androgénicos).

El Instituto citado reconoce que los resultados disponibles son insuficientes —desde un punto de vista cualitativo y cuantitativo— para hacer una evaluación final del potencial carcinogénico del acetato de ciproterona en las personas. Hasta la fecha, solo se ha notificado un caso clínico de cáncer del hígado bien documentado en Alemania, que podría haber sido inducido por Diane® 35. La paciente había tomado Diane® o Diane® 35 como anticonceptivo por 14 años y desarrolló carcinoma mortal del hígado. No se han descubierto otros factores de riesgo. Se ha pedido a las compañías farmacéuticas que realicen estudios para dilucidar el potencial de riesgo del acetato de ciproterona. Mientras tanto, las medidas tomadas a fin de limitar su uso se consideran necesarias para proteger la salud de los pacientes. Este fármaco sigue disponible para fines terapéuticos en productos medicinales con indicaciones especificadas recientemente.

Ketorolaco: opinión (Unión Europea)

El Comité de Productos Medicinales de Marca Registrada ha expresado su opinión respecto de la razón de riesgo/beneficio de las formulaciones inyectables de ketorolaco trometamol (Toratex®, Toradol®: Syntex), un analgésico y antiinflamatorio no esteroideo. Se había expresado preocupación por la inocuidad del ketorolaco después de notificarse en 1993 unas 80 defunciones asociadas con su uso. En ese año, el Comité recomendó reducir la dosis y el uso en espera de un análisis más detallado de los datos disponibles (véase Ketorolaco (Toratex®): se suspende la

autorización de venta (Alemania). *Bol Oficina Sanit Panam* 1994;116:63.).

Después de examinar otros datos, el Comité redactó el siguiente resumen. El ketorolaco tiene un estrecho margen terapéutico. Varios Estados Miembros estiman que la razón de riesgo/beneficio sigue siendo favorable en las condiciones restringidas de uso ya recomendadas por el Comité [opinión del 16 de junio de 1993] (Bélgica, Dinamarca, España, Italia, Luxemburgo y el Reino Unido). Irlanda no puede autorizar el uso del producto hasta que no se hayan presentado y analizado los resultados de un estudio comparado de eficacia e inocuidad. Algunos países consideraron que las restricciones no son suficientes y que la razón de riesgo/beneficio es desfavorable según los datos existentes en la actualidad (Alemania, Francia, Grecia, los Países Bajos y Portugal). La compañía ha indicado que se propone realizar otros estudios comparados de inocuidad. El Comité solicitó a la compañía que enviara el protocolo de esos estudios para analizarlos, y presentara los resultados a todos los Estados Miembros. A continuación, se presentan las restricciones recomendadas por el Comité. Indicaciones: el ketorolaco administrado por vía intramuscular o intravenosa está indicado para el tratamiento breve de casos moderados a graves de dolor postoperatorio agudo. Contraindicaciones: asma; hipovolemia; deshidratación; antecedentes de úlcera péptica o trastornos de la coagulación; hipersensibilidad al ketorolaco o a otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y pacientes con reacciones alérgicas al ácido acetilsalicílico (aspirina) o a otros inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas (se han observado reacciones anafilactoides graves en esos pacientes) y pacientes con el síndrome de pólipos nasales total o parcial; angioedema y broncoespasmo; tratamiento simultáneo con sales de litio; durante el embarazo, el trabajo de parto, el nacimiento o la lactancia; insuficiencia renal moderada o grave; hemorragia gastrointestinal o cerebrovascular presunta o confirmada; diátesis hemorrágica; pacientes postoperatorios con alto riesgo de hemorragia o hemostasis incompleta; el ketorolaco no debe usarse

con otros antiinflamatorios no esteroideos, con pentoxifilina, con probenecida o en pacientes sometidos a tratamiento anticoagulante completo. Para el uso concomitante de heparina profiláctica a dosis bajas (de 2500 a 5000 unidades cada 12 horas) véase la sección de precauciones y advertencias; y menores de 16 años. Dosificación: ketorolaco por vía intramuscular o intravenosa: dosis inicial de 10 mg. Luego, de 10 a 30 mg cada 4 a 6 horas, según se precise. Se debe dar la dosis efectiva mínima. Dosis diaria máxima: 90 mg para adultos jóvenes y 60 mg para ancianos. La máxima duración del tratamiento intramuscular o intravenoso es de dos días.

Quando los pacientes que han recibido ketorolaco por vía parenteral cambian a tabletas orales, la dosis total combinada de todas las formas de ketorolaco no debe exceder 90 mg en adultos jóvenes y 60 mg en ancianos.

La máxima duración del tratamiento con la formulación oral es de 7 días (ahora reducida a 5 por el fabricante para todas las formulaciones).

Antiinflamatorios no esteroideos: inocuidad relativa (Reino Unido)

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos que no contienen aspirina se ha asociado con varias reacciones adversas graves, de las cuales las más comunes son las de las vías gastrointestinales superiores, que incluyen úlcera péptica y sus complicaciones: perforación y hemorragia. Otras reacciones graves, como las que afectan a los riñones y el hígado o causan trastornos sanguíneos y alergia (por ejemplo, anafilaxis), son menos frecuentes, aunque también revisten importancia. En 1986, el Comité de Inocuidad de los Medicamentos formuló recomendaciones para el uso inocuo de antiinflamatorios no esteroideos basándose en su sistema de notificación espontánea de reacciones adversas a los medicamentos (plan de la "tarjeta amarilla").

Desde entonces, 10 estudios epidemiológicos han proporcionado información sobre los riesgos de reacciones de las vías gas-

trointestinales superiores a determinados antiinflamatorios no esteroideos que no contienen aspirina, incluidos los de uso más amplio. Aunque las estimaciones de la magnitud del exceso de riesgo varían de un estudio a otro, se observa cierta coherencia en la clasificación del riesgo de cada medicamento.

El ibuprofeno se asoció con el menor riesgo en todos los estudios. El diclofenaco, el naproxeno y la indometacina acarrearían riesgos claramente más altos que los del ibuprofeno. Hubo cierta variación en los riesgos asociados con el ketoprofeno, pero en general parecen ser comparables con los de otros medicamentos de riesgo intermedio. El riesgo del piroxicam fue el más elevado en tres de nueve estudios y en cuatro ocupó el segundo lugar. La azapropazona se asoció con el riesgo más elevado en los dos estudios en que se incluyó.

En los últimos cinco años, la frecuencia más alta de notificación de reacciones gastrointestinales adversas corresponde a la azapropazona, seguida por el piroxicam y el ketoprofeno. Menores fueron las frecuencias del diclofenaco, el naproxeno y la indometacina, y la mínima se observó con el tratamiento con ibuprofeno.

Asimismo, hubo una amplia coherencia entre los resultados de los estudios epidemiológicos y los datos de la "tarjeta amarilla" en el orden de clasificación de los antiinflamatorios no esteroideos asociados con toxicidad grave para las vías gastrointestinales superiores.

La notificación espontánea de otras reacciones en los últimos 14 años sugiere la existencia de posibles diferencias, y que la azapropazona guarda relación con la frecuencia más alta de notificación de reacciones renales, hepáticas, alérgicas y hemáticas. El diclofenaco se situó inmediatamente después de la azapropazona en la clasificación, seguido por el piroxicam, naproxeno, ketoprofeno y la indometacina, con algunas variaciones dependiendo del tipo de reacción. La frecuencia de notificación de esas reacciones con el ibuprofeno fue baja. A juzgar por los datos, es posible que existan diferencias entre los antiinflamatorios no este-

roideos con respecto a esas reacciones raras. Sin embargo, en pocos estudios epidemiológicos se han investigado las reacciones adversas no gastrointestinales a esos antiinflamatorios.

Los estudios epidemiológicos y los informes espontáneos de reacciones adversas sugieren que hay marcadas diferencias en el riesgo de reacciones gastrointestinales graves asociadas con siete antiinflamatorios no esteroideos de uso común. Puesto que los estudios eran observacionales, las diferencias en toxicidad deben interpretarse con cautela. En la mayoría se tuvieron en cuenta varios factores (como edad, sexo, antecedentes de úlcera péptica, tabaquismo y consumo de alcohol) que podrían explicar de otra forma las diferencias observadas. Cabe recalcar que el bajo riesgo del ibuprofeno se basa sobre todo en datos relacionados con su uso en recetas.

La interpretación de la notificación espontánea de reacciones adversas comparables también debe ser cautelosa, ya que puede haber sesgos importantes. Sin embargo, los resultados son compatibles con los de estudios formales. La azapropazona se asoció con el riesgo más alto de reacciones gastrointestinales en ambos estudios epidemiológicos y en un análisis de los datos de la "tarjeta amarilla". Estos también indican que está asociada con reacciones renales, hepáticas, alérgicas y hemáticas con una frecuencia relativamente alta.

Se ha demostrado que las reacciones gastrointestinales adversas a los antiinflamatorios no esteroideos guardan relación con la dosis. En ninguno de los estudios se pudo determinar si las diferencias en el riesgo de reacciones gastrointestinales observadas con cada uno de estos medicamentos se pueden explicar por las diferencias en la dosis empleada en cada caso. Por tanto, no queda claro si hay diferencias intrínsecas de toxicidad independientes de la dosis. La dosis de azapropazona en más de la mitad de las recetas expedidas en el Reino Unido son de 1200 mg diarios o más elevadas. Al parecer, algunos pacientes mayores de 60 años reciben dosis recetadas que exceden las recomendadas para ese grupo de edad. Sin embargo, incluso

cuando se tuvo en cuenta la dosis en el análisis de los informes espontáneos de reacciones adversas, hubo marcadas diferencias en la frecuencia de notificación de reacciones gastrointestinales a la azapropazona en comparación con lo observado con otros antiinflamatorios no esteroideos. Una quinta parte de las recetas de azapropazona son para tratar casos de gota y, aunque la enfermedad en sí no parece predisponer a reacciones gastrointestinales adversas, un tratamiento intermitente con altas dosis de este fármaco podría causarlas.

La azapropazona solo debe emplearse para el tratamiento de la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante y la gota aguda, y únicamente cuando no se haya obtenido efecto alguno con otros antiinflamatorios no esteroideos. La azapropazona está contraindicada para tratar a pacientes con antecedentes de úlcera péptica. La dosis diaria máxima para el tratamiento de la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante en pacientes mayores de 60 años debe restringirse a 600 mg.

Con el fin de reducir los riesgos de reacciones adversas a los antiinflamatorios no esteroideos administrados por vía oral, se recomienda lo indicado a continuación. Por lo general, se deben preferir los medicamentos de menor toxicidad. Hay que comenzar con la dosis mínima recomendada. No se debe usar al mismo tiempo más de un antiinflamatorio no esteroideo por vía oral. Asimismo, es preciso recordar que todos los antiinflamatorios no esteroideos están contraindicados en pacientes con úlcera péptica.

Ondansetrón: pautas para el uso (Canadá)

La Fundación para el Tratamiento y la Investigación del Cáncer de Ontario ha revisado y ampliado sus pautas para el uso de ondansetrón, un antagonista de la serotonina, que se emplea para aliviar las náuseas y el vómito causados por la quimioterapia antineoplásica. Ahora se propone administrarlo en las siguientes situaciones:

Tratamiento de primera línea

1. Todos los pacientes que reciban quimioterapia con cisplatino.
2. Todos los pacientes que reciban otros tratamientos con efectos eméticos muy acentuados, por ejemplo, dacarbazina (DTIC) o estreptozocina.
3. Todos los pacientes que reciban una sola dosis de radioterapia en la parte superior del abdomen.
4. Grupos de pacientes que reciban tratamientos con efectos eméticos moderados, particularmente vulnerables a emesis, por ejemplo, pacientes jóvenes, con la enfermedad de Hodgkin o con sarcomas.

Tratamiento de segunda línea

1. Náuseas y vómito intensos con el tratamiento convencional apropiado.
2. Intolerancia al tratamiento convencional apropiado. En este grupo, por lo general no debe recetarse ondansetrón después de 24 horas de la quimioterapia. Asimismo, conviene administrar 8 mg de ondansetrón (por vía oral cuando sea posible) antes de la quimioterapia. No se han comprobado las ventajas que conlleva administrar dosis más altas ni la administración habitual de una dosis adicional durante las 24 horas siguientes a la quimioterapia.

CORRECCIÓN

Vincristina

En el texto "Vincristina: informes de casos de defunción por administración intratecal (Estados Unidos de América)" (*Bol Oficina Sanit Panam* 1995;119:57), se afirmó equivocadamente que el Organismo de Fiscalización de Medicamentos del Reino Unido había introducido un sistema de codificación de agentes antineoplásicos mediante colores. Este sistema fue introducido por el hospital de Peterborough, donde murió un paciente

después de recibir vincristina por vía intratecal, y no por el organismo citado.

REFERENCIAS

Australian Adverse Reaction Bulletin. Vol. 14, No. 2, mayo de 1995.

Bulletin *groc.* Vol. 8, No. 1, enero-marzo de 1995.

DRS Information Exchange Services. *Alert*. No. 49, 4 de mayo de 1995.

WHO Pharmaceuticals Newsletter. No. 1, enero de 1995.

WHO Pharmaceuticals Newsletter. No. 2, febrero de 1995.

WHO Pharmaceuticals Newsletter. Nos. 11 y 12, noviembre y diciembre de 1994.

Información farmacológica da a conocer las decisiones oficiales sobre regulación de productos farmacéuticos adoptadas por organismos gubernamentales e internacionales en todo el mundo, los fundamentos científicos en que se sustentan tales decisiones y otros datos de interés relacionados con el tema. Como la mayor parte de la información proviene de fuentes de circulación relativamente limitada, su diseminación en esta forma permite hacerla llegar a un público más amplio. De esta manera se pretende contribuir a limitar el uso irracional de medicamentos y fomentar su uso racional en la Región de las Américas. La sección está a cargo del Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología para la Salud (HSE) de la OPS y se publica en el *Boletín de la OSP* en enero, abril, julio y octubre. Las separatas pueden solicitarse al programa mencionado, Organización Panamericana de la Salud, 525 Twenty-third Street, NW, Washington, DC 20037, EUA.

AVISO

Información sobre medicamentos procedente de América Latina y el Caribe

Esta sección se elabora principalmente a partir de la información sobre decisiones reglamentarias adoptadas por las autoridades nacionales competentes y comunicadas al Sistema de Intercambio de Información sobre Medicamentos, auspiciado por la Organización Mundial de la Salud. La mayor parte de las comunicaciones que se reciben en este Sistema proviene de países situados fuera de la Región de las Américas; de hecho, escasea la información proveniente de América Latina y el Caribe. Por esta razón, son muy pocas las noticias relativas a los países de esta última subregión que aparecen en estas páginas.

Evidentemente, esto no quiere decir que en dichos países no se adopten decisiones acerca de los productos farmacéuticos. Lo que sucede es que no se tiene conocimiento del Sistema y, en consecuencia, no se le envía la información pertinente. Por este medio exhortamos a las autoridades nacionales responsables del registro y control de medicamentos para que participen activamente en el Sistema y proporcionen sistemáticamente la información concerniente a las resoluciones adoptadas en su campo de competencia. La documentación, en idioma original, debe remitirse a: Organización Mundial de la Salud, Unidad Farmacéutica, 20 Avenida Appia, 1211 Ginebra 27, Suiza. Alternativamente, puede dirigirse a: Organización Panamericana de la Salud, Programa Regional de Medicamentos Esenciales, 525 Twenty-third Street, NW, Washington, DC 20037, Estados Unidos de América.