

También en este número:

Tos y otros efectos indeseables de los IECA

pág. 13

De nuevo ketorolac

“El grupo de los antiinflamatorios no esteroides (AINE) tiene el privilegio nada envidiable de haber incluido numerosos fármacos que, después de un período más o menos largo en el mercado, han sido retirados a causa de su toxicidad. ¿Será éste, también, el destino del ketorolac?”. Así comenzaba un artículo sobre este nuevo AINE.¹ De hecho, ketorolac también ha sido objeto de artículos, entre otros en el *Butlletí Groc*^{2,3} y en el *Butlletí d'Informació Terapèutica del Servei Català de la Salut*.⁴ ¿Por qué tanta publicidad?

Ketorolac ha sido promovido fundamentalmente como analgésico para el tratamiento del dolor postoperatorio, neoplásico y postraumático en la mayoría de los países en los que está comercializado. A las indicaciones anteriores, en Italia y en España se añadió el tratamiento del dolor musculoesquelético. Ketorolac se comercializó en España a finales de 1991 para el tratamiento del dolor leve a moderado en su forma para administración oral (con una duración máxima del tratamiento de 8 semanas) y para el tratamiento del dolor moderado a intenso en su forma para administración parenteral (duración máxima de 5 días).

Su perfil de toxicidad es similar al de otros AINE: sus principales efectos indeseables son digestivos, renales y reacciones de hipersensibilidad.

Como los de cualquier AINE, los efectos indeseables digestivos más frecuentes son náuseas, vómitos, dispepsia y diarrea. También se han registrado formas más graves de toxicidad gastrointestinal (úlcera, hemorragia, perforación gástrica y duodenal).¹ En un estudio con voluntarios sanos se observó que la administración intramuscular de ketorolac durante 5 días podía producir úlcera gástrica cuya gravedad dependía de la dosis.⁵ La acción antiagregante de los AINE aumenta el riesgo de hemorragia; ketorolac inhibe la agregabilidad plaquetaria y alarga el tiempo de sangría.^{6,7}

También se han descrito casos de insuficiencia renal aguda,⁸⁻¹⁰ de disminución de la excreción de potasio, de hiperpotasemia¹¹ y de retención hidrosalina. En pacientes con insuficiencia renal, la semivida plasmática de ketorolac es más larga, lo que aumenta su toxicidad general. Asimismo, se han descrito reacciones anafilácticas y pseudoanafilácticas en pacientes tratados con este AINE,¹² independientemente de la existencia o no de antecedentes de alergia.¹³

A pesar de que el perfil de toxicidad de ketorolac parece ser cualitativamente similar al de otros AINE, diversos datos han puesto en duda su seguridad relativa. El Comité de Especialidades Farmacéuticas (CEF) de la Unión Europea (UE) hizo pública una nota de “alerta” que hacía referencia, sobre todo, al riesgo de hemorragia digestiva y de insuficiencia renal asociadas a su uso.³

Antecedentes

En marzo de 1993 la Comisión Nacional de Farmacovigilancia revisó la seguridad de este nuevo antiinflamatorio y recomendó a la Dirección General de Farmacia la adopción, entre otras, de algunas de las medidas que habían sido propuestas por el CEF de la UE pocos días antes:

- 1) “Para la forma parenteral, deben limitarse las indicaciones al tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio agudo de intensidad moderada a grave. Para la forma oral, las indicaciones aprobadas incluyen el tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio y del dolor musculoesquelético postraumático de intensidad leve a moderada. (Esta última indicación no había sido aprobada por el CEF de la UE).

- 2) Debe iniciarse el tratamiento con una dosis de 10 mg y administrar dosis sucesivas de 10-30 mg cada 4-6 h según las necesidades. La dosis máxima no puede ser superior a 90 mg en adultos jóvenes o 60 mg en personas mayores. El tratamiento no puede durar más de 2 días por vía parenteral o 7 días por vía oral.”

Posteriormente, en junio de 1993, el CEF estableció las siguientes contraindicaciones del ketorolac: menores de 16 años; insuficiencia renal moderada o grave; hipovolemia de cualquier causa; deshidratación; historia de enfermedad ulcerosa péptica o de trastornos de la coagulación; diátesis hemorrágica; pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas con riesgo elevado de hemorragia o con hemostasia incompleta; hemorragia gastrointestinal o su sospecha; hemorragia cerebral o su sospecha; asma; antecedentes de hipersensibilidad a ketorolac o a otros AINE; síndrome de poliposis nasal, angioedema y broncoespasmo; embarazo, parto, lactancia, y uso concomitante de otros AINE, litio, pentoxifilina, probenecida o anticoagulantes a dosis plenas.⁴ Estas contraindicaciones son las actualmente vigentes en España.

Nuevas regulaciones sobre ketorolac

No todos los países europeos adoptaron las recomendaciones del CEF de marzo y junio del pasado año. Las autoridades sanitarias alemanas suspendieron temporalmente su comercialización en junio de 1993. En Francia ketorolac era de uso exclusivamente intrahospitalario por vía parenteral; por razones similares, las autoridades sanitarias lo retiraron a finales

del pasado año. En marzo de 1994 el CEF examinó de nuevo la relación beneficio-riesgo de ketorolac. La opinión de los distintos países no fue unánime en todos los aspectos. Todos coincidieron en que ketorolac es un fármaco con un margen terapéutico estrecho. Sin embargo, seis países miembros (Bélgica, Dinamarca, Italia, Luxemburgo, Reino Unido y España) consideraron que con las restricciones acordadas por el CEF se podía asegurar una relación beneficio-riesgo aceptable. Los otros seis (Alemania, Grecia, Francia, Holanda, Portugal e Irlanda) consideraron que las citadas restricciones no son suficientes y que, según los datos disponibles, la relación beneficio-riesgo es desfavorable. Sólo Francia y Alemania han retirado ketorolac del mercado; los demás países no lo tienen comercializado y han decidido no admitir su registro.

El pasado mes de marzo la Comisión Nacional de Farmacovigilancia volvió a analizar la seguridad de ketorolac y concluyó que:

- 1) “el perfil de seguridad de ketorolac es el previsto para un AINE, aunque parece presentar un margen de seguridad más estrecho que otros fármacos de su grupo;
- 2) sin embargo, no hay datos con suficiente peso científico para confirmar que, con las actuales restricciones de uso, ketorolac presenta una frecuencia más alta de reacciones adversas graves que otras alternativas terapéuticas;
- 3) los laboratorios farmacéuticos responsables de la comercialización del fármaco deben realizar estudios de seguridad comparada con otros AINE en las condiciones de uso recomendadas en España;

Tabla 1. Reacciones adversas más graves de ketorolac notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia.

	moderadas con hospitalización	graves	mortales	total
hemorragia digestiva	15 ^a	18 ^b	8 ^c	41
shock/reacción anafiláctica	1	5	2	8
insuficiencia renal aguda	1	5 ^d	1	7
agranulocitosis	-	3 ^e	-	3
granulocitopenia	1	-	-	1
necrosis hepática	-	-	1 ^f	1
síndrome de Lyell	-	1 ^g	-	1
pancreatitis	-	1	-	1
paro cardíaco	-	1 ^h	-	1
diarrea	1	-	-	1
alteración de la visión y distonía	1	-	-	1
perforación gástrica	-	1	-	1
aumento de las enzimas hepáticas	1 ⁱ	-	-	1
total	21	35	12 ^j	68 ^j

^a Seis pacientes también tomaban otros AINE y/o analgésicos.

^b Un paciente también tomaba metamizol y otro ácido acetilsalicílico.

^c Dos pacientes también tomaban otros AINE y analgésicos.

^d Un paciente también tomaban metamizol, otro tobramicina y otro vancomicina.

^e Un paciente también tomaba tetracepam.

^f El paciente también tomaba triflusal.

^g El paciente también tomaba amoxicilina.

^h El paciente también tomaba metamizol.

ⁱ El paciente también tomaba naproxeno.

^j Un paciente presentó hemorragia digestiva e insuficiencia renal aguda.

- 4) debe mantenerse la vigilancia y evaluar el cumplimiento de las restricciones de uso introducidas, así como el impacto de dichas medidas".¹⁴

Datos de seguridad de ketorolac

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia hay reunidas 201 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a ketorolac, 41 de las cuales (20%) se han originado en Cataluña. Noventa y cuatro notificaciones (47%) describían reacciones adversas leves, 61 (30%) eran moderadas (21 de ellas requirieron hospitalización o la prolongaron), 35 (17%) fueron graves y 11 (6%) mortales. La reacción adversa descrita con mayor frecuencia en las 67 notificaciones más graves (que incluyen desde las mortales hasta las que requirieron hospitalización o la prolongaron) es la hemorragia digestiva, que supone un 61% (véase la tabla 1). Este perfil de reacciones adversas es similar al registrado en todo el mundo, mayoritariamente con sistemas de notificación espontánea; un 8% de las notificaciones describe reacciones mortales y, entre éstas, predominan las digestivas (40% de las mortales) y las renales (20%).

En un estudio, todavía no publicado, sobre el tratamiento del dolor postoperatorio, la frecuencia de hemorragias (digestivas y de otros orígenes) fue ligeramente más alta entre los pacientes tratados con ketorolac, en comparación con los tratados con opiáceos. Los ancianos constituirían un grupo de riesgo especialmente elevado. Otros dos estudios controlados, todavía no publicados, también sugieren una frecuencia superior de efectos indeseables con ketorolac, comparado con otros analgésicos o AINE (paracetamol + codeína y naproxeno en uno de ellos e ibuprofeno en el otro). Otro estudio reciente indica que el riesgo de úlcera péptica asociado con ketorolac es claramente superior al asociado con los demás AINE.¹⁵

Conclusiones

Ketorolac es un nuevo AINE que ha sido promovido como analgésico. Los datos sobre su seguridad

actualmente disponibles indican que probablemente tiene un margen terapéutico más estrecho que otros fármacos de su grupo.

Puede producir las reacciones adversas propias de los AINE y se han descrito reacciones graves como hemorragia digestiva, insuficiencia renal aguda y reacciones de hipersensibilidad, algunas de ellas de desenlace mortal. Algunos datos sugieren que estas reacciones serían más frecuentes que con otros AINE. Esto ha conducido a una limitación de las indicaciones autorizadas, de la dosis, de la duración del tratamiento e, incluso, a su retirada del mercado en algunos países europeos. El principal problema de ketorolac es que, tratándose de un AINE, ha sido promovido como analgésico. Dados los riesgos asociados a la mayoría de los antiinflamatorios, se debería evitar el uso de estos fármacos como analgésicos.

Bibliografía

1. Del Favero A. *Informazioni sui Farmaci* 1993; 17:81-4.
2. Anónimo. *Butll Groc* 1992;5:7.
3. Anónimo. *Butll Groc* 1993;6:3.
4. Anónimo. *Butll Inf Ter SCS* 1993;7:35-7.
5. Lanza F, Karlin DA, Yee JP, et al. *Am J Gastroenterol* 1987;82:939.
6. Conrad KA, Fagan TC, Mackie MJ, Mayshar PV. *Clin Pharmacol Ther* 1988;43:542-6.
7. Greer IA. *Pharmacotherapy* 1990; 10:715-65.
8. Schoch PH, Ranno A, North DS. *Ann Pharmacother* 1992;26:1233-6.
9. Boras-Uber LA, Brackett NC. *Am J Med* 1992;92:450-2.
10. Fong J, Lea Gora M. *Ann Pharmacother* 1993;27:510-2.
11. Rotemberg FA, Giannini VS. *Ann Pharmacother* 1992;26:778.
12. Anónimo. *Scrip* 1992; 1822:24.
13. Goetz CM, Sterchele JA, Harchelroad FP. *Ann Pharmacother* 1992;26:1237-8.
14. Comisión Nacional de Farmacovigilancia. *Hoja Informativa nº 8*, abril 1994.
15. Traversa G, Walker AM, Ippolito FM, et al. *Epidemiology* 1995;6:49-54.

Tos y otros efectos indeseables de los ICEA

La tos y el angioedema son efectos indeseables conocidos de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA).¹ En un número anterior del *Butlletí Groc* se describían las características de la tos.²

El angioedema se puede manifestar en forma de inflamación de la lengua, labios u otras partes de la cara; de edema de las mucosas de la boca, la garganta o la nariz, o, más raramente, como disfagia o edema del tracto gastrointestinal. El mecanismo de producción no es totalmente conocido, pero se ha señalado que la inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina puede producir

una acumulación de bradicinina y de otros péptidos, como la sustancia P, que intervienen en el proceso de la inflamación.³

Recientemente se han descrito otros efectos indeseables respiratorios —asma, broncoespasmo—,⁴ aunque la posible relación de causa a efecto de los IECA ha sido controvertida.⁵ No obstante, esta hipotética relación es biológicamente plausible. Por una parte la sustancia P es un potente broncoconstrictor; por otra parte, la acumulación de bradicinina puede inducir la contracción de la musculatura lisa respiratoria y la formación de edema local; finalmente, la acumulación de bradi-

Tabla 2. Reacciones adversas respiratorias y angioedema asociados al uso de IECA.

fármaco	tos	broncoespasmo	edema de laringe / angioedema	número de notificaciones
captopril	94	1	5 ^a	243
enalapril	116	1	7	245
quinapril	13	1 ^b	1 ^b	26
lisinopril	12	0	0	19
cilazapril	3	0	0	6
perindopril	3	0	0	5
ramipril	3	0	0	4
benacepril	2	0	0	3
fosinopril	0	0	0	2

^a Un paciente presentó angioedema y edema de laringe.

^b El mismo paciente presentó broncoespasmo y angioedema.

cinina puede estimular la fosfolipasa A₂ y aumentar la formación de derivados del ácido araquidónico –prostaglandinas y leucotrienos–.³

En Suecia se han notificado 19 episodios de disnea, 11 de empeoramiento del asma y seis de broncoespasmo en relación al uso de diversos IECA. Solamente en un caso la disnea fue la única reacción comunicada; en 12 episodios se asociaba a otros síntomas respiratorios (nueve pacientes presentaron tos, uno tos y angioedema, uno obstrucción bronquial y uno edema de faringe), en tres casos la disnea se acompañó de reacciones cutáneas y, en los otros tres, de otras reacciones (en un paciente cefalea, en otro angioedema y en el tercero síncope y vértigo). En casi la mitad de los pacientes los síntomas aparecieron durante las 2 primeras semanas de tratamiento y, en general, mejoraron rápidamente al suspender la administración del IECA (enalapril, 24 episodios; captopril, ocho; lisinopril, tres y ramipril, uno).⁴

En la tabla 2 se describen las reacciones adversas respiratorias y los casos de angioedema asociados al uso de diversos IECA, reunidos en Cataluña. Dos de los pacientes con broncoespasmo también presentaban tos (uno de ellos con disnea) y el tercero también presentó un angioedema; dos de estos casos se identificaron mediante la revisión de revistas médicas.^{6,7} No parece que ninguno de estos pacientes tuviese una historia de asma.

También se han notificado seis episodios de disnea (tres con enalapril, dos con quinapril y uno con captopril). En cuatro casos la disnea se acompañaba de tos y otras reacciones (en un caso, edema de

laringe, edema de lengua, erupción y prurito; en otro edema periorbitario; en el tercero broncoespasmo y en el último rinitis); un paciente presentó disnea y glositis y el sexto disnea y fatiga. Por tanto, en cinco de los seis casos la disnea formaba parte de una reacción posiblemente pseudoanafiláctica.

Estos datos sugieren que los IECA, además de tos y angioedema, pueden producir otros síntomas de obstrucción respiratoria potencialmente graves. A pesar de que el papel causal de los IECA no está totalmente establecido, es conveniente incluir estos medicamentos en la anamnesis farmacológica de los pacientes con estos síntomas y notificar los casos diagnosticados.

Bibliografía

1. Elliott HL. En: *Meyler's side effects of drugs*, 12^a ed, dir per MNG Dukes. Amsterdam: Elsevier, 1992: 478-90.
2. Anónimo. *Butlletí Groc* 1989;2:6-7.
3. Israili ZH, Hall WD. *Ann Intern Med* 1992; 117: 234-42.
4. Lunde H, Hedner T, Samuelsson O, Lötvall J, Andrén L, Lindholm L, Wiholm B-E. *Br Med J* 1994;308:18-21.
5. Inman WH, Wilton L, Pearce G, Mann RD. *Br Med J* 1994;308:593-4.
6. Aguar MC, Gea J, Arán X, Broquetas JM. *Rev Clin Esp* 1992; 190:478-9.
7. Cosano L, González Ramallo VJ, Huertos AJ, García Castaño J. *Med Clin (Barc)* 1994; 102:275.

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, 1.800 ptas; extranjero 13 \$.

Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia.

Esta publicación se realiza con la ayuda del



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