

También en este número:

- Hipersensibilidad por orgoteína
Suspensión de la comercialización de gangliósidos, bendazac y droxicam

pág. 3
pág. 4

Seguridad de la ciproterona

Hace unos meses la prensa general se hizo eco del riesgo de carcinogénesis asociado al uso de ciproterona. La ciproterona es un potente antiandrógeno sintético que también tiene actividad progestágena, una débil acción glucocorticoide y acción supresora de la secreción de gonadotropinas. Se ha utilizado en el tratamiento del acné, el hirsutismo y otros síndromes virilizantes, así como en el carcinoma de próstata. También se ha probado en el tratamiento de la pubertad precoz y para inhibir la libido en personas con desviaciones graves de la conducta sexual.¹ Sin embargo, en nuestro país se utiliza sobre todo –aparentemente sin justificación– como contraceptivo hormonal, asociada a etinilestradiol.

Eficacia de la ciproterona

Generalmente el acné y el hirsutismo en la mujer se consideran manifestaciones de virilización. Para su tratamiento se ha empleado acetato de ciproterona asociado al estrógeno etinilestradiol. El estrógeno potencia la acción antiandrogénica de la ciproterona y evita la amenorrea y las metrorragias que ésta puede producir.

El tratamiento del *hirsutismo* todavía es en gran parte empírico. Cuando el tratamiento cosmético es insuficiente se puede administrar un contraceptivo hormonal combinado, aunque hay que evitar los que contienen progestágenos con actividad androgénica.² Hay pocos ensayos clínicos que evaluen la eficacia de la ciproterona en esta indicación. Se ha probado la combinación de 35-50 µg de etinilestradiol + 2 mg de ciproterona, pero también se ha propuesto la administración de 30-50 µg de etinilestradiol diarios del día 5 al 26 del ciclo, más 50-150 mg de ciproterona durante los días 5 a 15 del

ciclo para los casos más intensos y para los que no responden.² Sólo hemos identificado dos ensayos clínicos que compararan diferentes dosis de ciproterona; los resultados sugieren que no hay diferencias clínicamente significativas.^{3,4}

En el *acné*, se dice que la ciproterona (2 mg combinada con etinilestradiol (35-50 µg) debería reservarse para las mujeres que no mejoran con tratamiento tópico y/o con antibióticos por vía oral.⁵ También se ha propuesto la administración de dosis altas de ciproterona con etinilestradiol en el acné moderado.⁶ No obstante, faltan ensayos clínicos que definan su eficacia.

En la *pubertad precoz* la ciproterona puede enlentecer o inhibir la maduración sexual, pero no modifica el proceso de maduración ósea ni el cierre prematuro de las epífisis.⁷

En el *carcinoma de próstata* metastásico las opciones terapéuticas incluyen la prostatectomía, la radioterapia y los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (leuprolida, goserelina).⁸ Estos últimos fármacos no disminuyen los niveles de testosterona a los valores típicos de una castración hasta que han transcurrido 2-4 semanas de tratamiento continuado.⁸⁻¹⁰ Inicialmente dan lugar a un aumento de los niveles de testosterona que sería responsable del empeoramiento de los síntomas que presenta una proporción considerable de pacientes.⁹ Para contrarrestar este efecto se ha probado la combinación de un antiandrógeno (flutamida o ciproterona) con la castración farmacológica o quirúrgica. No obstante, falta información sobre el impacto de la adición de un antiandrógeno en la evolución de la enfermedad. Conviene destacar que en los escasos ensayos clínicos realizados y en los que se están realizando se ha utilizado flutamida.⁸

Oferta y consumo de ciproterona

En España hay dos especialidades con ciproterona. Androcur®, autorizado a finales de 1974, consiste en comprimidos de 50 mg de acetato de ciproterona. Las indicaciones autorizadas en el hombre son la disminución del impulso sexual desviado y/o exaltado patológicamente y el tratamiento antiandrogénico en el cáncer de próstata. En la mujer su uso está autorizado para el tratamiento de manifestaciones de androgenismo (hirsutismo marcado, alopecia androgénica y formas graves de acné y seborrea) y en niños para el tratamiento de la pubertad precoz idiopática. En 1993 se dispensaron unos 122.000 envases de 50 comprimidos a cargo de la Seguridad Social.

La otra especialidad es Diane 35®, autorizada a finales de 1981. Contiene 2 mg de acetato de ciproterona y 35 µg de etinilestradiol. Las indicaciones aprobadas son el tratamiento de las manifestaciones de androgenismo en la mujer –acné, seborrea, alopecia androgénica e hirsutismo leve– y la contracepción en mujeres con las citadas manifestaciones. En 1993 esta especialidad farmacéutica supuso un 41% de todo el consumo (en número de unidades) de contraceptivos hormonales dispensados a cargo de la Seguridad Social, con un total de 734.054 envases. Sin embargo, una gran parte de los contraceptivos orales (como mínimo la mitad) no se consumen a través de la Seguridad Social, de forma que, como mínimo, habría unas 120.000 usuarias crónicas de Diane 35®. Estas cifras pueden compararse, por ejemplo, con más de un millón de prescripciones realizadas en un período de 10 años en Gran Bretaña (lo que equivaldría, aproximadamente, a unas 8.000 usuarias crónicas por término medio).

Efectos indeseables

Se han descrito muchos, relacionados o no con sus acciones antiandrogénica y progestágena. Los más frecuentes son cefalea, cansancio, vértigo, sedación, disminución de la libido, disminución de la espermatogénesis, alteración del patrón de distribución del vello corporal en el hombre, ginecomastia y síntomas de depresión. Se ha descrito algún caso de inhibición del eje hipotálamo-hipófiso-suprarenal en niños. A dosis altas también se han descrito casos de flebitis y de tromboembolismo pulmonar.¹¹

En la mujer puede producir amenorrea y metrorragias, que pueden evitarse si se asocia cíclicamente a estrógenos. Administrada durante el embarazo a animales de experimentación, puede producir la feminización de fetos masculinos.

La ciproterona a dosis baja asociada con estrógenos da lugar a un patrón de efectos indeseables similar al de otros contraceptivos.

La hepatotoxicidad de la ciproterona

Las hormonas sexuales de estructura esteroide, y entre ellas la ciproterona, inducen cambios proliferativos en el hígado de animales de experimentación por un mecanismo no genotóxico. Recientemente se ha comprobado que, en animales de experimentación, el acetato de ciproterona se une de manera covalente al ADN de células hepáticas e induce cambios estructurales de los nucleótidos (formación de aductos de ADN), de forma que afecta la síntesis del ADN de reparación en hepatocitos de ratas *in vivo* e *in vitro*.¹² La formación de aductos puede ser uno de los mecanismos de producción de lesiones premutagénicas (y, por tanto, carcinogenéticas), pero no implica que éstas deban producirse necesariamente. En hepatocitos humanos la ciproterona también puede afectar la actividad de reparación del ADN.¹³

Por otra parte, en el uso clínico habitual la ciproterona puede producir ictericia, hepatitis, hepatitis necrotizante reversible, insuficiencia hepática y hepatitis fulminante.¹¹ El Comité de Seguridad de los Medicamentos británico ha recibido hasta ahora 96 notificaciones de este tipo (de las que 33 fueron mortales).¹⁴ La mayoría de los casos se registró en hombres de edad avanzada, tratados de cáncer de próstata con dosis altas, generalmente durante unos meses. Además, recientemente se han notificado 3 casos de carcinoma hepatocelular atribuidos a la ciproterona en tres mujeres jóvenes (de 19 a 22 años) que habían recibido dosis altas (100-300 mg al día) para el tratamiento de cuadros de pubertad precoz durante 3-9 años. El hepatocarcinoma se diagnosticó durante el tratamiento con ciproterona en una paciente y 2 y 7 años después de finalizarlo en las otras dos. Dos de estas pacientes también habían recibido hormona del crecimiento y buserelina.¹⁵ Los autores de esta publicación citan otro caso publicado de hepatocarcinoma en un paciente de 75 años que había recibido 300 mg al día durante 18 meses.

Regulaciones sobre ciproterona

El verano pasado las autoridades sanitarias alemanas transmitieron una nota de alerta a los demás países de la Unión Europea, en la que comunicaban el inicio de un procedimiento de reevaluación del potencial genotóxico del acetato de ciproterona y proponían restringir sus indicaciones.^{16,17} (Esta iniciativa desencadenó las noticias que aparecieron en la prensa general). La nota de alerta alemana se basaba en los nuevos datos referentes al potencial mutagénico de la ciproterona en modelos experimentales. En diciembre de 1994, el Comité de Especialidades Farmacéuticas de la Unión Europea analizó los datos disponibles y acordó las medidas siguientes:

- 1) Limitar las indicaciones de Diane 35®, de mane-

- ra que se suprimía la contracepción. Limitar también las indicaciones de Androcur® en el cáncer de próstata a la supresión del empeoramiento que se produce habitualmente al comienzo del tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, tratamiento de los sofocos que pueden producir estos fármacos y tratamiento de los pacientes en los que este fármacos o la cirugía son ineficaces, no son bien tolerados o están contraindicados. Se mantiene como indicación aprobada el tratamiento de las desviaciones sexuales, y se suprime el tratamiento de la pubertad precoz.
- 2) Incluir en el prospecto de las especialidades farmacéuticas que contienen 50 mg o más de ciproterona una advertencia sobre el riesgo de hepatotoxicidad, a veces mortal, en enfermos tratados con dosis altas, así como una descripción de los hallazgos de los estudios de genotoxicidad.
 - 3) Realizar estudios epidemiológicos que aporten más información sobre el posible papel carcinogénico de la ciproterona.

En enero de 1995 la Comisión Nacional de Farmacovigilancia española también trató la seguridad de la ciproterona y realizó prácticamente las mismas recomendaciones que el Comité europeo. Además, recomendó un estudio de seguimiento de las pacientes tratadas con dosis altas de ciproterona.

Conclusiones

La ciproterona es un antiandrógeno sintético con actividad progestágena. Su papel en terapéutica no está claramente establecido. Llama la atención que en España la especialidad Diane 35®, que contiene una dosis baja (2 mg) asociada con etinilestradiol (35 µg), sea el contraceptivo hormonal más vendido, cuando de ninguna manera se puede considerar de elección. Seguramente este "éxito" comercial ha sido debido a que se han magnificado otras indicaciones potenciales, de manera que un granito ya se considera acné y un poco de vello se considera hirsutismo. Los nuevos datos sobre los efectos indeseables de la ciproterona no justifican su uso como contraceptivo hormonal. Para las demás indicaciones, las pruebas de eficacia son escasas y habría que decidir la relación beneficio-riesgo según las características de cada enfermo en particular.

rona no justifican su uso como contraceptivo hormonal. Para las demás indicaciones, las pruebas de eficacia son escasas y habría que decidir la relación beneficio-riesgo según las características de cada enfermo en particular.

Bibliografía

1. Wilson JD. En *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*, 8^a ed, dir por A Goodman Gilman, TW Rall, AS Nies y P Taylor. Nueva York: Pergamon Press, 1990:1413-30.
2. Anónimo. *Drug Ther Bull* 1989; 27:49-51.
3. Barth JH, Cherry CA, Wojnarowska F, Dawber RPR. *Clin Endocrinol* 1991; 35:5-10.
4. Berlisle S, Love EJ. *Fertil Steril* 1986; 46: 1015-20.
5. Anónimo. *Med Lett Drugs Ther* 1990; 28:15-6.
6. Healey E, Simpson N. *Br Med J* 1994; 308: 831-3.
7. American Medical Association. En *AMA Drug Evaluations, Annual 94*. Filadelfia: Saunders, 1994:1175-83.
8. Catalona WJ. *N Engl J Med* 1994; 331:996-1004.
9. Anónimo. *Lancet* 1989; 2:1020.
10. Conn PM, Crowley WF. *N Engl J Med* 1991; 324:93-103.
11. De Cremoux P. *A Meyler's side effects of drugs*, 12^a ed, dir por MNG Dukes. Amsterdam: Elsevier, 1992:1022-50.
12. Topinka J, Andrae U, Schwarz LR, Wolff T. *Carcinogenesis* 1993; 14:423-7.
13. Martelli A, Ghia M, Mattioli F, Mereto E, Andrae U. *XXVII Congresso Nazionale di Farmacologia*. Torí, 1994.
14. Anónimo. *CSM Current Problems* 1995; 21:1.
15. Watanabe S, Yamasaki S, Tanae A, Hibi I, Ad hoc Committee on Androcur Users, Honna T. *Lancet* 1994; 344:1567-8.
16. Tuffs A. *Lancet* 1994; 344:603.
17. Anónimo. *Scrip* 1994; 1976:27.

Hipersensibilidad por orgoteína

La orgoteína es una proteína hidrosoluble que contiene cobre y zinc y está dotada de actividad enzimática de superóxido-dismutasa. Esta última constituiría un sistema de defensa frente a los radicales oxidantes de tipo superóxido.

En España está comercializada desde 1983 y hay dos especialidades. Orgotein® está autorizada por

vía intraarticular para el tratamiento de la artrosis en fase activa y la artritis reumatoide si es necesario un tratamiento local adicional, en infiltración local para el tratamiento de tendinitis, tenosinovitis, periartritis y bursitis por vía intramural en el tratamiento de la cistitis postradiación y la cistitis intersticial y por inyección intrafocal en la enfermedad de Peyronie. Peroxinorm® está autorizada por vía intramuscu-

lar para el tratamiento de la artritis reumatoide y de la cistitis y proctitis postradiación; el resto de indicaciones y vías de administración son las mismas que las de Orgotein®.

A mediados de 1994 las autoridades sanitarias alemanas comunicaron la decisión de retirar la orgoteína del mercado debido a que las notificaciones recibidas sugerían una incidencia inaceptablemente elevada de reacciones de hipersensibilidad graves o mortales (*shock anafilático* o colapso).

En España se han reunido 10 notificaciones de efectos indeseables de la orgoteína. Todas son

reacciones de hipersensibilidad, de las cuales tres se consideraron graves (*shock anafilático*), tres moderadas (un edema de laringe y lengua con prurito y erupción, un episodio de artritis y un episodio de fiebre con prurito y erupción) y el resto de carácter leve (urticaria y erupciones).

En 1994 la orgoteína también estaba comercializada en Alemania, Austria, Italia y Portugal. El año pasado las autoridades sanitarias de Austria e Italia también decidieron retirar la orgoteína del mercado. En España la seguridad de la orgoteína será tratada en la próxima reunión de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia.

Especialidades farmacéuticas que contienen orgoteína: Orgotein® (inyectables con 4 o 5 mg) y Peroxinorm® (inyectables con 4 u 8 mg).

Suspensión de la comercialización de gangliósidos, bendazac y droxicam

En los dos últimos años el Ministerio de Sanidad y Consumo ha retirado tres 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 que tuvieran eficacia clínica demostrada en las indicaciones para que se utilizaban, se asociaban a un riesgo de síndrome de Guillain-Barré y otras polirradiculoneuropatías (véanse *Butll Groc* 1990; 3:12 y 1992;5:3).

El 30 de enero de 1994 se retiró el bendazac, un antiinflamatorio no esteroide utilizado por vía oral

en la prevención y el tratamiento de las cataratas. Además de no haberse demostrado su eficacia en esta indicación, producía hepatotoxicidad (véanse *Butll Groc* 1991;4:5-6; 1992;5:1-2 y 1993;6:4).

Desde el 15 de febrero de este año está 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 a hepatotoxicidad con una frecuencia superior a la de otros antiinflamatorios, incluido el piroxicam (véanse *Butll Groc* 1992;5:3 y 1993;6:9-11).

Especialidades retiradas: gangliósidos: Nevrotal® y Nevrotal Forte®
bendazac: Bendalina®
droxicam: Drogelon®, Ferpan®, Ombolan® y Pareston®

ISSN 0214-1930

© Institut Català de Farmacología. CSU Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron 119-129, 08035-Barcelona. El Institut Català de Farmacología 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, 2.000 ptas; extranjero 16 \$.

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

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, comuniqueu-ho a l'Institut Català de Farmacología.