
Estudio de Utilización de Medicamentos

Según la OMS los estudios de utilización de medicamentos (EUM) son los que tienen como objetivo de análisis: «la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes».

Aunque esta definición es muy amplia, habitualmente no se incluyen como estudios de utilización de medicamentos los trabajos centrados específicamente en los efectos indeseables (farmacovigilancia) ni los estudios controlados sobre eficacia (ensayos clínicos).

1. OBJETIVOS DE LOS EUM

Aunque el objetivo último de los EUM es conseguir una práctica terapéutica óptima, se pueden definir varios objetivos intermedios: (1) descripción de la utilización de medicamentos (UM); (2) valoración cualitativa de los datos obtenidos para identificar posibles problemas; (3) intervención sobre los problemas identificados.

La valoración cualitativa trata de identificar problemas que en caso de ser modificados nos pueden mejorar los beneficios terapéuticos obtenidos o bien disminuir los efectos indeseables producidos o los costes del tratamiento. En general puede pretender (ver tabla 1):

- detectar la utilización de medicamentos inadecuados en sí mismos: valorando la calidad de los medicamentos en función de su composición y de la información disponible sobre eficacia y relación beneficio/riesgo de los distintos principios activos.
- detectar la utilización insuficiente del tratamiento farmacológico en una determinada enfermedad o indicación.
- detectar la utilización excesiva del tratamiento farmacológico en una determinada enfermedad o indicación.
- detectar una utilización excesiva o insuficiente de ciertos medicamentos en comparación con sus alternativas y en función de la relación beneficio/riesgo y beneficio/coste.
- detectar una utilización inadecuada de los medicamentos elegidos, respecto al esquema terapéutico (dosis, cumplimiento, etc).

Dres. J.M. Arnau, A. Vallano

Servicio de Farmacología Clínica.
Departamento de Farmacología y Terapéutica.
CS Vall d'Hebron. Universidad Autónoma.
Barcelona

Para efectuar un análisis cualitativo de los EUM se comparan las características de la UM observada con un «patrón de referencia» considerado óptimo («standard»). Los «indicadores» son los parámetros que miden las diferencias entre la UM observada y el «patrón de referencia». Los patrones de referencia e indicadores se suelen basar en las evidencias publicadas en la literatura médica y pueden consistir en recomendaciones («guidelines») publicadas o ser de elaboración propia.

2. PROPUESTA DE CLASIFICACION DE LOS EUM

Los estudios de utilización de medicamentos los pueden diseñar, organizar y realizar los propios prescriptores, en ocasiones como un «control de calidad interno», o bien profesional sanitarios sin una relación directa con la prescripción, en ocasiones como un «control de calidad externo».

- (1) estudios de consumo: describen qué medicamentos se utilizan y en qué cantidades.
- (2) estudios prescripción-indicación: describen las indicaciones en las que se utiliza un determinado fármaco o grupo de fármacos.
- (3) estudios indicación-prescripción: describen los fármacos utilizados en una determinada indicación o grupo de indicaciones.
- (4) estudios sobre el esquema terapéutico: describen las características de la utilización práctica de los medicamentos (dosis, monitorización de los niveles plasmáticos, duración del tratamiento, cumplimiento, etc).

Tabla 1.- Objetivos para el análisis de la calidad de la utilización de los medicamentos mediante EUM.

Objetivo-pregunta	Tipo de estudio #
¿es relevante la utilización de vasodilatadores cerebrales?	(1) estudios de consumo: describen qué medicamentos se utilizan y en qué cantidades
¿es relevante la utilización de dipiridamol, triflusal y ticlopidina comparada con la del ácido acetilsalicílico (considerado como antiagregante de elección)?	
¿es relevante la utilización de antiasmáticos por vía oral comparada con la utilización de antiasmáticos por vía inhalatoria (considerados como de elección)?	
¿en la población tratada con hormona de crecimiento la indicación ha sido correcta?	(2) estudios prescripción-indicación: describen en qué indicaciones se utiliza un determinado fármaco o grupo de fármacos
¿la población tratada con benzodiazepinas debería estarlo?	
¿la prescripción de sumatriptan se ciñe a las indicaciones autorizadas?	(3) estudios indicación-prescripción: describen qué fármacos se utilizan en una indicación o grupo de indicaciones
¿se realiza prevención del AVCi del IAM en la población que lo requiere?	
¿en los pacientes con infección respiratoria superior, cuáles son tratados con antibióticos?	
¿la indicación ha sido correcta?	
¿en los pacientes con HTA hasta que punto la patología asociada condiciona la elección inicial del fármaco antihipertensivo?	(4) estudios sobre el esquema terapéutico: describen ciertas características de la utilización de los medicamentos (dosis, intervalo de dosificación, duración del tr., cumplimiento)
¿las pautas de dosificación de digoxina prescritas son las óptimas?	
¿la formación via MIR se asocia con una mejor utilización de los medicamentos?	(5) estudios sobre los factores condicionantes de los hábitos de prescripción: describen características de los prescriptores, dispensadores o pacientes, o de otros elementos relacionados con los medicamentos y su relación con los hábitos de utilización de los mismos
¿es frecuente el fracaso terapéutico en el caso de infección urinaria; cuáles son los posibles predictores?	(6) estudios sobre las consecuencias prácticas del uso de los medicamentos: describen la eficacia, efectos indeseables o costes del uso de medicamentos, observados y medidos en la práctica cotidiana
<p># Debe señalarse que, con frecuencia, un estudio concreto puede describir diversos de los elementos comentados. Habitualmente, los estudios de los apartados (5) y (6) utilizan también la descripción de elementos de los cuatro primeros grupos.</p> <p>HTA= hipertensión arterial AVC= accidente vascular cerebral IAM= infarto de miocardio</p>	

- (5) estudios de los factores que condicionan los hábitos de utilización (prescripción, dispensación, automedicación, etc): describen características de los prescriptores, de los dispensadores, de los pacientes o de otros elementos relacionados con los medicamentos y su relación con los hábitos de utilización de los mismos.
- (6) estudios de las consecuencias prácticas de la utilización de los medicamentos: describen beneficios, efectos indeseables o costes reales del tratamiento farmacológico; así mismo pueden describir su relación con las características de la utilización de los medicamentos.
- (7) estudios de intervención: describen las características de la utilización de medicamentos en relación con un programa de intervención concreto sobre el uso de los mismos.
- Debe señalarse que, con frecuencia, un estudio concreto puede describir varios de los elementos citados. Habitualmente, los estudios de tipo (5), (6) y (7) utilizan también la descripción de elementos de los cuatro primeros grupos

3. ESTUDIOS DE CONSUMO Y ANALISIS CUANTITATIVO

La presentación de los datos obtenidos en los estudios de utilización de medicamentos requiere para garantizar la calidad y la comparabilidad de los mismos: a) una clasificación adecuada de los medicamentos o las especialidades farmacéuticas y; b) unos parámetros de medida cuantitativos adecuados.

3.1. Sistema de clasificación de medicamentos

Es necesaria una clasificación uniforme de las especialidades farmacéuticas, aplicable en todos los países y estable en el tiempo, para sistematizar y comparar los datos obtenidos en los estudios de utilización de medicamentos. Aunque existen distintas clasificaciones de medicamentos, la OMS recomienda aplicar la Clasificación Anatómico-Terapéutica (Anatomical Therapeutic Chemical Classification, ATC). En este sistema los medicamentos son divididos en 14 grupos anatómicos principales (primer nivel de clasificación), según el sistema u órgano sobre el que actúan. A su vez, estos grupos se subdividen en subgrupos terapéuticos (segundo y tercer nivel). El sistema de clasificación ATC ha sido modificado mediante la adición del subgrupo químico-terapéutico (cuarto nivel) y la entidad química (quinto nivel), lo que permite realizar estudios de utilización de medicamentos más detallados. A continuación exponemos como ejemplo de la clasificación la codificación de la amoxicilina:

- J Antiinfecciosos vía general (primer nivel)
- J01 Antibióticos sistémicos (segundo nivel)
- J01C Penicilinas con efecto incrementado sobre bacilos gram negativos (tercer nivel)
- J01CA Ampicilina y antibióticos similares (cuarto nivel)
- J01CA04 Amoxicilina (quinto nivel)

Aunque con este sistema resulta sencillo clasificar la mayor parte de los medicamentos, presenta algunas limitaciones. Así, un medicamento con distintas indicaciones sólo puede estar incluido en un grupo o subgrupo con un único código. Otra limitación relevante es que para los medicamentos que son combinaciones de varios principios activos a dosis fijas la clasificación es, con frecuencia, compleja; puede ser difícil decidir cuál es el principio activo que define los niveles superiores de la clasificación. No existe, sin embargo ningún sistema de clasificación ideal que permita obviar todos estos problemas.

3.2. Parámetros de medida cuantitativos

En los estudios de consumo los parámetros de medida pueden ser las cantidades dispensadas, tales como el número de envases, unidades de dosificación (tableta, gotas, etc), unidades de peso de sustancia activa (mg, g, etc), número de prescripciones o los costes de los medicamentos. No obstante, con estos parámetros puede ser difícil hacer comparaciones adecuadas porque pueden variar según el medicamento considerado (e incluso para un mismo medicamento a lo largo del tiempo) y porque pueden variar notablemente de un país a otro. Para obviar este problema, la OMS propuso una unidad técnica internacional de medida de consumo de medicamentos denominada Dosis Diaria Definida (DDD), que es independiente de las variaciones en el precio y en el contenido ponderal de las especialidades farmacéuticas del medicamento. La DDD es la dosis diaria media cuando se usa un fármaco en su indicación principal. Se establece de forma arbitraria según las recomendaciones de las publicaciones científicas, del laboratorio fabricante y según la experiencia acumulada, pero no corresponde necesariamente con la dosis utilizada por los pacientes. En general la DDD se expresa en forma de peso de sustancia activa, se refiere a la dosis de mantenimiento en adultos y suele corresponder a la dosis de tratamiento (no la utilizada en prevención). Normalmente las DDD son iguales para las distintas vías de administración pero para los fármacos administrados en dosis claramente distintas según la vía de administración se establecen distintas DDD, una para cada vía. En general, el número de DDD consumidas en un área geográfica se expresa por 1.000 habitantes y por día. Este parámetro puede proporcionar una estimación del número de pacientes tratados diariamente con un determinado fármaco (siempre que se trate

Tabla 2.- Cálculo del consumo en DDD.

CONSUMO EN ATENCION PRIMARIA	
n° de DDD =	$\frac{\text{medicamento total consumido durante 1 año (mg)}}{\text{DDD del medicamento (mg)}}$
n° DDD por 1.000 habitantes/día = n° de DDD x (n DHD)	$\frac{1.000}{t \text{ (días)} \times n^{\circ} \text{ de habitantes}}$
Ejemplo: el consumo de diazepam durante un año ha sido de 10.000.000 de envases de 10 comprimidos de 10 mg y de 5.000.000 envases de 20 comprimidos de 5 mg. La población estudiada es de 20 millones. La DDD del diazepam es de 10 mg.	
n° de DDD =	$\frac{1 \times 10.000.000 \times 10 \times 10 + 5.000.000 \times 20 \times 5}{10}$
n° de DDD =	$\frac{1.500.000.000}{10} = 150.000.000 \text{ DDD en un año}$
n° DHD = 150.000.000 x	$\frac{1.000}{365 \text{ días} \times 20.000.000 \text{ habitantes}}$
n° DHD =	$20,5 \text{ DDD}/1.000 \text{ hab/día}$
CONSUMO EN HOSPITALES	
n° DDD/100 camas-día =	$\frac{\text{consumo de un medicamento durante un período de tiempo «y» (mg)}}{\text{DDD (mg)} \times n^{\circ} \text{ días del período «y»} \times n^{\circ} \text{ de camas} \times \% \text{ medio de ocupación}}$

de tratamientos crónicos). En la tabla 2 se muestra como se calcula el consumo en DDD. La DDD permite realizar estudios comparativos de consumo en distintas zonas geográficas y dentro de una misma zona en distintos períodos de tiempo. Sin embargo, la DDD también presenta algunas limitaciones. Así por ejemplo, su valor como aproximación a la exposición de una población a medicamentos se ve limitada ya que no equivale a la dosis diaria prescrita y, además, no todos los fármacos prescritos o dispensados se consumen. Por otro lado, no refleja las indicaciones por las que se utilizan los medicamentos y, además, un mismo fármaco puede tener dosis diferentes para distintas indicaciones. Otra unidad de medida es la dosis diaria prescrita (DDP) que es la dosis media prescrita de un fármaco determinado en su principal indicación. Aunque para algunos fármacos (p. ej. Los antidiabéticos) no existe gran disparidad en los resultados según se utilice como unidad de medida la DDD o la DDP, para la mayoría de los grupos

farmacológicos (p. ej. los analgésicos) pueden existir diferencias importantes. En comparación con la DDD, la DDP permite una mejor estimación de la proporción de la población tratada; sin embargo, no es uniforme porque puede variar en las distintas zonas geográficas y dentro de una misma zona geográfica a lo largo del tiempo y por tanto, puede perder utilidad en los estudios comparativos. Su mayor inconveniente comparado con la DDD (ver tabla 2) es que la información sobre la dosis que se ha prescrito realmente a cada paciente es muy difícil de conseguir y requiere un diseño complejo que además suele tener unos costes elevados.

4. ANALISIS DE LA CALIDAD DE LA UTILIZACION DE MEDICAMENTOS

Los análisis cualitativos pueden pretender identificar distintos tipos de problemas (véase el apartado de objetivos) y pueden utilizar tres tipos de aproximación:

(1) valorar la calidad de los medicamentos utilizados en función de su composición: según sea la composición y la información disponible sobre eficacia y relación beneficio riesgo en indicaciones concretas se le da a cada medicamento un índice de calidad. En este campo se dispone de una literatura escasa: los parámetros de medida de la calidad más utilizados son el número de principios activos que contiene el medicamento, la inclusión del medicamento en determinadas listas restringidas («lista de medicamentos esenciales de la OMS», formularios nacionales) y el «valor intrínseco» del medicamento.

(2) valorar la calidad en el nivel de exposición al tratamiento farmacológico en una determinada indicación o grupo de indicaciones (frecuencia con la que el problema se trata con medicamentos): comparar el índice de exposición observado con un patrón de referencia considerado óptimo, identificado a partir de la literatura o de elaboración propia.

(3) valorar la calidad de la utilización de distintos fármacos disponibles que son eficaces en una misma indicación o grupo de indicaciones: comparar la frecuencia de utilización de los distintos fármacos con un patrón de referencia considerado óptimo, identificado a partir de la literatura o de elaboración propia. El patrón de referencia suele consistir en la jerarquización del uso (clasificación ordinal u orden preferencial de uso: p. ej. fármaco de primera línea o de elección vs fármacos de segunda línea) de las distintas alternativas en base a determinados criterios como su eficacia, su relación beneficio/riesgo y su relación beneficio/coste. Este análisis puede aplicarse si se identifican las indicaciones por las que se prescribe un determinado fármaco pero también si se identifican los fármacos prescritos en pacientes con una indicación determinada.

(4) valorar la calidad de la utilización práctica de los medicamentos elegidos: comparar la vía de administra-

ción, dosis, intervalo de dosificación, monitorización de los niveles plasmáticos, duración del tratamiento, ries-

Tabla 3.- Patrones de referencia utilizados y problemas identificados en distintos EUM realizados a nivel hospitalario (I)

	Tipo de EUM	
	Consumo de fármacos	Prescripción-Indicación
Fármacos estudiados	Antibióticos de reserva	Albumina
Característica principal de los fármacos	Uso restringido	Elevado coste
Indicación	-	-
Objetivo	Identificar una posible sobreutilización	Identificar una posible sobreutilización
Origen de los datos	Unidades dispensadas (Servicio de Farmacia)	Prescripción médica (Historia clínica)
Patrón de referencia	Política de antibióticos del centro	Conferencia de consenso sobre las indicaciones de la albumina
Problemas identificados	- Aumento del consumo de cefalosporinas de 2ª y 3ª generación - Disminución del consumo de los antibióticos de uso libre	- Indicaciones inadecuadas - Excesiva duración de uso - Gasto excesivo como consecuencia del uso inadecuado
Fármacos estudiados	Anticoagulantes (Heparinas)	Analgésicos
Característica principal de los fármacos	Uso en una indicación específica	Uso en una indicación específica
Indicación	Prevención de la enfermedad tromboembólica	Analgesia postoperatoria
Objetivo	Identificar una posible infrutilización de las medidas de prevención	Impacto del protocolo de tratamiento del dolor postoperatorio
Origen de los datos	Pacientes quirúrgicos y pacientes médicos (Historia clínica)	Pacientes quirúrgicos (Historia clínica)
Patrón de referencia	Conferencia de consenso	Protocolo del centro
Problemas identificados	- Infrutilización de las heparinas y otras medidas de prevención - Infrutilización de las dosis preoperatorias de heparina	- Cumplimiento en la elección de los analgésicos - Incumplimiento de las pautas de analgesia (excesivas pautas "a demanda" e infradosificación)

go de interacciones, cumplimiento, costes y resultados clínicos con un patrón de referencia considerado óptimo, identificado a partir de la literatura o de elaboración propia.

En la tabla 3 se muestran los patrones de referencia utilizados y los problemas identificados en distintos EUM realizados a nivel hospitalario.

5. RECOGIDA DE DATOS

En los estudios de consumo, la fuente básica que proporciona la información principal del estudio suele ser la prescripción. Sin embargo, en otros tipos de EUM la información básica se obtiene a partir de la historia clínica o registros especiales sobre la prescripción de fármacos (por ejemplo, el de medicamentos administrados crónicamente). En algunos estudios es imprescindible obtener la información básica a partir de una entrevista con el paciente, el médico responsable u otros profesionales sanitarios relacionados con el uso de los medicamentos analizados. Finalmente, en los estudios que evalúan las consecuencias prácticas de la utilización de medicamentos es necesario, con frecuencia, una valoración clínica directa del paciente.

6. PERSPECTIVA

Los recursos que una sociedad puede destinar a sanidad en general, o a los medicamentos en particular, no son ilimitados.

Este hecho obliga a valorar el gasto que generan las

distintas estrategias sanitarias, incluyendo los medicamentos, como una variable importante.

En nuestro medio, durante los últimos años el aumento del gasto en medicamentos ha sido motivo de preocupación. Sin embargo, para valorar este dato debemos situarlo en el contexto más global del gasto sanitario y disponer de una información detallada de las características de la utilización de medicamentos que generan dicho gasto.

A pesar de que la preocupación económica es lógica, la necesidad de los EUM no depende del gasto generado por la utilización de los medicamentos (UM) sino más bien del planteamiento de cuáles son las necesidades sanitarias de la población y de que estrategias farmacológicas dispemos para darles una respuesta.

La pregunta adecuada es si la terapéutica farmacológica (que genera un gasto) es o no óptima y valorar si se puede mejorar la utilización de los medicamentos a partir de las evidencias científicas (y de otro tipo) de las que se dispone. Para ello es necesario disponer de una información descriptiva suficiente de la realidad y es fundamental hacer una valoración cualitativa para priorizar áreas de intervención en función (o no) del gasto.

Finalmente se deben tener en cuenta otros factores muy importantes que hacen necesario el desarrollo de actividades en el campo de los EUM: la constante comercialización de nuevos fármacos, la también constante aportación de nuevos conocimientos sobre terapéutica a partir de ensayos clínicos y la creciente demanda de una asistencia de calidad (que incluye el tratamiento farmacológico) desde múltiples ámbitos.

Bibliografía

- 1- WHO Technical Report Series No 446. Clinical Pharmacology: scope, organization, training. Geneva, WHO, 1970.
- 2- Comité de Expertos de la OMS: la selección de medicamentos esenciales. Serie de Informes Técnicos 615. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1977.
- 3- Laporte JR, Porta M, Capellà D. Drug utilization studies: a tool for determining the effectiveness of drug use. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16:301-4.
- 4- Laporte JR, Tognoni G, eds. Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona, Salvat, 1983.
- 5- Arnau JM. Estudios de utilización de medicamentos y política de formularios hospitalarios y extrahospitalarios. *Rev Farmacol Clin Exp* 1985;2(2):91-94.
- 6- WHO Working Group on Clinical Pharmacology in Europe: Bircher E, Bogaert M, Dukes MNG, Eichelbaum M, Gram LF, Hüller H, Orme M, Sjöqvist F, Tognoni G. Clinical pharmacology in Europe: an indispensable part of the health service. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;33:535-539.
- 7- Arnau JM, Laporte JR, Aragón C, Colomé E, Costa J, Martínez M, Rodríguez C, Vidal X. In-hospital drug utilization studies. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36(suppl):254.
- 8- WHO Working Group on Clinical Pharmacology in Europe: Dukes G, Lunde PKM, Melander A, Orme M, Sjöqvist F, Tognoni G, Wesseling H. Clinical pharmacology and primary health care in Europe: a gap to bridge. *Europ J Clin Pharmacol* 1990; 38:315-318.
- 9- Arnau JM, Vallano A, Artigas R, y cols. La investigación sobre la utilización de medicamentos en atención primaria en revistas nacionales. *Atención Primaria* 1991;8:932-6.
- 10- Arnau JM. Medidas de contención del gasto farmacéutico e indicadores de calidad en el uso de los medicamentos: ¿prescribir menos o prescribir mejor?. *Atención Primaria* 1994;13:155-158.



TROGLITAZONA *retiro del mercado*

Troglitazona

La troglitazona pertenece al grupo de las tiazolidindionas, que fueron estudiadas inicialmente en Japón¹ y mostraron reducir la resistencia a la insulina en roedores y en pacientes con diabetes tipo 2. Se combinan con un receptor intracelular [el receptor- γ proliferador y activador de peroxisoma (PPAR- γ)] y el complejo que se forma se une a sitios nucleares regulando la expresión de varios genes en el músculo y el tejido adiposo².

Las tiazolidindionas mejoran la acción de la insulina en estos tejidos posiblemente por aumento de la utilización de glucosa como consecuencia de la expresión de proteínas específicas^{3,4}.

Situación en el Mundo

En enero de 1997, Warner-Lambert /Parke Davis introdujeron la troglitazona (Rezulin®) en el mercado de EEUU para tratar los diabéticos tipo 2 mal controlados. Muy pronto después de la aprobación, la troglitazona recibió una ampliación de sus indicaciones: tratamiento inicial de cualquier diabético tipo 2 ya sea sólo o con una sulfonilurea. A fines del mismo año, Warner-Lambert alertó a los médicos acerca de la posible hepatotoxicidad del medicamento y los urgió a monitorear la función hepática antes de iniciar el tratamiento, una vez por mes durante los primeros 6 meses y luego en forma periódica. Parke Davis estimó que alrededor del 2% de los pacientes necesitarían suspender el tratamiento por aumento de las enzimas hepáticas⁵.

En Inglaterra, la troglitazona fue retirada voluntariamente del mercado por Glaxo-Wellcome en diciembre de 1997, debido a informes de reacciones hepáticas serias, pero permaneció disponible en Japón y EEUU, con recomendación de monitorear la función hepática en forma regular.⁶

En julio de 1998, el fabricante de troglitazona en EEUU extremó los requerimientos de exámenes para el control de enzimas hepáticas con el objetivo de reducir el riesgo de daño hepático severo (incluyendo insuficiencia hepática que conduzca al trasplante o a la muerte) que se ha asociado con el uso de esta droga.⁷

No debía emplearse troglitazona en aquellos pacientes con niveles mayores de 1,5 veces el límite superior normal

de alanino aminotransferasa (ALT), enzima marcadora de lesión hepática, al comienzo de la terapia.

Las concentraciones de la ALT debía medirse al comienzo del tratamiento y luego mensualmente los primeros 8 meses y cada dos meses hasta completar el primer año.

Aquellos pacientes que desarrollaran niveles moderadamente elevados de alanino aminotransferasa (ALT) al comienzo de la terapia (mayores de 1,5 a 2 veces el límite superior normal) debían ser reexaminados semanalmente y cuando llegaran a 3 veces del valor normal debía suspenderse el tratamiento.

En los pacientes que no respondieran con 400 mg, debía incrementarse la dosis a 600 mg luego de un mes y aquellos que no respondieran a 600 mg durante un mes debían suspender el tratamiento⁸.

En marzo de 1999, la Agencia de Control de Medicamentos (MCA) de Inglaterra rechazó una solicitud del fabricante de troglitazona (Romozin®, Glaxo Wellcome) para reintroducir el producto con nuevos criterios de prescripción que incluían el monitoreo regular de la función hepática⁷.

El Comité de Seguridad de Medicamentos (CSM) no consideró que la troglitazona tuviera un perfil beneficio/riesgo favorable a pesar de adoptarse criterios de prescripción más estrictos.

Durante 1999, en EEUU, una nueva enmienda al prospecto y a las indicaciones se acompañó con una carta de Parke-Davis dirigida a los médicos, donde se especificaba