

## Información Farmacológica

Octubre 1980

En cumplimiento de la recomendación formulada por el Grupo de Trabajo de las Discusiones Técnicas de la XX Conferencia Sanitaria Panamericana (St. George's, Grenada, 25 de septiembre-5 de octubre de 1978), la Oficina Sanitaria Panamericana inició un programa de información sobre medicamentos con objeto de prestar apoyo a los organismos nacionales encargados del control de los mismos. El vehículo de difusión para este programa es esta nueva sección especializada que se publicará trimestralmente (enero, abril, julio y octubre de cada año) en el *Boletín de la OSP*. Con anterioridad aparecieron dos boletines farmacológicos de distribución limitada que, con los mismos objetivos, han sido preparados por la Unidad de Vigilancia Epidemiológica de la OPS. *Información Farmacológica* resume los antecedentes científicos y las decisiones oficiales que han llevado al retiro del mercado de determinados fármacos, o a la restricción de su uso en los países miembros. Se espera que esta información sea de utilidad a todos los sectores—oficiales y no oficiales—que de algún modo se relacionan con el uso de medicamentos, su seguridad y su eficacia. Las referencias bibliográficas—que no se reproducen por limitación de espacio—y las separatas de *Información Farmacológica*, pueden solicitarse a la siguiente dirección: Programa de Control de Medicamentos. Unidad de Vigilancia Epidemiológica, Organización Panamericana de la Salud, 525 Twenty-third St., N.W., Washington, D.C., 20037, EUA.

### Vigilancia farmacológica internacional

Por más de 10 años, la Organización Mundial de la Salud ha promovido la colaboración internacional en la vigilan-

cia de posibles reacciones adversas a los medicamentos. En febrero de 1968 se inició un proyecto piloto mediante el cual 10 países acordaron consolidar los informes enviados a sus respectivos centros nacionales y establecer una unidad de coordinación en Alexandria, Virginia, con fondos suministrados por el gobierno de Estados Unidos de América. El proyecto tuvo como objetivo principal "determinar, a la mayor brevedad posible, los efectos indeseables que puede producir un medicamento y que no se hayan detectado durante los ensayos clínicos". Se pensó que una población de dimensiones internacionales podría facilitar y acelerar la detección de reacciones graves pero relativamente raras.

---

#### En este número:

- VIGILANCIA FARMACOLOGICA INTERNACIONAL
  - TENALIDINA Y NEUTROPENIA
  - ANTICONCEPTIVOS A BASE DE ESTEROIDES
  - DECISIONES RECIENTES SOBRE FISCALIZACION
  - FISCALIZACION DE MEDICAMENTOS EN CHILE
-

Durante los primeros dos años, fase inicial de exploración, la unidad de coordinación uniformó la terminología pertinente e ideó sistemas automáticos de registro y recuperación de datos con lo cual fue posible establecer métodos y procedimientos bastante similares en los centros participantes. Esta contribución metodológica se consolidó más tarde, cuando el proyecto se transfirió a Ginebra, en 1970, donde fue administrado durante ocho años como proyecto interregional de la OMS. El programa creció continuamente durante ese lapso; el número de países participantes aumentó de 10 a 22; se incluyeron más de 140,000 informes en el acopio de datos de base y continuaron llegando unos 2,000 informes mensuales. Aunque la gran mayoría de esos informes provenía de países dotados de servicios de fiscalización de medicamentos muy perfeccionados, los países en desarrollo también demostraron gran interés en este plan.

El servicio prestado por la unidad de coordinación tenía principalmente carácter sistemático. Todos los centros participantes recibieron periódicamente catálogos de informes, en los que se prestó especial atención a los informes sobre malignidad, deformidades congénitas, reacciones nuevas para el sistema y medicamentos notificados con mayor frecuencia. La investigación de cualquier sospecha generada por los informes se dejó a criterio de los centros participantes, aunque la unidad de coordinación contribuyó al trabajo utilizando los datos de base para suministrar cualquier información secundaria solicitada, estableciendo programas estadísticos dentro de los datos de base para identificar la acumulación imprevista de

reacciones específicas y circulando los comentarios necesarios sobre reacciones específicas.

En una reunión de los centros participantes celebrada en 1978 en Upsala, Suecia, se identificaron varios problemas básicos:

1. En general, los sistemas de "vigilancia espontánea" (notificación individual de casos) dejan de notificar, en la forma debida, las reacciones insospechadas, puesto que los médicos no están atentos a la posibilidad de que el medicamento esté relacionado con el fenómeno observado. Es especialmente probable que pasen inadvertidas aquellas reacciones que se presenten como enfermedades comunes de ocurrencia espontánea o que se manifiesten solo después de un período prolongado de latencia.

2. Puede haber demoras antes de incorporar los informes a la base internacional de datos. Se calcula que el período promedio es de nueve meses y ello se debe, en gran parte, a que algunos de los centros nacionales participantes suministran la información a intervalos relativamente poco frecuentes.

3. Solo muy pocas veces se toman medidas a nivel nacional cuando se cree que hay una reacción previamente insospechada y que solo se manifiesta por medio de la base internacional de datos.

4. Los centros envían sus informes a intervalos muy variables. En parte, esto refleja las distintas tendencias existentes entre los médicos de diversos países en la presentación de informes a sus respectivos centros nacionales, pero el problema también radica en los diversos criterios adoptados por los centros nacionales para solicitar informes y enviarlos para que se incorporen a la base inter-

nacional de datos. De cualquier manera, si se carece de estadísticas integrales sobre el uso nacional de medicamentos en cada uno de los países participantes, no puede calcularse adecuadamente la incidencia de las reacciones notificadas.

Sin embargo, el sistema de notificación individual continúa sólidamente establecido por no existir, por el momento, ninguna alternativa viable. A nivel nacional, es ventajoso para los médicos el poder comunicar cualquier sospecha de toxicidad de un medicamento determinado a un servicio centralizado de vigilancia. Además, a diferencia de otros sistemas de vigilancia, este es flexible, de bajo costo y de cobertura integral.

Naturalmente, las imperfecciones del sistema no impiden que se produzca información convincente y valiosa. Por ejemplo, hasta ahora ningún país ha presentado informes que indiquen que las graves reacciones oculomucocutáneas atribuidas al practolol estén asociadas con otros medicamentos inhibidores de receptores beta-adrenérgicos. En el caso del practolol, el sistema ha demostrado que una vez que los médicos hayan dado la voz de alerta sobre una reacción grave, es posible confirmarla rápidamente. Empleada como es debido, la base internacional de datos continuará generando sospechas e hipótesis sobre diversos medicamentos y, sin duda, gran parte de ellas tendrá importantes repercusiones terapéuticas.

Como resultado de un acuerdo suscrito entre la OMS y el gobierno de Suecia, en el curso de 1978 la unidad operativa del sistema internacional se trasladó al Centro Colaborador establecido en el Departamento Sueco de Medicamentos. La OMS continuará teniendo a su cargo

la coordinación del programa y la admisión de nuevos centros. Además, en vista de lo acordado sobre el carácter confidencial de los datos, la OMS continuará siendo responsable por la publicación y divulgación de la información generada dentro del programa. Los centros, sin embargo, podrán ahora influir directamente en la administración del sistema. Se ha constituido formalmente un grupo consultivo rotatorio de representantes de los centros nacionales para reevaluar las funciones básicas del sistema y considerar si deben hacerse cambios sistemáticos en lo relativo al insumo y producto del mismo. Si más adelante, a partir de esta iniciativa, los centros participantes pueden idear un mecanismo para promover la investigación colaborativa sobre problemas de interés común y expresar preocupaciones sobre asuntos de actualidad, sin duda alguna, recibirán el respaldo de quienes se interesan por los medicamentos y su seguridad. (Fuente: Drug Information, OMS, PDT/DI/79.1.)

### Tenalidina y neutropenia

Ya se ha visto que los sistemas de notificación individual de casos no son muy seguros para detectar las reacciones poco comunes de medicamentos ampliamente usados. Es difícil asociar causa y efecto cuando las reacciones son muy tardías y totalmente inesperadas. En cambio, la neutropenia causada por medicamentos debería ser fácil de identificar puesto que se le reconoce, en todo el mundo, como una reacción idiosincrática a una amplia gama de medicamentos. Generalmente, ocurre poco

después de comenzar a usar el medicamento y, con frecuencia, es reversible y desaparece al suprimir el agente causal. Sin embargo, los médicos no siempre notifican los posibles casos de neutropenia causada por medicamentos y, por ende, la verdadera incidencia de tales reacciones a muchos compuestos continúa siendo motivo de controversia y especulación.

La historia comprobada de la tenalidina, un antihistamínico a base de piperidina usado en la clínica por primera vez en 1953 para tratar afecciones dermatológicas y alérgicas, es un ejemplo clásico del problema. El uso del medicamento se suprimió voluntariamente en Estados Unidos en 1958, después de haberse notificado cuatro casos graves de neutropenia, dos de los cuales fueron fatales, en pacientes tratados continuamente durante varios meses. En tres casos, no pudo determinarse la causa con precisión puesto que los pacientes habían estado expuestos a otros posibles agentes sensibilizantes. Sin embargo, en 1961, después de publicado otro informe convincente sobre el número de casos ocurridos, se suprimió el uso del medicamento en el Reino Unido.

En los 15 años siguientes, la tenalidina continuó usándose en muchos países, entre ellos Australia, Finlandia, Francia, los Países Bajos, la República Federal Alemana, Suecia y Suiza. Durante ese lapso, se le implicó en varios casos más de neutropenia publicados, y el sistema de vigilancia internacional de la OMS recibió varios informes análogos. No dejó de extrañar que todos estos incidentes se hubieran observado en países escandinavos.

Posteriormente, una encuesta realizada en Suecia entre 1973 y 1975 y solo

publicada recientemente, suministró una prueba irrefutable de que los casos previamente identificados no representaban más que una pequeña parte de la incidencia local de la reacción, por lo menos en el período inicial. Al buscar sistemáticamente casos de neutropenia (menos de  $1 \times 10^9$  neutrófilos/litro) en las fichas procesadas electrónicamente en los hospitales de la región de Estocolmo, se encontraron 135 casos en el lapso de esos tres años, en una población de menos de un millón y medio de habitantes. Se consideró que 45 de estos casos—de los cuales solo uno fue fatal—fueron causados por reacción a algún medicamento y nueve se atribuyeron a la tenalidina. Otros antihistamínicos provocaron un caso adicional.

Es posible que las reacciones neutropénicas inducidas por medicamentos sean especialmente frecuentes en Escandinavia, pero al confirmarse previas sospechas de que la tenalidina es el principal agente sensibilizante entre los antihistamínicos, se suprimió el medicamento, en un principio, en Noruega y Suecia, y luego lo retiraron voluntariamente en Australia, Finlandia, Francia y Holanda. En otros países, inclusive en España, la República Federal Alemana y Suiza, aún se usa por vía parenteral y se considera inocuo en el tratamiento de corta duración de casos urgentes.

Dado el hecho de que un tercio de los casos de neutropenia identificados en el estudio realizado en Estocolmo se atribuyó a medicamentos y que los sistemas de notificación individual no proporcionan por ahora un mecanismo que permita cotejar estos fenómenos, es necesario realizar nuevas investigaciones epidemiológicas sobre esta afección. Sin embargo, como ciertos factores genéti-

cos pueden predisponer al individuo a la neutropenia, es de esperar que su incidencia varíe según el lugar. Un proyecto internacional bien coordinado podría ayudar a solucionar este difícil problema. (Fuente: Drug Information, OMS, PDT/DI/79.1.)

### Anticonceptivos a base de esteroides. Inferencias de los experimentos prolongados sobre toxicidad

El grado de seguridad y la conveniencia de los anticonceptivos a base de esteroides han hecho que se acepten en muchos países a tal punto que, casi 20 años después de haberse introducido en Estados Unidos de América, por lo menos 80 millones de mujeres los usan en todo el mundo.

Sin embargo, el uso sistémico prolongado de esteroides potentes en dosis farmacológicamente activas por mujeres jóvenes, da origen a serios interrogantes sobre la inocuidad del medicamento, y el riesgo de tromboembolia se ha tratado previamente en diversas publicaciones. En último análisis, sin embargo, la inocuidad del medicamento podría juzgarse por cualquier influencia que pudiera observarse sobre la distribución y la incidencia de la enfermedad neoplásica, y siguen siendo importantes los datos al respecto provenientes de estudios epidemiológicos y de experimentos realizados con animales.

Una reciente evaluación integral de la distribución de frecuencias de las neoplasias entre usuarias de anticonceptivos a base de esteroides, en épocas pasadas y en la actualidad, contiene conclusiones bastante tranquilizadoras. Sin embargo, en los últimos 10 años se han suprimido

tres marcas comerciales de progestógeno para uso general y algunas otras se han descartado durante el período de desarrollo porque se comprobó que producen cáncer de mama en perras *beagles*. Ahora que se empieza a demostrar que otros progestógenos, inclusive la progesterona de origen natural, puede causar esta clase de lesiones al administrarse en dosis adecuadas, se empieza a reconsiderar la conveniencia de hacer ensayos con estos animales, como medida de seguridad.

Los cálculos de la incidencia de neoplasias de mama tanto benignas como malignas entre usuarias de anticonceptivos orales compuestos en Estados Unidos y en el Reino Unido dan al asunto una dimensión clínica. Las pruebas obtenidas en estudios de cohortes y de casos y testigos indican, en su mayoría, que el uso de estas preparaciones por un período mínimo de dos años puede proteger a la mujer contra lesiones benignas de mama, especialmente fibrocistomas y, hasta cierto punto, fibroadenomas. Este efecto parece atribuible a una acción progestogénica pero aún no se sabe si continúa después de suspender el tratamiento.

Se desconocen las consecuencias que pueden tener estos anticonceptivos en la incidencia del carcinoma de mama. Los resultados provisionales de dos de los tres estudios de cohortes realizados indican que el uso prolongado por mujeres menores de 35 años puede aumentar ligeramente el riesgo, mientras que una tendencia parecida ha surgido en uno de los cuatro estudios de casos y testigos solo entre mujeres que han usado los anticonceptivos por períodos de dos a cuatro años. Esto indica que un cáncer de mama que exista subclínica-

mente puede agravarse con los anticonceptivos orales, pero los datos no permiten llegar a una conclusión exacta y son inconsistentes con otros hallazgos que indican que los anticonceptivos orales no tienen ningún efecto adverso en la prognosis del cáncer de mama. Es posible que al mejorar las displasias benignas de mama, los anticonceptivos orales reduzcan a más largo plazo la incidencia de cáncer de mama.

En teoría, un modelo experimental con animales que tuviere un valor de predicción seguro podría acabar con las dudas existentes sobre una posible actividad carcinogénica de los esteroides sintéticos. En realidad, gran parte del trabajo realizado en el campo de la toxicología se concentra en este punto, pero los problemas de interpretación son inmensos. Los resultados de las primeras pruebas comparativas en gran escala hechas a largo plazo por orden del comité de Seguridad de Medicamentos del Reino Unido en 1966, se publicaron seis años más tarde. Se seleccionaron ratas y ratones para los experimentos y se examinaron separadamente y en combinación los componentes activos de todos los anticonceptivos vendidos en el país, en tres concentraciones diferentes que contenían de 200 a 400 veces la dosis recomendada de anticonceptivos para consumo humano. Se registraron aumentos proporcionales a las dosis en la incidencia de tumores de mama, incluidos carcinomas, así como de adenomas de la pituitaria, especialmente con los compuestos de estrógenos. Fue tranquilizador el hecho de que solo al administrar una dosis masiva durante gran parte de la vida se pudo observar un claro exceso de tumores. Sin embargo, se reconoció que los resultados permi-

tían evaluar el riesgo solo tentativamente porque, según la clase de animales empleados, puede haber variaciones en la reacción al anticonceptivo basadas en la diferencia de cepas.

Entretanto, se ha sugerido a la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos que use otras especies. En 1967, el reglamento en vigor en Estados Unidos decretó que los fabricantes sometieran todos los anticonceptivos de uso oral o parenteral, ya registrados o aún en proceso de desarrollo, a un estudio de siete años que se realizaría con perras *beagle* y a otro de 10 años con monas, usando concentraciones 25 y 50 veces más altas, respectivamente, que la anticonceptiva. Posteriormente, otros países adoptaron medidas idénticas.

Hasta entonces, no se conocía plenamente el metabolismo de los esteroides ni la sensibilidad de los órganos involucrados en ninguna de las dos especies, pero el caso de la perra era de interés empírico puesto que se había registrado un gran número de lesiones neoplásicas multifocales de mama en perras que recibieron etinerona (cloroetinilnoretisterona), un progestógeno experimental. A medida que se hicieron experimentos con otros compuestos, se observaron cambios similares, aunque menos espectaculares, después de administrar, por períodos prolongados, otros dos progestógenos en estudio y, para sorpresa general, también con tres compuestos ampliamente usados, a saber, acetato de clormadinona, acetato de medroxiprogesterona y acetato de megestrol. En algunos de estos estudios las lesiones inequívocamente malignas eran raras o inexistentes. Sin embargo, teniendo en cuenta que los casos de carcinoma de

mama fueron inevitables entre las múltiples usuarias de estos compuestos—sin considerar el aspecto etiológico—varios servicios de fiscalización y fabricantes optaron, aunque con una cierta ambivalencia, por retirarlos del mercado o restringir su venta. En general, se hicieron algunas concesiones en el caso del acetato de medroxiprogesterona que, por ser el único anticonceptivo inyectable, se consideró que tenía ventajas insustituibles para algunas mujeres.

Puesto que el proceso neoplásico se asoció principalmente con derivados de 17-acetoxiprogesterona mientras que los derivados de 19-nortestosterona, incluyendo diacetato de etinodiol, lines-trenol, noretisterona, noretinordrel y norgestrel, parecieron ser inactivos, se concluyó que parece haber una gran diferencia química entre las sustancias que tienen mayores o menores posibilidades intrínsecas de causar tumores. Esta capacidad diferencial aumentó el interés por el experimento, aunque no pudo comprobarse si los hallazgos reflejan alguna diferencia en el grado de toxicidad en mujeres.

Los críticos que dudan de la aplicabilidad de los hallazgos experimentales señalan las peculiares características del estro en la perra y de los mecanismos hormonales que controlan ese cambio. Posteriormente, se comprobó que la perra *beagle* difiere completamente de la mujer en su sensibilidad a progestógenos y estrógenos específicos y en la respuesta del metabolismo y de los órganos involucrados a estos compuestos. En realidad, varias sustancias que tienen potentes efectos progestogénicos en la mujer muestran actividad estrogénica en la perra. Entre las discrepancias más evidentes está la propiedad de los pro-

gestógenos (cuando no están en interacción con estrógenos) de producir hiperplasia quística en perras a tal punto que a los animales empleados en las pruebas toxicológicas se les practica una histerec-tomía para protegerlos contra la piómetra resultante. Además, los animales tienden a mostrar señales de hipercortisonismo; también se nota un aumento en la producción de cetosteroides y la posible inducción de diabetes mellitus.

Sin embargo, las diferencias en la estructura y la respuesta hormonal del tejido mamario son más pertinentes en este caso. Aunque la incidencia “espontánea” de cáncer de mama en mujeres y en perras es del mismo orden, los factores etiológicos pueden ser enteramente diferentes. En la perra los progestógenos provocan hiperplasia mamaria, mientras que en la mujer ese fenómeno depende sobre todo de la actividad estrogénica. Los progestógenos favorecen las displasias mamarias en la perra pero se afirma que en la mujer producen remisión de lesiones análogas. Además, las características histológicas de los nódulos benignos de la mama son sumamente distintas en las dos especies. Cuando se afirma que el tejido mamario normal de las perras viejas parece contener numerosos focos microscópicos latentes de neoplasia (que pueden ser activados por altas dosis de progestógenos), se implica que la perra es una especie poco representativa para las pruebas toxicológicas de esta naturaleza.

Además de estas observaciones, se han hallado pruebas de que la capacidad que aparentemente tiene el modelo experimental para distinguir entre progestógenos que causan o que no causan tumores puede ser un artefacto como consecuencia de la diferente respuesta

de cada especie a compuestos específicos. Mientras que en lo que se refiere a la reacción endometrial, la progesterona tiene casi el mismo efecto en ambas especies, la perra es 40 veces más sensible al acetato de clormadinona pero cuatro veces menos sensible al norgestrel, y mucho menos aún a la noretisterona.

Falta descubrir si al administrarse en dosis adecuadas, todos los progestógenos tienen la capacidad de causar neoplasia mamaria en las perras. Existen pruebas de que ese puede ser el caso. Muchos datos pertinentes están aún sin publicar y las autoridades fiscalizadoras los mantienen en carácter confidencial. Sin embargo, se afirma que la noretisterona puede causar cambios positivos cuando se suministra en altas dosis y recientemente se ha observado que algunos animales que recibieron inyecciones de progesterona en dosis de 125 mg/kg por semana durante cuatro años, sufrieron cambios relacionados con la dosis, incluidas lesiones malignas.

En general, compete a los servicios nacionales de fiscalización reservar los resultados de los estudios toxicológicos excepto en las circunstancias más excepcionales pero, de vez en cuando, es imposible evitar diferencias de opinión entre las autoridades de distintos países, lo que refleja una sana independencia de criterio. La validez del experimento realizado con perras no se ha aceptado en algunos países de Europa Oriental, donde el acetato de clormadinona es el anticonceptivo de uso común. De igual manera, la OMS, siguiendo la opinión de sus consultores, continúa estimulando el uso del acetato de medroxiprogesterona de acción prolongada en su Programa Especial de Investigaciones sobre Reproducción Humana. En la ac-

tualidad, en el Reino Unido se han expresado ciertas reservas sobre las repercusiones que pueden tener los datos obtenidos en los experimentos hechos con animales. El Comité de Seguridad de los Medicamentos ha anunciado que los estudios de carcinogenicidad positiva en la perra no indican que haya peligro para la mujer, y recomienda que el uso de este modelo experimental para probar el efecto a largo plazo de los progestógenos y de otros esteroides anticonceptivos no se considere como requisito indispensable para el registro. Aún se requerirán experimentos sobre la carcinogenicidad en dos especies y parece que el Comité está dispuesto a confiar en los datos obtenidos con pequeños animales de laboratorio de uso común aunque, naturalmente, tendrá muy en cuenta los resultados de los estudios que se están realizando con monos en Estados Unidos.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos, por otra parte, sostiene que los resultados de los estudios hechos con las perras no pueden ignorarse completamente, aunque la aplicabilidad de los hallazgos sea todavía incierta. Pone en duda el argumento de que los resultados positivos obtenidos con progestógenos sintéticos deban despreciarse porque la propia progesterona, en dosis excesivas, puede producir tumores de mama en las perras. Se hace hincapié en que este no es un ejemplo único de una hormona natural que ejerce un efecto carcinogénico, pues los estrógenos naturales o endógenos, cuando se encuentran en exceso o sin sus antagonistas, aumentan el riesgo de carcinoma endometrial en las mujeres. Tampoco acepta esa oficina que el valor del modelo experimental



esté comprometido si se comprueba que todos los progestógenos, administrados en dosis adecuadas, causan tumores; se mantiene firme en el principio de que la potencia del efecto carcinogénico tiene una aplicación definida en cualquier evaluación de riesgo y beneficio. Además considera insuficiente cualquier sugerencia de que los progestógenos no producen cáncer, basándose en la afirmación de que son valiosos en el tratamiento de algunos casos de cáncer de mama, pues los estrógenos, por ejemplo, que son ampliamente conocidos como agentes causales de esa clase de cáncer, también se usan en su tratamiento.

En último análisis, parece que la seguridad de los anticonceptivos orales va a juzgarse mediante la evaluación epidemiológica de los efectos derivados de su empleo. Debe darse seria consideración al apoyo y patrocinio de tales estudios en diversos lugares y circunstancias. (Fuente: Drug Information, OMS, PDT/DI/79.1.)

### Decisiones recientes sobre fiscalización

A continuación se suministran detalles sobre algunas decisiones tomadas recientemente en varios Estados Miembros de la OMS para suprimir o restringir el uso de medicamentos específicos, por razones de seguridad.

#### *Hexaclorofeno*

Este compuesto se ha incluido en una lista de ingredientes activos usados como conservadores que pueden contener ciertas impurezas, inclusive dioxina. Todos los lotes de compuestos de esta

lista deben declararse libres de contaminación mediante un método analítico apropiado.

#### *Terapia local con infección de corticosteroides*

La terapia local con inyección de corticosteroides se ha vuelto a evaluar recientemente en Nueva Zelanda. A continuación se resumen las indicaciones, contraindicaciones, peligros, y opciones de preparación y costo.

“Se ha demostrado que el uso de corticosteroides en inyección intra-articular y en combinación con anestesia local para infiltrar lesiones en tejidos blandos es de gran valor en el tratamiento de una amplia gama de afecciones. Sin embargo, estas sustancias pueden ocasionar peligros y deben emplearse cuidadosamente cuando se haya formulado un diagnóstico preciso y solo para fines bien definidos”.

Entre los peligros conocidos se incluyen infección, lesiones articulares, sinovitis cristalina, necrosis local, atrofia de la piel e hipercortisonismo. Esta forma de tratamiento está, pues, contraindicada “cuando el paciente padece de infección de la piel o cuando hay algún otro foco séptico que pueda ocasionar bacteremia. Las inyecciones intraarticulares no deben aplicarse en casos graves de inestabilidad de la articulación o de osteoporosis periarticular, ni cuando hay fracturas que se extienden hasta la articulación”.

#### *Piperazina*

Todos los medicamentos vendidos en Italia que contengan piperazina deben

llevar la siguiente advertencia: "Este producto puede causar reacciones neurotóxicas cuando se emplea en dosis más altas que las recomendadas o en pacientes con afecciones renales o con trastornos del sistema nervioso central".

A fin de evitar interacciones desagradables con los alimentos, se recomienda tomar el medicamento con el estómago vacío, limitar el tratamiento a períodos cortos específicos y repetirlo solo después de un intervalo prolongado.

#### *Antibióticos y colitis seudomembranosa*

El Comité Neozelandés de Reacciones Adversas de los Medicamentos recuerda a los médicos y odontólogos que la colitis pseudomembranosa es una complicación rara pero grave del tratamiento con antibióticos.

#### *Corticosteroides para aplicación tópica en el ojo*

En Irlanda se han notificado varios casos de daño ocular, inclusive de ulceración y perforación de la córnea, después del tratamiento por períodos prolongados con preparaciones a base de corticosteroides.

La Junta Consultiva Nacional de Medicamentos, por lo tanto, no recomienda que se hagan aplicaciones tópicas de corticosteroides por más de una semana, excepto en casos de tratamiento de afecciones oculares específicas bajo estricta supervisión de un oftalmólogo. (Fuente: Drug Information, OMS, PDT/DI/79.1.)

#### **Fiscalización de medicamentos en Chile**

A continuación se presenta un resumen de algunas de las medidas adoptadas en 1979 por el Ministerio de Salud de la República de Chile.

#### *Metapirileno*

Se prohíbe su uso en la formulación de los productos farmacéuticos por haberse comprobado resultados positivos de carcinogenicidad en ratas. (Resolución No. 1285, Santiago, 31 de agosto, 1979.)

#### *Cloranfenicol*

Etiquetas, anexos y prospectos de información médica deben señalar en forma claramente visible la siguiente frase: "ADVERTENCIA: Este medicamento no previene las complicaciones tardías de las faringoamigdalitis estreptocócicas: fiebre reumática y glomerulonefritis aguda". (Resolución No. 1085, Santiago, 26 de julio, 1979.)

#### *Rifampicina*

Los rótulos de productos con rifampicina o sus derivados deben llevar impresa la siguiente leyenda: "MEDICAMENTO ANTITUBERCULOSO. USESE SOLO POR PRESCRIPCION MEDICA". (Resolución No. 1299, Santiago, 10 de septiembre, 1979.)

*Antisépticos*

Los productos utilizables por vía oral o rectal clasificados como antisépticos faringoamigdalianos no indicados para afecciones de etiología estreptocócica deben señalar la siguiente leyenda: "ADVERTENCIA: Este medicamento puede aliviar los síntomas de la faringoamigdalitis estreptocócica pero no previene sus complicaciones". (Resolución No. 1464, Santiago, 9 de octubre, 1979.)

*Medroxiprogesterona*

Los productos que contengan medroxiprogesterona y se presentan en forma inyectable deben llevar la siguiente frase: "ADVERTENCIA: Despáchese solo con receta médica, y por una sola vez. La receta deberá quedar retenida". (Resolución No. 1465, Santiago, 9 de octubre, 1979.) (Fuente: República de Chile, Ministerio de Salud, Servicio Nacional de Salud, Química y Farmacia.)