

POLÍTICA SOBRE MEDICAMENTOS

Materias primas: se propone un marco de reglamentación (Comunidad Europea)

En vista de las recomendaciones de sus cuerpos asesores técnicos, la Comisión Europea ha publicado un documento conceptual que marca un cambio decisivo de la filosofía que establece que el fabricante de un producto farmacéutico acabado debe asumir plena responsabilidad de la calidad de sus ingredientes. En el documento se configura un marco para la adopción de un esquema de homologación, inspección y certificación de las materias primas.

En la actualidad, con excepción de los productos biológicos que no se consideran en el presente documento, el marco legislativo vigente en la Unión Europea no se aplica a la fabricación de materias primas. Aunque todavía debe elaborarse un inventario, se estima que en los países de la Unión hay unos 250 productores de sustancias farmacéuticas activas y alrededor de 400 lugares de fabricación. Hoy en día no se precisa autorización en la Comunidad para fabricar materias primas que, según la definición del documento mencionado, incluyen no solo sustancias activas sino también precursores, excipientes y materiales de envase, y en la mayoría de los Estados Miembros no existen esquemas de inspección obligatoria, ni siquiera la posibilidad de expedir certificados de buenas prácticas de manufactura (BPM). Más bien se exige que cada lote de materia prima se someta a pruebas de rutina, que deben definirse en la autorización de venta del producto acabado.

Las pruebas realizadas con muestras ya no se consideran suficientes para garantizar la calidad de los lotes de producción de materias primas. Se recalca que la falta de congruencia en las propiedades químicas o físicas de las materias primas o las impurezas y contaminantes no detectados con métodos de análisis habituales podrían afectar adversamente al producto acabado. Se ha llegado a la conclusión de que el control de las materias primas realizado exclusivamente al final del proceso de fabricación no es compatible con el principio general de garantía de la calidad. Según este principio, la calidad debe "incorporarse" al producto en *todas* las etapas de fabricación.

JULIO DE 1996

Política sobre medicamentos

Materias primas; remedios naturales.

Retiros del mercado

Sasafrás.

Enmiendas a la rotulación

Clorzoxazona; esparfloxacina; terfenadina; warfarina.

Reacciones adversas

Nitrofurantoina; ritalin.

Uso racional

Anticonceptivos orales compuestos; medicamentos de venta libre no autorizados; deficiencias en las pruebas de sensibilidad bacteriana; prohibición de pruebas de sensibilidad bacteriana.

Publicaciones

270 plantas medicinales iberoamericanas; Materiales de enseñanza sobre el suministro, prescripción y dispensación de medicamentos.

Se reconocen los costos adicionales y los requisitos administrativos que exigen la introducción del esquema propuesto. Sin embargo, cabe señalar que algunos Estados Miembros (en particular, Austria, Finlandia e Italia) han inspeccionado a los productores de materias primas durante años, que Francia y Alemania están desarrollando esa capacidad, y que otros Estados Miembros inspeccionan voluntariamente las instalaciones pertinentes cuando ello se exige para fines de exportación. Además, se señala que la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos de América trabaja actualmente en la formulación de normas para productos farmacéuticos a granel (ingredientes activos) y que ha expresado su preocupación por los lugares en el extranjero que fabrican a granel.

Los siguientes son algunos beneficios que podrían derivarse del esquema común propuesto.

- Se corregiría una grave deficiencia en la compilación de los Archivos Generales de Productos Farmacéuticos Europeos. En la actualidad, los fabricantes de ingredientes activos aportan datos relevantes, pero no es posible verificarlos ni inspeccionar las operaciones de fabricación en establecimientos no registrados.
- La promulgación de disposiciones legales para inspeccionar a las compañías que presenten datos a la Farmacopea Europea corregiría una deficiencia similar en el sistema de certificación de monografías de la Farmacopea.
- Se facilitaría la exportación de materias primas de los Estados Miembros, ya que a menudo se solicita a los fabricantes que presenten certificados de BPM, y se podría controlar mejor la calidad de las importaciones.
- Se reduciría el costoso e incómodo número de inspecciones extranjeras que se llevan a cabo en los Estados Miembros de la Unión, ya que el sistema propuesto aumentaría la confianza en los Archivos Generales de Productos Farmacéuticos Europeos y

en los procedimientos de certificación de la Farmacopea Europea, y mejoraría su uso.

Se propone que, en un principio, el marco se aplique exclusivamente con los ingredientes activos, aunque desde el inicio es preciso indicar la necesidad de ampliarlo para cubrir otros tipos de materias primas. En el desarrollo del marco cabe considerar los siguientes aspectos:

- un sistema mediante el cual los Estados Miembros concedan licencias de fabricación;
- el requisito de que los productores sigan las BPM;
- la adopción por la Comisión de las BPM de materias primas de la Comunidad, en consulta con los Estados Miembros;
- disposiciones para que las autoridades de supervisión inspeccionen regularmente a los productores a intervalos que se determinarán y para preparar informes después de cada inspección;
- disposiciones para otras inspecciones focalizadas, por ejemplo, cuando se presenta una nueva solicitud de autorización de venta;
- disposiciones para que las autoridades de supervisión hagan inspecciones en otros países y se alcancen acuerdos recíprocos entre la Comunidad y otros países;
- disposiciones para vincular los servicios de inspección con los Archivos Generales de Productos Farmacéuticos Europeos y el esquema de certificación de la Farmacopea Europea;
- la necesidad de referirse al programa de certificación de la OMS, cuando proceda;
- la necesidad de establecer y mantener una base de datos de fabricantes de ingredientes activos en la Comunidad y, a la larga, de todas las materias primas;
- si procede, disposiciones sobre el costo de las inspecciones que debe cobrarse a la industria, y

- el requisito de que los fabricantes que trabajen dentro de la Comunidad solo compren ingredientes activos fabricados en instalaciones de producción inspeccionadas y autorizadas.

Remedios naturales: requisitos para el registro (Suecia)

A partir de julio de 1996, los remedios naturales se considerarán productos medicinales. Para su producción y distribución al por mayor se requerirá autorización de la Agencia de Productos Médicos. Estos son productos que: contienen ingredientes activos constituidos por materia vegetal, animal o mineral natural, cultivos bacterianos, una sal o solución salina y no han sido tratados "excesivamente" con métodos químicos, biotecnológicos o de otra naturaleza; se destinan a la venta al público (no limitada a farmacias), y son adecuados para automedicación conforme a "la tradición nacional comprobada o a la tradición de países cercanos a Suecia relativa al uso de medicamentos".

Los productos homeopáticos y las preparaciones inyectables están sujetos a otros reglamentos y, por consiguiente, se excluyen de estos requisitos.

Las solicitudes serán evaluadas por la Agencia de Productos Médicos con respecto a la calidad, eficacia e inocuidad, mientras que las normas generales sobre las afirmaciones que pueden hacerse en anuncios y otras formas de información sobre el producto serán determinadas por la Junta Sueca de Políticas del Consumidor.

Se exigirá que los fabricantes demuestren a dicha Agencia que cumplen totalmente con las buenas prácticas de manufactura (BPM). Eso se constatará mediante una inspección de las instalaciones de fabricación y una revisión de la documentación, a fin de determinar si la solicitud ofrece suficientes datos químicos, microbiológicos y farmacéuticos para asegurarse de que el producto en cuestión pueda fabricarse de acuerdo con una norma de producción uniformemente estricta. Se exigirá que la preparación

de plantas secas, extractos y tinturas se ciña a las directrices vigentes.

La evaluación de la inocuidad consistirá principalmente en determinar si el uso tradicional del producto ha permitido confirmarla o no. Si no se dispone de esa información, la inocuidad deberá comprobarse presentando datos farmacológicos, toxicológicos y clínicos pertinentes, según sea necesario.

Solo se permite vender remedios naturales para tratar afecciones que pueden ser debidamente tratables con automedicación. Para establecer la eficacia de productos tradicionales bien documentados puede bastar con datos bibliográficos fidedignos. En otros casos, deberán obtenerse pruebas de eficacia de acuerdo con las directrices vigentes.

RETIROS DEL MERCADO

Sasafrás: propuesta para revocar la autorización de venta (Alemania)

Como parte de su programa de prevención de los riesgos asociados con los productos farmacéuticos, el Instituto Federal de Medicamentos y Dispositivos Médicos ha propuesto que se revoque la autorización de venta de los productos medicinales que contienen sasafrás y se cancele el registro de medicinas homeopáticas que contengan preparaciones de sasafrás de hasta D₃ de potencia.

Basándose en la documentación y los conocimientos existentes, este organismo estima que hay sospechas bien fundadas de que el sasafrás tiene efectos nocivos y, por tanto, no está justificado continuar la venta.

En varios estudios experimentales se ha demostrado que el safról, un extracto de sasafrás, es carcinogénico en los animales, y que este efecto afecta sobre todo al hígado y al pulmón. También se han obtenido pruebas de su genotoxicidad. Pese a no haber datos relacionados con humanos, cabe esperar que tenga potencial carcinogénico en el hombre.

El Comité Asesor del Instituto no ha detectado ningún riesgo en el uso de pre-

paraciones homeopáticas a diluciones mayores de D₄. El contenido de safrol de estas diluciones no excede lo aceptable en alimentos.

ENMIENDAS A LA ROTULACIÓN

Enmienda a la rotulación de la clorzoxazona (Estados Unidos de América)

Hace poco se enmendó la rotulación de los productos que contienen clorzoxazona [Paraflex® (250 mg) de McNeily, Parafon® Forte DSC (500 mg) y muchos productos genéricos] para hacer una advertencia más estricta sobre la hepatotoxicidad. El nuevo texto de dicha advertencia es el siguiente: *Se han notificado casos raros de toxicidad hepatocelular grave (incluso algunos mortales) en pacientes tratados con clorzoxazona. Se desconoce el mecanismo, pero parece ser idiosincrásico e imprevisible. Tampoco se conocen los factores que predisponen a los pacientes a este raro trastorno. Conviene indicar a los pacientes que informen al médico de los primeros signos o síntomas de hepatotoxicidad que observen, tales como fiebre, erupción cutánea, anorexia, náuseas, vómito, fatiga, dolor abdominal en el lado derecho, orina oscura o ictericia. Si se presenta alguno de estos signos o síntomas, hay que suspender inmediatamente el tratamiento con clorzoxazona y consultar al médico. Su administración también debe suspenderse si el paciente presenta anomalías de las enzimas hepáticas (por ejemplo, aspartato-aminotransferasa (ASAT), alanina-aminotransferasa (ALAT) o fosfatasa alcalina) o de la bilirrubina.*

El uso concomitante de alcohol u otros depresores del sistema nervioso central puede ejercer un efecto aditivo.

Esparfloxacina: revisión del prospecto por fotosensibilidad (Japón)

La Oficina de Asuntos Farmacéuticos ha recibido informes de 53 casos de foto-

sensibilidad asociada con el uso de esparfloxacina, a pesar de que dicho efecto figura en la lista de reacciones adversas del prospecto. La esparfloxacina es un antibiótico tipo quinolona.

La fotosensibilidad afectó a 37 hombres y 16 mujeres de 14 a 89 años de edad, más de la mitad de los cuales tenían entre 60 y 80 años. Los síntomas de fotosensibilidad aparecieron de 2 días a unos 3 meses después de iniciarse el tratamiento con esparfloxacina y variaron de leves a moderados. Ningún paciente tuvo manifestaciones graves. Casi la mitad de los pacientes se recuperaron sin recibir tratamiento alguno después de suspender la administración del medicamento. Los restantes se recuperaron tras recibir un antihistamínico, corticosteroides o ambos.

La fotosensibilidad es una reacción conocida a las quinolonas. El elevado número de informes sobre la esparfloxacina sugieren que la fotosensibilidad puede producirse con este fármaco más frecuentemente que con otras quinolonas. Como consecuencia, la Oficina de Asuntos Farmacéuticos ha decidido reforzar la información sobre el producto, incluyendo la siguiente declaración en las precauciones para el uso: *Pueden presentarse síntomas cutáneos, como sensibilidad y erupción; por tanto, a los pacientes que deban tratarse con este medicamento habrá que advertirles con antelación de que (1) eviten la exposición de la piel a la luz del sol tanto como sea posible y (2) dejen de tomar el medicamento si aparecen síntomas como erupción. Si se presentan esos síntomas, hay que suspender la administración del medicamento y tomar medidas apropiadas.*

Terfenadina: se enmiendan la rotulación y el prospecto para hacer una advertencia sobre síntomas cardiovasculares (Japón)

A pesar de las recientes enmiendas de la información sobre la terfenadina (Triludan®: Marion Merrell Dow), un antagonista de los receptores H₁ de la histamina, en las que se destacan los efectos cardíacos

adversos asociados con su uso, sobre todo cuando es simultáneo con la administración de antimicóticos que contienen imidazol o antibióticos macrólidos, la Oficina de Asuntos Farmacéuticos ha recibido 9 informes de esas reacciones. Tales efectos se produjeron en 3 hombres y en 6 mujeres de 42 a 79 años de edad, dos de los cuales tenían antecedentes de cardiopatía. La duración del tratamiento con terfenadina hasta el comienzo de los síntomas cardiovasculares (taquicardia ventricular, prolongación del segmento QT) varió de 4 días a unos 8 meses. Uno de los pacientes estaba recibiendo al mismo tiempo itraconazol, un antimicótico que está contraindicado. Seis de los 8 pacientes restantes tenían disfunción hepática o eran ancianos.

A raíz de estos hechos, la Oficina mencionada juzgó necesario incluir una advertencia en un recuadro (véase más adelante) de la rotulación de la terfenadina y reforzar la sección de Precauciones Generales de la información sobre el producto. También se ha pedido a los fabricantes que proporcionen información para asegurarse del uso apropiado de la terfenadina y de la medicación concomitante.

Advertencia. La terfenadina intacta y sus metabolitos tipo ácido carboxílico tienen actividad medicamentosa después de ser metabolizados en el hígado. Si se inhibe el metabolismo del compuesto por alguno de los factores que se mencionan a continuación (lo que trae como consecuencia un aumento de la concentración de la terfenadina intacta en la sangre), en casos raros pueden aparecer manifestaciones cardiovasculares adversas, como prolongación del segmento QT en el electrocardiograma y arritmias ventriculares (incluso torsade de pointes). En algunos países se han notificado paradas cardíacas (incluso casos mortales). No conviene administrar el medicamento a los pacientes que se especifican a continuación, y quienes lo reciban deben seleccionarse con cuidado: (1) pacientes tratados con itraconazol, miconazol o eritromicina; (2) pacientes con lesiones hepáticas graves; pacientes sus-

ceptibles a prolongación del segmento QT (por ejemplo, los que tienen hipopotasemia, hipomagnesemia o síndrome congénito del segmento QT alargado).

Si alguno de los pacientes tratados con terfenadina sufre un síncope, existe la posibilidad de que se hayan producido arritmias graves. Hay que suspender la administración del medicamento inmediatamente, tomar medidas apropiadas y hacer un electrocardiograma.

El prospecto debe leerse cuidadosamente antes de usar el medicamento.

Warfarina y salicilatos de aplicación tópica: se revisa el prospecto a causa de una interacción (Malasia)

La Autoridad de Control de Medicamentos ha decidido que en los prospectos de los productos que contengan warfarina y salicilato de metilo (solamente las preparaciones de aplicación tópica) se debe indicar que el uso concomitante de estos dos medicamentos puede potenciar el efecto anticoagulante de la warfarina.

Esta decisión se tomó después de que el Comité Asesor en Reacciones Medicamentosas Adversas recibiera informes de la interacción mencionada. También se han publicado informes que indican que los pacientes están expuestos a un mayor riesgo de hemorragia a causa de esta interacción.

REACCIONES ADVERSAS

La nitrofurantoína y el pulmón

La nitrofurantoína es un antibiótico que se emplea para tratar las infecciones urinarias y, especialmente, para la profilaxis prolongada en pacientes con infección recurrente. Desde noviembre de 1972, se han documentado reacciones respiratorias adversas casi en 98 de los 400 informes recibidos por el Comité Asesor en Reacciones Medicamentosas Adversas. Esas reacciones se clasifican como de comienzo temprano y tar-

dío, y los informes presentados al Comité muestran claramente este patrón. De los 90 casos documentados, 54 reacciones ocurrieron a las 3 semanas de iniciarse el tratamiento y 32, después de 6 meses o más.

En general, las *reacciones de comienzo temprano* son menos graves y el paciente suele recuperarse poco después de suspender la administración del medicamento. El síntoma respiratorio más frecuente fue disnea o tos, que por lo general formó parte de una reacción de hipersensibilidad multisistémica caracterizada por erupción, fiebre, escalofríos, náuseas y vómitos. A menudo, esta se describe como una "reacción de hipersensibilidad pulmonar aguda" y puede aparecer unas horas después de tomar la primera dosis. Sin embargo, ha habido 9 informes de fibrosis pulmonar o infiltración. Seis pacientes se recuperaron, pero uno, cuyas radiografías de tórax levantaron serias sospechas de fibrosis, falleció, tal vez a causa de insuficiencia respiratoria.

Las *reacciones de comienzo tardío* suelen ser más graves, y 22 de ellas mostraron cambios marcados de la función pulmonar causados por fibrosis pulmonar e infiltración. La edad de los pacientes (51 a 88 años; mediana = 67 años) y su distribución por sexos (relación mujer:hombre = 19:3) podrían traducir la práctica de prescripción del medicamento. La sintomatología clínica comprendió desde tos seca acompañada de disnea leve, pero a menudo insidiosamente progresiva al hacer un esfuerzo, hasta insuficiencia respiratoria mortal. Los signos clínicos más frecuentes fueron crepitaciones o estertores bilaterales perceptibles en casi todos los campos pulmonares. En muchos casos, los informes histopatológicos indicaban cambios inflamatorios intersticiales crónicos acompañados de fibrosis. Por lo menos en 7 casos los pacientes tomaban la dosis mínima de 50 mg diarios. Hasta el momento de presentar el informe, se habían recuperado solo 5 pacientes y 14 continuaban enfermos, aunque 5 de estos últimos habían mejorado notablemente tras suspender el tratamiento. En tres informes se notificó defunción, y en otros, en los que se indicaba

que el medicamento se había administrado durante un período intermedio (de 2 a 3 meses), dos fallecimientos. Por lo menos en tres de esos casos la causa de defunción fue insuficiencia respiratoria.

Las reacciones pulmonares a la nitrofurantoína, a pesar de ser raras, se asocian con tasas de morbilidad y mortalidad elevadas. Al interrumpir la administración del medicamento, a menudo se observa una rápida desaparición de los síntomas, pero, sobre todo, cuando se trata de reacciones asociadas con la administración prolongada, es posible que el trastorno no se resuelva completamente o progrese a insuficiencia respiratoria.

Estudios sobre Ritalin® (Estados Unidos de América)

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha tomado medidas para alertar a los responsables de la atención de salud comunitaria de que un estudio realizado con animales tratados con Ritalin® (marca registrada del clorhidrato de metilfenidato, estimulante recetado frecuentemente a los niños con déficit de la atención e hiperactividad) ha dado débiles señales de que ese medicamento puede ser carcinogénico.

Dicho organismo sigue considerando que el Ritalin® es un medicamento inocuo y eficaz. Sin embargo, la señal indica un riesgo potencial que se debe tener en cuenta y estudiar más a fondo a causa del uso cada vez más frecuente y a menudo prolongado del Ritalin® en niños. En los últimos cinco años, el uso del producto se ha duplicado o triplicado.

Las medidas de la FDA se basan en comprobaciones hechas en un informe preliminar relativo a dos estudios de dos años realizados por el Programa Nacional de Toxicología sobre el potencial carcinógeno del Ritalin® en ratones y ratas. En las ratas no se detectó ninguna actividad carcinogénica. En ratones se hallaron una mayor incidencia de tumores hepáticos no cancero-

sos (adenomas hepatocelulares) y, en muchos solamente, tumores hepáticos malignos (hepatoblastomas).

La FDA considera los resultados de los estudios mencionados como la señal de un débil potencial carcinogénico de este medicamento sobre la base de los siguientes datos: 1) se observaron resultados positivos en una especie de roedores (el ratón) y en un solo órgano, el hígado, del cual se sabe que es particularmente propenso a la formación de tumores como consecuencia de una amplia variedad de estímulos; 2) las tasas más elevadas observadas correspondieron, sobre todo, a tumores benignos, y 3) no aumentó la mortalidad asociada con los tumores.

El organismo señaló también que los estudios realizados con animales no reflejan necesariamente hallazgos en humanos. El tipo de tumor hepático encontrado en ratones es sumamente raro en el hombre y su frecuencia no ha aumentado en los últimos años a pesar del empleo más frecuente de Ritalin®.

USO RACIONAL

Declaración del Comité Directivo del Grupo de Trabajo sobre Investigación Epidemiológica en Salud Reproductiva. Los anticonceptivos orales compuestos con dosis bajas de estrógeno y el riesgo de tromboembolia venosa (Suiza)

Los anticonceptivos orales (AO) compuestos se introdujeron hace unos 35 años. Poco después, los informes de casos publicados en revistas médicas sugirieron que en las mujeres que tomaban AO el riesgo de padecer accidentes cerebrovasculares isquémicos y tromboembolia venosa podía ser más elevado, lo cual fue confirmado por estudios epidemiológicos realizados en los años sesenta y setenta. Estos estudios mostraron, asimismo, que en las mujeres que toman esos medicamentos el riesgo de pa-

decir infarto agudo del miocardio (IAM) y accidentes cerebrovasculares hemorrágicos y, en particular, enfermedad cardiovascular, si además tienen otros factores de riesgo como tabaquismo o hipertensión arterial, también podía ser más alto.

Con el transcurso de los años, se han reducido mucho las dosis de hormonas (estrógeno y progestágeno) de los AO. Casi todos los que se usan en la actualidad contienen menos de 50 microgramos de estrógeno (etinilestradiol), mientras que a comienzos y mediados de los años sesenta las píldoras contenían de 75 a 100 microgramos o más. La cantidad de progestágeno también se redujo. En esas fechas se desarrollaron nuevos progestágenos sintéticos.

Casi todos los estudios amplios sobre los riesgos cardiovasculares de los AO se centraron en píldoras que contenían 50 microgramos o más de estrógeno y de los progestágenos antiguos. La mayor parte de ellos se realizaron en Europa y América del Norte. Para obtener más información en todo el mundo, el Programa Especial de Investigaciones, Desarrollo y Formación de Investigadores en Reproducción Humana del PNUD, el FNUAP, la OMS y el Banco Mundial, inició un amplio estudio epidemiológico de las enfermedades cardiovasculares y el uso de anticonceptivos hormonales y, en particular, de los orales compuestos.

Los resultados de este estudio confirman datos previos que sugerían que las mujeres que toman AO están expuestas a un riesgo más elevado de tromboembolia venosa (TEV) que las que no los toman o que las que usan otros métodos anticonceptivos, si bien ese riesgo fue menor que el señalado en estudios precedentes. Un resultado imprevisto del estudio de la OMS fue que las mujeres que toman AO compuestos con dosis bajas de estrógeno, que contienen los progestágenos desogestrel y gestodono, tienen un riesgo de TEV aproximadamente doble que las que toman AO con dosis bajas de estrógeno y progestágeno levonorgestrel.

Los resultados preliminares del exceso de riesgo de TEV se analizaron en una

reunión de expertos y partes interesadas, que fue convocada por la OMS en julio de 1995. El grupo recomendó que se realizaran otros análisis específicos de los datos, que se enviara a las partes interesadas cualquier información nueva y que se publicaran los resultados lo antes posible. El grupo recalcó que el exceso de riesgo de TEV asociado con las distintas formulaciones de AO debería evaluarse en el contexto del riesgo de todo tipo de enfermedades cardiovasculares.

Desde entonces, la OMS ha realizado otros análisis de los datos sobre TEV y de los riesgos de accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos y de infarto agudo del miocardio. Los resultados se comparan ahora con autoridades nacionales de regulación de medicamentos y se han enviado a publicación. La OMS también ha buscado fuentes de información independientes para verificar la asociación observada con la TEV, y ha instado a efectuar análisis de otros conjuntos de datos sobre AO y el riesgo de accidentes cerebrovasculares y de IAM.

La información del estudio de la OMS fue examinada por el Comité Directivo del Grupo de Trabajo de la OMS sobre Investigación Epidemiológica en Salud Reproductiva el 17 de octubre de 1995. Sus conclusiones se resumen a continuación.

1. La nueva información debe interpretarse a la luz de las pruebas que indican que la incidencia de TEV en mujeres en edad reproductiva en el mundo es baja y que cualquier exceso de riesgo de las que toman AO afecta a un número relativamente bajo de mujeres. Las actuales usuarias de AO con dosis bajas de estrógeno, que contienen desogestrel o gestodeno, están expuestas a un mayor riesgo de TEV que las que toman AO que contienen levonorgestrel. No se puede descartar por completo la posibilidad de que esos resultados se deban al azar o a sesgos y, por tanto, deben confirmarse en estudios independientes.
2. El estudio de la OMS no ha aportado pruebas de que las mujeres que toman

AO que contienen desogestrel o gestodeno estén expuestas a un mayor riesgo de infarto de miocardio o de accidentes cerebrovasculares que las que toman AO que contienen levonorgestrel.

El grupo recomendó, primero, que toda la información relevante disponible sobre TEV, accidentes cerebrovasculares e IAM se publique y que se evalúe lo más rápidamente posible para esbozar una idea general de los efectos cardiovasculares de las diferentes formulaciones de AO. Segundo, que los profesionales de salud y las mujeres que ahora o en el futuro tomen AO reciban información sobre los posibles riesgos de TEV asociados con diferentes progestágenos. Hasta que no se disponga de más información, es preferible usar los AO con dosis bajas de estrógeno y con progestágenos distintos del desogestrel y el gestodeno. No hay razón para considerar la posibilidad de modificar el uso de otros AO con dosis bajas de estrógeno. Por último, que es preciso realizar lo antes posible otras investigaciones sobre los efectos de los diferentes AO con distintas dosis bajas de estrógeno en todo tipo de enfermedades cardiovasculares.

Medicamentos de venta libre no autorizados (Estados Unidos de América)

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha estado revisando la inocuidad y efectividad de los medicamentos que han sido de venta libre durante muchos años. Esa revisión formó parte de un proyecto masivo que llevó a evaluar casi 1000 ingredientes activos usados en los 300 000 productos medicamentosos de venta libre comercializados. Casi todos ellos se han usado durante décadas y nunca se han evaluado con los criterios contemplados por la ley. Los ingredientes que se consideran aceptables aparecen en las monografías de medicamentos de venta libre; por ejemplo, el hidróxido de aluminio se incluye en la

monografía de los antiácidos. Los ingredientes inaceptables no pueden ser objeto de comercio interestatal después de la fecha de entrada en vigor de esta reglamentación. Casi todos los fabricantes reformulan sus productos, pero en algunos casos ninguno de los ingredientes es aceptable y toda una categoría de productos se retira del mercado, como, por ejemplo, los antibióticos de venta libre.

A veces, este metódico proceso ha causado cierta confusión en el mercado. Mientras los reglamentos evitan el envío interestatal de ingredientes y productos inaceptables después de la fecha de entrada en vigor de la reglamentación, la FDA no suele pedir de ordinario el retiro de productos que ya están en el mercado. Por consiguiente, los fabricantes no necesitan retirar los productos que no se hayan incluido en las monografías. En algunos casos, los productos pueden dejarse en el mercado hasta que se agoten las existencias. Esta decisión de la FDA se basa principalmente en su falta de recursos para ejecutar un programa efectivo de retiro de los productos que ya se encuentran en el mercado. En la mayor parte de los casos, se estima que otros programas tienen más prioridad. Buena parte de los ingredientes de los productos de venta libre que deben retirarse son inefectivos y su riesgo en materia de inocuidad es bajo. En vista de esas medidas, la FDA desea informar al público general, incluidos los profesionales de salud, de la situación de los ingredientes y productos inaceptables. En el resumen que figura a continuación se destacan las actividades de dicho organismo.

No se ha determinado la inocuidad ni la efectividad de ningún producto medicamentoso de venta libre para las siguientes indicaciones.

Anticolinérgicos en los productos contra la tos y el resfriado. Incluyen sulfato de atropina, alcaloides de belladona, etc., para "aliviar las secreciones excesivas de la nariz y los ojos".

Productos antimicóticos para tratar erupciones cutáneas causadas por pañales. Los antimicóticos solo deben emplearse bajo supervisión médica.

Productos para el tratamiento de las onicomycosis. Incluyen metacresol alcanforado, cloroxilenol, nistatina, etc.

Afrodisíacos. Incluyen cantáridas, ginseng, yohimbina, etc.

Tratamiento de los forúnculos. Incluyen ictammol, brea (aceite) de enebro, calomel, etc.

Agentes digestivos. Incluyen celulosa, ajo, extracto de bilis de buey, pancreatina, etc.

Productos medicamentosos contra la insuficiencia pancreática exocrina.

Estimulantes del crecimiento del cabello y remedios para prevenir su caída. Incluyen cantáridas, ginseng, yohimbina, etc.

Alivio para las uñas encarnadas de los pies. Incluyen clorbutanol, cloroxilenol, sulfuro de sodio, etc.

Productos contra el hábito de comerse las uñas o chuparse el dedo. Incluyen benzoato de denatonio y octaacetato de sucrosa.

Productos contra las infecciones oftálmicas. Incluyen óxido mercúrico amarillo y ácido bórico para infecciones de los párpados.

Tratamiento oral del herpes labial. Incluyen lisina y *Lactobacillus acidophilus*.

Agentes para la curación de las heridas bucales. Incluyen alantoína y peróxido de carbamida en glicerina anhidra para "lesiones bucales leves".

Repelentes de insectos de administración oral. Se ha empleado clorhidrato de tiamina (vitamina B₁).

Productos para aliviar los síntomas de hipertrofia prostática benigna. Incluyen aminoácidos para "aliviar los síntomas de urgencia y frecuencia urinaria", etc.

Productos vendidos como sedantes diurnos. Incluyen antihistamínicos, bromuros y otros que, según se indica, sirven para tratar la tensión nerviosa simple y ayudan a relajar al paciente.

Productos para tratar o prevenir los calambres musculares nocturnos de las piernas. Incluyen sulfato de quinina.

Productos para tratar la hiperfosfatemia y la hipofosfatemia. No se pueden emplear para autodiagnóstico ni autotratamiento.

Productos para prevenir la otitis externa de los nadadores.

Productos antitabáquicos. Incluyen acetato de plata, alcaloides de lobelia, gengibre, etc.

Acidificadores gástricos. Incluyen clorhidrato de betaína, ácido clorhídrico diluido y pepsina, para tratar la aclorhidria y la hipoclorhidria.

Productos antiasmáticos que contienen teofilina. El médico debe individualizar las dosis de las personas asmáticas.

Productos hormonales de aplicación tópica. Incluyen estrógenos, progestinas, andrógenos, etc., que sirven, según se indica, para "quitar las arrugas".

Ingredientes inaceptables excluidos de los anteriores

Esencia dulce de nitro. Los beneficios son insignificantes en vista de los riesgos.

Productos medicamentosos que contienen aceite alcanforado. A menudo se confunden con aceite de ricino, lo cual ocasiona un elevado número de casos de ingestión accidental.

Deficiencia de las pruebas de sensibilidad bacteriana (Estados Unidos de América)

La Administración de Alimentos y Medicamentos ha pedido a los fabricantes que informen a los médicos y a otros usuarios de que algunas pruebas comerciales de sensibilidad bacteriana pueden no detectar la resistencia antimicrobiana. Esta medida se basó en estudios realizados por el Colegio de Patólogos Estadounidenses y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, quienes observaron que algunas pruebas de sensibilidad bacteriana no permiten detectar la resistencia de neumococos y enterococos.

Un factor importante para tratar las manifestaciones de resistencia de las bacterias patógenas es la capacidad de detectarla con exactitud, no solo para la atención terapéutica de los pacientes, sino también para la vigilancia y formulación de estrategias de prevención. Como muchos de los sistemas comerciales que se utilizan en la actualidad

se introdujeron antes de manifestarse la resistencia de estos y otros patógenos, es posible que la capacidad de las pruebas para detectar resistencia se desconozca o varíe. Además, la mayor parte de los sistemas comerciales se diseñan para realizar pruebas con las bacterias de crecimiento rápido, mientras que los neumococos y enterococos suelen crecer lentamente.

La poca fiabilidad de los resultados de la difusión en discos antimicrobianos de penicilina (y otros betalactámicos) para estudiar los neumococos llevó al Comité Nacional de Normas para Laboratorios Clínicos (CNNLC) a recomendar una prueba previa de disco de oxacilina para pronosticar la sensibilidad de los neumococos a la penicilina y a otros betalactámicos. Si la prueba de la oxacilina indica resistencia, conviene emplear un método de prueba estandarizada del CNNLC de concentración inhibidora mínima para detectar la resistencia a la penicilina y a otros betalactámicos. Con objeto de detectar enterococos resistentes a la vancomicina, dicho Comité recomienda realizar y pruebas de microdilución en agar o en caldo de la concentración inhibidora mínima o de difusión en disco con una incubación de 24 horas o una prueba de agar con vancomicina para tamizaje. Para detectar resistencia a la penicilina y a la ampicilina, se recomienda utilizar las pruebas de dilución en agar o en caldo y una de betalactamasa en una base de nitrocefina.

Basándose en la notificación de la FDA, los fabricantes deben informar a los usuarios del problema y proporcionarles una etiqueta con advertencias en la que se indique que no se debe usar el producto para detectar la resistencia de los neumococos a la penicilina y a los betalactámicos, ni a la vancomicina ni a la ampicilina. Asimismo, han de modificar los futuros prospectos de este producto.

Pruebas de sensibilidad (penicilina): prohibida la venta en farmacias y droguerías (Brasil)

La Secretaría de Salud del Estado de São Paulo ha prohibido la venta de pruebas

de sensibilidad a la penicilina en todo tipo de farmacias y droguerías. Esta decisión se tomó después de que el Centro de Vigilancia Sanitaria llevara a cabo una encuesta sobre las pruebas de sensibilidad a la penicilina oral con el fin de establecer normas pertinentes. Tras evaluar los resultados, se decidió que esas pruebas solo deberían efectuarse en los hospitales, habida cuenta del riesgo de choque anafiláctico asociado con dichos productos y la necesidad de disponer inmediatamente de equipo de emergencia en esos casos.

PUBLICACIONES

Gupta MP, ed. 270 plantas medicinales iberoamericanas. Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (CYTED), Subprograma de Química Fina Farmacéutica

En esta publicación se describe un grupo de plantas medicinales de 21 países de Iberoamérica. El criterio que se aplicó para seleccionarlas se basó primordialmente en sus usos etnomédicos y en su potencial como fuente de moléculas bioactivas. La información que se presenta sobre cada planta incluye su identificación botánica, usos etnomédicos, modo de empleo, composición química, actividad biológica y farmacológica, así como una extensa bibliografía.

Organización Panamericana de la Salud. Materiales de enseñanza sobre el suministro, prescripción y dispensación de medicamentos. Washington, DC: OPS; 1995. (Serie PALTEX para ejecutores de programas de salud No. 37.)

Esta publicación ofrece valiosos materiales de instrucción sobre el uso racional de medicamentos. La obra está destinada a

estudiantes, profesores universitarios, técnicos y auxiliares de salud, así como al personal de la propia comunidad. Sus contenidos aplicables tanto en la etapa de pregrado como de posgrado, en la educación continuada y en el adiestramiento en servicio, y pueden servir como herramienta de consulta a los que desempeñan tareas de responsabilidad en el uso de medicamentos.

Referencias

- Australian Adverse Reaction Bulletin*. Vol. 14, No. 4, noviembre de 1995.
- Food and Drug Administration Talk Paper*. 29 de diciembre de 1995.
- Food and Drug Administration Talk Paper*. 12 de enero de 1996.
- Food and Drug Administration. Medical Bulletin*. Vol. 26, No. 1, enero de 1996.
- WHO/DRUG INFORMATION. Vol. 9, No. 3, 1995.
- WHO *Pharmaceuticals Newsletter*. Nos. 5 y 6, mayo y junio de 1995.
- WHO *To all information officers*. 19 de octubre de 1995.

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.