

# INFORMACION FARMACOLOGICA

---

## RESTRICCIONES APLICADAS AL USO DE MEDICAMENTOS

### Fluoruro de sodio: limitación de las indicaciones de las tabletas (Francia)

Hace poco se autorizaron en Francia las tabletas de fluoruro de sodio, que contienen 25 y 22,1 mg. De inmediato, la División de Farmacia y Medicamentos informó a los médicos que dichas tabletas están indicadas solamente para el tratamiento de la compresión vertebral resultante de osteoporosis raquídea en adultos. No deben usarse con propósitos profilácticos de esta afección, de la caries dental ni de la osteoporosis posmenopáusica.

El tratamiento, que generalmente debe prolongarse unos dos años, debe evitarse durante etapas de crecimiento óseo activo; otras contraindicaciones son embarazo, período de lactancia en la mujer, insuficiencia renal moderada a grave y osteomalacia. Si se sospecha insuficiencia renal, hay que medir el aclaramiento de creatinina antes de la terapéutica.

Mientras dure el tratamiento hay que administrar suplementos de calcio (1 a 2 g/día) y, en ciertos casos, de vitamina D; además, es preciso vigilar con cuidado el balance de calcio.

La administración simultánea de alimentos que contienen calcio o de antiácidos a base de aluminio o magnesio precipita las sales de fluoruro, que en esta forma son insolubles y, por tanto, se absorben menos en el intestino.

Entre los efectos colaterales se cuentan síntomas digestivos y dolor periarticular reversibles, que se presentan en aproximadamente 10% de los casos. Puede producirse osteomalacia si el tratamiento no se regula bien. Con el propósito de evaluar los efectos de esta terapéutica en el largo plazo se iniciarán tres estudios epidemiológicos en distintas regiones de Francia. (Fuente: *WHO Drug Information* PHA/DIA 85.3.)

### Esteroides anabólicos: limitación de las indicaciones

**Francia.** Los esteroides anabólicos ya no podrán usarse con el propósito de estimular el crecimiento de los animales productores de alimento. Pueden seguir utilizándose, bajo la orientación del médico veterinario, en la cría de ganado para sincronizar el ciclo del estro y para preparar la implantación del embrión.

## ENERO DE 1986

- En este número:
- Restricciones aplicadas al uso de medicamentos
  - Retiro de productos farmacéuticos del mercado
  - Rotulación de medicamentos
  - Recomendaciones diversas sobre medicamentos
  - Anticonceptivos inyectables: estado actual
  - Publicaciones recientes

**Canadá.** El Colegio Canadiense de Médicos y Cirujanos ha recomendado al gremio médico vigilar con sumo cuidado el tratamiento con esteroides anabólicos, pues estos medicamentos pueden causar graves efectos colaterales. Se advierte que los atletas no deben usarlos nunca para mejorar su actuación.

### **Dapsona y pirimetamina: disminución de la dosis profiláctica (Reino Unido)**

El Comité de Seguridad de los Medicamentos del Reino Unido ha recomendado que la dosis de Maloprim (dapsona 100 mg y pirimetamina 12,5 mg) para profilaxis antipalúdica no debe exceder de una tableta por semana. Las dosis mayores entrañan un riesgo excesivo de producir agranulocitosis y han ocasionado muertes.

### **Metoclopramida: disminución de la dosis pediátrica (Egipto)**

En consideración al riesgo de que este agente antiemético cause trastornos extrapiramidales, el organismo regulador de los medicamentos de Egipto ha disminuido a 0,5 (mg/kg)/día la dosis oral máxima recomendada para los niños.

### **Timolol: nuevas contraindicaciones (Chile)**

El Instituto de Salud Pública de Chile ha aconsejado a los médicos que las gotas oftálmicas de timolol no deben administrarse a pacientes con asma bronquial, neumopatía obstructiva crónica grave, insuficiencia cardíaca congestiva o sometidos a tratamiento con agentes bloqueadores de los receptores beta-drenérgicos.

(Fuente: *WHO Drug Information* PTD/DI/84.3.)

## **RETIRO DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS DEL MERCADO**

### **Medicamentos diversos en combinación (Tailandia)**

El Ministro de Salud Pública de Tailandia ha informado a la OMS que se propone retirar del mercado todos los productos farmacéuticos que contengan cualquiera de las siguientes combinaciones:

- antibiótico más vitamina,
- analgésico más tranquilizante, sedante, hipnótico o vitamina y
- tranquilizante más vitamina.

Esta medida entrará en vigor a partir del 1 de enero de 1987. (Fuente: *WHO Drug Information* PHA/DIA 85.3.)

### **Antibióticos en combinación: cancelación del registro (Chile)**

El Instituto de Salud Pública de Chile ha puesto en conocimiento de los fabricantes de productos farmacéuticos que en lo sucesivo no se consideran aptos para ser autorizados los productos que contengan un antibiótico combinado con un antitusivo, un agente mucolítico o ambos. (Fuente: *WHO Drug Information* PTD/DI/84.3.)

### **Epontol: retiro del mercado mundial (Italia)**

Como consecuencia de la reciente decisión del Ministerio de Salud de Italia de retirar del mercado ciertos productos de uso parenteral que contienen el agente solubilizante Cremophor EL (aceite de ricino polioxietilado), el Epontol, agente anestésico que

contiene propanidido, será retirado del mercado en todo el mundo por decisión del fabricante (Bayer).

### **Fenacetina: capacidad nefrotóxica**

**Chile.** El Instituto de Salud Pública ha anunciado el retiro del mercado de los productos que contienen fenacetina, a causa de su potencial nefrotóxico acumulativo.

**Egipto.** El organismo egipcio regulador de medicamentos ha adoptado la misma medida, aduciendo la capacidad nefrotóxica del fármaco. Los fabricantes pueden decidir si excluyen la fenacetina de los analgésicos de combinación o si la sustituyen por paracetamol.

### **Nitrefazol: capacidad hepatotóxica (República Federal de Alemania y Austria)**

En la República Federal de Alemania y en Austria han sido retirados del mercado los productos que contienen nitrefazol, a causa de su capacidad de producir lesiones hepáticas. Hasta esta decisión, el medicamento estaba al alcance de las clínicas especializadas en el tratamiento del alcoholismo.

### **Aminofenazona: potencial carcinógeno (Chile)**

El Instituto de Salud Pública de Chile ha anunciado el retiro del mercado de los productos que contienen aminofenazona, a causa del potencial carcinógeno de esta.

## **ROTULACION DE MEDICAMENTOS**

### **Aspartamo: advertencia a pacientes con fenilcetonuria (Estados Unidos)**

La Dirección de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Uni-

dos ha propuesto que los fabricantes de productos que contengan aspartamo como endulzante indiquen en el rótulo el contenido de fenilalanina. Se aconseja que los enfermos de fenilcetonuria limiten al mínimo posible la ingestión diaria de este aminoácido.

### **Latamoxef: precauciones antihemorrágicas (Egipto y Chile)**

El organismo regulador de medicamentos de Egipto y el Instituto de Salud Pública de Chile han revisado la rotulación de los productos que contienen el antibiótico latamoxef. Ahora se aconseja que los pacientes a los que se administre más de 1 g/día durante tres días consecutivos reciban al mismo tiempo vitamina K y que se vigile en ellos el tiempo de hemorragia. Además, la dosis total recomendada se reduce de 6 a 4 g.

### **Piroxicam: efectos colaterales graves (República Federal de Alemania)**

La Oficina Federal de Salud de la República Federal de Alemania ha limitado las indicaciones aprobadas del piroxicam, agente antiinflamatorio no esteroide, al tratamiento de trastornos dolorosos como la artritis reumatoide, otras artrosis y gota. La dosis recomendada se ha reducido a 40 mg/día para tratar la gota, 20 mg/día cuando se inicia el tratamiento de otros padecimientos y 30 mg/día en situaciones de dolor muy intenso. Además, ahora se exige que en la rotulación figuren también el choque, los trastornos visuales, la elevación de enzimas hepáticas, la colestasis y el edema como parte de los efectos colaterales.

## RECOMENDACIONES DIVERSAS SOBRE MEDICAMENTOS

### Dextropropoxifeno: peligros de la sobredosificación (Reino Unido)

En el Reino Unido el Comité para la Seguridad de los Medicamentos ha recordado a los médicos que si bien en el uso terapéutico normal es raro que el dextropropoxifeno se acompañe de efectos adversos graves, es sumamente peligroso cuando se exceden las dosis recomendadas. De hecho, en la actualidad dicho producto es la causa más frecuente de muerte provocada por medicamentos en el Reino Unido; en 1983 se le atribuyeron más de 300 muertes por autoenvenenamiento.

Cuando el dextropropoxifeno se toma junto con bebidas alcohólicas es muy probable que se produzca depresión respiratoria, y la apnea mortal puede sobrevenir en plazo de una hora. En caso de urgencia, la respiración artificial puede salvar la vida del individuo. Cuando se cuenta con ella, la naloxona —antagonista de los opiáceos— puede contrarrestar la depresión respiratoria, aunque para lograr la recuperación total puede ser necesario administrar dosis repetidas o instalar una venoclisis continua.

Tomando en cuenta las pruebas actuales sobre la seguridad y eficacia del producto, el comité mencionado considera que el dextropropoxifeno debe seguir en venta como medicamento autorizado. Aún así, recomienda que, al prescribir preparados que lo contengan, los médicos adopten estas medidas de precaución:

Limitar el número de tabletas prescritas en cada ocasión al mínimo necesario para tratar el trastorno.

Abstenerse de recetar medicamentos que contengan dextropropoxifeno a personas que por algún motivo estén en riesgo de envenenarse o que tengan antecedentes de abuso de la bebida.

Advertir a los pacientes que las tabletas son únicamente para consumo individual, que no se debe exceder la dosis indicada, que el fármaco puede resultar muy peligroso si se toma junto con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central y que las tabletas sobrantes deben desecharse.

Informar a los pacientes que el farmacéutico debe entregarle un folleto informativo sobre el tema, y que si no lo hace habrán de solicitarlo.

El comité considera que los médicos generales, gracias a su particular conocimiento de las circunstancias individuales y familiares, pueden contribuir de manera especial a reducir el número de muertes por sobredosificación de este medicamento. (Fuente: *WHO Drug Information* PHA/DIA 85.3.)

### Productos farmacéuticos para tratar quemaduras leves (Estados Unidos)

Las quemaduras de primer grado son las que afectan la capa superficial de la epidermis y producen enrojecimiento y dolor. Si la lesión es poco extensa, no se requiere más tratamiento que el contacto con agua fría para disminuir el calor generado por la quemadura. Estudios científicos han demostrado que mantener la herida en agua fría hasta que cese el dolor retrasa la inflamación, la aparición de ampollas y el daño tisular.

No se recomienda el hielo por la posibilidad de provocar congelación u otras lesiones sobre la zona dañada; al contrario de lo que recomienda la sabiduría popular, no se debe aplicar mantequilla, pues la sal que contiene resulta perjudicial si hay rotura del epitelio.

Las lesiones superficiales cicatrizan por sí solas y no requieren mayor tratamiento a menos que persista el dolor; este puede aliviarse con productos tópicos a base de benzocaína, mentol y difenhidramina. Para cubrir la piel lesionada y protegerla del aire puede usarse manteca de cacao o vaselina. Para evitar posibles infecciones suelen utilizarse algunos antibióticos de aplicación tópica como clortetraciclina y bacitracina. En cualquier caso, toda quemadura superficial que no cicatrice en siete días debe ser examinada por un médico.

Las quemaduras graves, por el contrario, no deben cubrirse con ningún medicamento hasta que las haya revisado el facultativo, quien recomendará las pautas que deben seguirse. En el cuadro se presenta una lista de productos de venta sin receta que la FDA considera eficaces y seguros para tratar quemaduras leves. (Fuente: *FDA Consumer*, febrero de 1985.)

#### Productos farmacéuticos de venta sin receta recomendados para tratar quemaduras leves.

Analgésicos de uso externo para el alivio temporal del dolor y el escozor producidos por quemaduras leves y quemaduras de sol

##### *Anestésicos locales*

Benzocaína	Diclonina
Picrato de butambén	Lidocaina
Cincocainio (dibucaína)	Pramocaina
Quinisocaína	Tetracaína

##### *Alcoholes y cetonas*

Alcohol bencílico	Brea de enebro
Alcanfor al 0,1 a 3,0%	Mentol
Alcanfor al 3,0 a 10,8%, con fenol y aceite mineral liviano	Fenol al 0,5 a 1,5%
Metacresol alcanforado	Fenolato sódico
	Resorcinol

##### *Antihistamínicos*

Difenhidramina	Tripelenamina
----------------	---------------

Protectores cutáneos para cubrir temporalmente cortaduras leves, rasguños, quemaduras en general y quemaduras de sol

Alantoína	Vaselina
Manteca de cacao	Aceite de hígado de tiburón

Antibióticos de uso tópico (de primeros auxilios) para prevenir infección de cortaduras leves, rasguños y quemaduras

Clortetraciclina	Bacitracina
Neomicina	Bacitracina cinc
Oxitetraciclina	Polimixina B (en combinaciones)
Tetraciclina	

(Fuente: *FDA Consumer*, febrero de 1985 )

## Paracetamol: liberación del control por receta (Chile)

El Instituto de Salud Pública de Chile ha decidido que los productos que contienen paracetamol (también conocido como acetaminofeno) como único ingrediente activo dejarán de estar sujetos al control de venta solo con receta. (Fuente: *WHO Drug Information* PTD/DI/84.3.)

## ANTICONCEPTIVOS INYECTABLES: ESTADO ACTUAL

Los primeros anticonceptivos orales, que empezaron a usarse a mediados del decenio de 1950, eran derivados progestágenos de la 19-nortestosterona. Cuando se usan sin interrupción, los progestágenos suprimen la ovulación e interrumpen el ciclo menstrual normal al inhibir la producción de gonadotropina hipofisaria. Más tarde se descubrió por accidente que la administración de un estrógeno puede potenciar la supresión de la ovulación provocada por el efecto previo del progestágeno y, además, restablecer la regularidad menstrual. Este descubrimiento desembocó directamente en la elaboración de preparados combinados de estrógeno y progestágeno. Sin embargo, el interés por los preparados de progestágeno como único principio activo se fortaleció al comprobarse que el componente estrogénico se relaciona no solo con mayor incidencia de efectos colaterales comunes, como náusea y vómito, sino también con el riesgo, dependiente de la dosis, de tromboembolias venosas.

Las píldoras que contienen únicamente progestágeno en dosis baja son una opción viable para las mujeres que no toleran los estrógenos, pero a condición de que acepten la mayor propor-

ción de fracasos y las irregularidades menstruales. Sin embargo, la elaboración de diversos preparados progestágenos inyectables de acción prolongada ha brindado la oportunidad de explorar un campo radicalmente nuevo en la práctica de la anticoncepción. Los dos preparados inyectables mejor conocidos son el acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) y el enantato de noretisterona (ENET), el cual se hidroliza *in vivo* y se transforma en noretisterona. El primero es miembro del grupo de 17-acetoxiprogestágenos y el último es un derivado de la 19-nortestosterona.

La experiencia clínica en países desarrollados y en desarrollo a lo largo de 20 años, así como el uso actual por más de dos millones de mujeres, han ayudado a eliminar buena parte del escepticismo respecto de su utilidad y seguridad. Actualmente, en Suecia y el Reino Unido se han aprobado para la anticoncepción a largo plazo cuando otros métodos resultan inaceptables o inapropiados, y en fecha reciente la República Federal de Alemania adoptó la misma decisión. Aun así, hace poco el Consejo Público de Investigación, grupo de científicos expertos formado por invitación de la FDA, aconsejó no autorizar el uso del AMPD como anticonceptivo en los Estados Unidos.

En la presente nota se analizan la aceptabilidad y los efectos inmediatos de estos productos; el tema de la seguridad a largo plazo se revisará en otra ocasión. La mayor parte de los datos presentados se relacionan con el AMPD, que se ha usado unas cinco a diez veces más que el ENET, pero se mencionan las diferencias importantes entre uno y otro.

La inyección de hormonas sexuales femeninas es uno de los métodos de anticoncepción reversible más eficaces que se conocen; su eficacia es incluso mucho mayor que la de los preparados progestágenos por vía oral. Una sola dosis

administrada en el curso de la primera semana del ciclo menstrual brinda protección fiable durante dos meses en el caso del ENET, y durante tres meses en el del AMPD. Por su sencillez y fiabilidad, y también porque favorece el contacto regular entre paciente y médico, este método es particularmente atrayente para los programas de atención primaria de salud en los países en desarrollo. El atractivo aumenta si se toman en cuenta las aseveraciones de que el AMPD reduce la hemorragia menstrual promedio, disminuye el riesgo de episodios hemolíticos en las mujeres con drepanocitemia y, al parecer, no afecta la lactación. Estas ventajas, desde luego, deben tomarse en cuenta al analizar en sentido amplio la aceptabilidad y seguridad del método.

En varios países en desarrollo los anticonceptivos inyectables sobresalen notablemente en los programas de planificación familiar y se usan mucho. En otros países, en cambio, no constituyen una proporción importante del mercado de anticonceptivos. Así, en 1977 de las mujeres jamaquinas que por vez primera solicitaron orientación en anticoncepción, 35% decidieron usar un preparado inyectable; ese mismo año la proporción correspondiente en Nueva Zelanda fue de apenas 4%, a pesar de que en este país el AMPD estaba en venta desde casi 20 años antes. Sin embargo, el mercado potencial puede ser grande. Cuando se permite escoger libremente los métodos, la proporción de mujeres que prefieren los inyectables fluctúa entre 25 y 75%.

Los datos sobre la persistencia en el uso del método son igualmente variables; los cálculos oscilan entre 50 y 90% en un año, y se han dado a conocer resultados muy discrepantes incluso dentro de un mismo país. Esta irregularidad puede atribuirse sin dificultad a diferencias en las técnicas de orientación; así, en un estudio dirigido por la Organización

Mundial de la Salud (OMS) y el Consejo Híndú de Investigación Médica, 50% de las mujeres que acudían a una clínica de Bombay dejaron de usar los inyectables en el curso del primer año, mientras que en otro establecimiento semejante de Nueva Delhi la proporción de abandono fue de 6%. Como es lógico suponer, la necesidad de una orientación adecuada surgió después como tema clave cuando en el Reino Unido se empezó a estudiar la posibilidad de usar el AMPD para la anticoncepción a largo plazo.

No hay duda de que el motivo más frecuente para abandonar el método es la interrupción de la menstruación, que a menudo sucede tanto con AMPD como con ENET. Aunque se ha descrito la hemorragia intensa o prolongada que obliga a efectuar raspado uterino o administrar estrógenos, probablemente sea rara y se relacione en gran medida con la administración del anticonceptivo en etapa temprana del puerperio. Con todo, la amenorrea se presenta con mayor frecuencia cuando se usa el AMPD, cuyo efecto es más prolongado; esto se atribuye tanto a la supresión de la formación de estrógenos por el folículo como a la inhibición de la respuesta uterina a esta clase de compuestos. Sea como fuere, hay que convencer a la paciente de que no es un signo de embarazo ni de menopausia precoz definitiva. A decir verdad, la producción endógena de estrógenos parece conservarse en los niveles observados al inicio de la fase folicular del ciclo menstrual, en mujeres no tratadas.

Los dos preparados producen concentraciones plasmáticas iniciales relativamente elevadas que disminuyen con rapidez variable en el curso de varios meses. Gracias a esto el método es cómodo y fiable, pero también es causa de que se prolonguen los efectos colaterales.

Asimismo, también puede retrasarse varios meses la normalización funcional, incluida la recuperación de la fecundidad.

No hay pruebas directas del riesgo de teratogenia en un embarazo ulterior, incluso en los raros casos en que, sin saberlo, la inyección se ha aplicado a las pocas semanas de la concepción. Con todo, los datos son escasos y se refieren tan solo a los efectos que se manifiestan de inmediato. Como los progestágenos están catalogados como agentes teratógenos de poca potencia, hay que adoptar todas las medidas posibles para limitar al mínimo la exposición del feto y el neonato. La inyección no debe aplicarse nunca después del quinto día del ciclo menstrual o, en el caso de las mujeres en período de lactancia, en las primeras seis semanas del puerperio.

En el corto plazo son pocos los efectos demostrables de AMPD y ENET sobre los fenómenos metabólicos generales. En particular, el AMPD no parece trastornar el sistema trombofibrinolítico; puede aumentar la respuesta de la insulina a una carga de glucosa, pero no incrementa las concentraciones de glucosa sanguínea ni de insulina plasmática, a pesar de que observaciones iniciales indicaron lo contrario. Así pues, comparados con los anticonceptivos orales de combinación, los inyectables parecen ejercer menor efecto sobre dos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular conocidos: aumento de la coagulabilidad de la sangre y de la tolerancia a la glucosa. De hecho, a la fecha no han sido relacionados con el aumento del riesgo de tromboembolia venosa que se atribuye al componente estrogénico de dichas combinaciones.

Una investigación ha señalado que el AMPD comparte con otros progestágenos la capacidad de reducir las con-

centraciones plasmáticas de las lipoproteínas de densidad elevada. En América del Norte y Europa Occidental las concentraciones espontáneamente bajas de estos compuestos se han relacionado con la aparición de cardiopatía isquémica, pero no hay prueba directa de que los cambios semejantes provocados por los progestágenos modifiquen la probabilidad de sufrir enfermedad cardiovascular. A pesar de todo, se reconoce que el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular trombótico y la hemorragia subaracnoidea contribuyen a explicar la morbilidad y la mortalidad relacionadas con los anticonceptivos orales; algunos de estos padecimientos, si no todos, pueden resentir la influencia del componente progestágeno de las combinaciones.

Al analizar la seguridad del AMPD tanto las autoridades estadounidenses como las británicas han subrayado que para conocer la importancia clínica de los cambios de las lipoproteínas se necesitan estudios epidemiológicos muy bien planeados. Como este efecto lo producen los anticonceptivos de administración oral lo mismo que los inyectables, no ha impedido que el AMPD se siga usando en la anticoncepción prolongada. Pese a todo, las posibles repercusiones de este hecho obligan a prestar gran atención al programa de vigilancia clínica continua a que debe someterse todo agente anticonceptivo esteroide.

Conviene volver al dictamen del Consejo Público de Investigación formado a instancias de la FDA. En pocas palabras, declaró que los elementos de juicio con que se cuenta a la fecha son insuficientes para determinar que el AMPD es seguro y, en consecuencia, autorizar su comercialización general en los Estados Unidos. En esencia, esta declaración no hizo más que reafirmar la posición que ya había tomado la FDA y que tiene su origen en la exigencia oficial en ese país de

que todos los medicamentos anticonceptivos sean sometidos a pruebas en roedores, perros y monos para descartar un posible efecto carcinógeno. Esta exigencia se complementa con la recomendación de que cualquier resultado positivo sea considerado, de hecho, como prueba de falta de seguridad del producto. Otros organismos nacionales encargados de regular medicamentos ponen en duda la validez de este criterio cuando se aplica a las hormonas esteroides. Por esta razón, conviene analizar la información epidemiológica más reciente y fidedigna.

### Datos epidemiológicos

Es raro que entre los organismos reguladores de medicamentos haya discrepancias de fondo con respecto a la evaluación de las pruebas toxicológicas. En los Estados Unidos las actitudes están condicionadas hasta cierto punto por la conclusión emitida por la FDA en 1978 —al negar la autorización para usar el AMPD como anticonceptivo— en el sentido de que en ese país no hay un número importante de mujeres que necesitan el medicamento. La precaución también puede explicarse por el hecho de que el poder carcinógeno de la exposición prenatal al dietilestilbestrol y de la terapéutica de restitución de estrógenos se descubrieron directamente en las pacientes.

Sea como fuere, la consecuencia práctica de las recomendaciones adoptadas por la FDA, en caso de que sigan en pie, es que el empleo de anticonceptivos progestágenos inyectables no se autorizará en ese país mientras en otros lugares no se obtengan pruebas directas de que el uso prolongado no entraña riesgo importante de carcinogénesis. Sin embargo, para reunir las pruebas epidemiológicas de la seguridad del producto,

de conformidad con las pautas recomendadas, tendrían que pasar muchos años. Por ejemplo, en la actualidad se está efectuando en Nueva Zelandia un estudio longitudinal que habrá de terminar en 1990; aun así, para entonces las mujeres incluidas en fecha reciente habrán sido estudiadas tan solo durante cinco años.

Buena parte de los informes publicados sobre la presentación de cáncer hormonodependiente en mujeres que usaban AMPD o ENET provenían de investigaciones sin sujetos testigos, y se referían sobre todo a las consecuencias de períodos relativamente breves de uso y de seguimiento. Ninguno de los datos publicados descarta por completo un riesgo significativo relacionado con el medicamento, y dos resultados positivos son los que más han llamado la atención.

En primer lugar, el estudio citológico del frotis cervicouterino de más de 1 000 mujeres participantes en un estudio clínico efectuado en los Estados Unidos permitió identificar una incidencia de carcinoma cervicouterino *in situ* dos a tres veces mayor de la prevista. Sin embargo, es probable que en el grupo hubiera una concentración excesiva de factores de riesgo conocidos de esta neoplasia. Además, la mitad de las mujeres con estudio citológico positivo habían recibido por vez primera el AMPD menos de ocho meses antes, por lo cual las alteraciones pudieron haberse producido antes de la exposición.

Por otra parte, en Canadá ocurrieron tres muertes en un grupo de 583 mujeres con retraso mental que habían recibido tratamiento prolongado con AMPD, lo cual representa una incidencia 25 veces mayor que la prevista en una cohorte de la misma edad en la población general. No obstante, en este grupo eran evidentes otros factores de riesgo: muchas de las mujeres eran nulíparas y además habían recibido trata-

miento prolongado con drogas psicoactivas y anticonvulsivos.

Estos datos preliminares pueden ahora juzgarse desde una perspectiva de mayor seguridad proporcionada por los resultados preliminares obtenidos en un estudio multinacional basado en hospitales y con pacientes y sujetos testigos efectuado en Kenya, México y Tailandia bajo los auspicios de la OMS. El estudio se propuso evaluar la influencia del AMPD y otros anticonceptivos esteroides sobre los riesgos de neoplasia, en particular mama y cervicouterina. El informe preliminar se basa en alrededor de 250 casos de cáncer de mama, 450 casos de cáncer cervicouterino invasor y un gran número de sujetos testigos. Los resultados relativos al cáncer de mama son uniformemente tranquilizadores: en general la frecuencia de la enfermedad fue menor entre las mujeres que habían usado AMPD (riesgo relativo, 0,7%; intervalo de confianza de 95%, 0,4-1,2) y esta disminución alcanzó el valor máximo en las mujeres expuestas por más de 36 meses y en las que en el momento de la primera exposición tenían más de 30 años de edad.

Por el contrario, la frecuencia de cáncer cervicouterino invasor aumentó ligeramente entre las mujeres que recibieron AMPD. En general, este incremento no fue significativo ni se identificó una tendencia clara de aumento del riesgo conforme se prolongaba el tratamiento. A pesar de todo, el mayor riesgo relativo (2,20%; 1,15-4,21) se identificó en un pequeño grupo de mujeres expuestas por más de 5 años. En mujeres que durante mucho tiempo recibieron anticonceptivos esteroides por vía oral se ha observado un aumento semejante del riesgo de cáncer cervicouterino invasor, tanto en el mismo Estudio Colaborativo de la OMS (1,53%; 1,11-2,12) como en otros tres estudios dados a conocer hace poco.

Es claro que el cáncer cervicouterino se presenta con frecuencia; en algunos países en desarrollo es la forma de cáncer más frecuente en el sexo femenino. Por tanto, un aumento incluso pequeño del riesgo relacionado con un medicamento que se usa mucho dará origen a un número considerable de casos adicionales. Es más, hay probabilidades de que el diagnóstico se retrase cuando se interrumpe la función menstrual normal y cuando no se puede practicar el examen citológico sistemático. Con todo, sería prematuro concluir que se ha demostrado una relación con los anticonceptivos inyectables, y los datos epidemiológicos obtenidos hasta hoy no indican que estos productos sean menos seguros que los anticonceptivos orales.

Cabe todavía la posibilidad de que ciertos factores de confusión expliquen el exceso de casos de cáncer cervicouterino informado en diversos estudios. Por fortuna, el estudio de la OMS ha sido adaptado y ampliado para examinar el riesgo de cáncer cervicouterino con más profundidad. Se ha concluido el trabajo para incluir, en fases ulteriores de la investigación, pruebas serológicas que descarten infecciones por virus herpes y virus del papiloma —posibles factores de riesgo de neoplasia cervicouterina— así como para analizar por separado los datos de los diversos tipos histológicos de cáncer, los varios tipos de estrógenos y progestágenos y las distintas dosis de los anticonceptivos esteroides comerciales. Se ha concedido una gran importancia a estos estudios, así que los resultados se darán a conocer con la brevedad posible. (Fuente: *WHO Drug Information* PDI/DI 84.2 y 84.3.)

## PUBLICACIONES RECIENTES SOBRE MEDICAMENTOS

### *Drugs Digest* (OMS)

La Oficina Regional de la OMS para el Mediterráneo Oriental ha publicado el primer número del segundo volumen de su revista *Drugs Digest*, la cual contiene información actualizada y objetiva sobre el uso racional de medicamentos y agentes terapéuticos. Además, reproduce artículos seleccionados de otras publicaciones internacionales sobre medicamentos.

El número a que se hace referencia incluye los siguientes temas: Prescripciones durante el embarazo, Medicamentos para tratar parasitosis, Tratamiento de la angina de pecho con nitratos, Medicamentos para la enfermedad ulcerosa y Medicación en ancianos.

### *Boletín Informativo sobre Medicamentos* (Chile)

Con el primer número del volumen 2 del *Boletín Informativo sobre Medicamentos*, el Instituto de Salud Pública de Chile continúa el esfuerzo editorial iniciado el año pasado. Esta publicación presenta dos secciones importantes que contienen información seleccionada sobre medicamentos nuevos y vigilancia farmacológica; en ellas se hace referencia tanto a la reglamentación de medicamentos como a recomendaciones sobre el uso adecuado de los mismos.

El editorial del número mencionado resume las diversas funciones del sistema de control de medicamentos de Chile, que son llevadas a cabo por el Departamento de Control Nacional del Instituto de Salud Pública.

Las personas interesadas pueden solicitar información sobre el *Boletín* a la siguiente dirección postal: Departamento de Control Nacional, Instituto de

Salud Pública de Chile, Av. Maratón No. 1000, Santiago, Chile.

### *Fármacos* (Costa Rica)

Con la aparición de *Fármacos*, nueva publicación sobre medicamentos auspiciada por la Caja Costarricense del Seguro Social y apoyada por la Agencia Internacional para el Desarrollo (Estados Unidos de América), se satisface en Costa Rica una necesidad de este tipo de órganos informativos. En efecto, *Fármacos* nace como respuesta al deseo de recibir información sobre farmacoterapia manifestado claramente por muchos profesionales de las ciencias de la salud en una encuesta nacional efectuada hace poco. Como se sabe, ante los adelantos abundantes y continuos de la industria farmacéutica es preciso seleccionar y diseminar la gran cantidad de información sobre medicamentos que se genera sin cesar.

El número uno del primer volumen de la nueva revista, que habrá de publicarse cada cuatro meses, incluye un artículo sobre la evaluación real de la bibliografía científica y la manera de planear investigaciones clínicas; también presenta una revisión bibliográfica sobre bloqueadores betadrenérgicos cuyo propósito es ayudar al médico a elegir el principio activo más apropiado para cada tipo de paciente.

---

**Información farmacológica** resume los antecedentes científicos y las decisiones oficiales que han llevado a retirar del mercado determinados fármacos, o a restringir su uso en los países miembros. Se publica como una sección especializada del *Boletín* en enero, abril, julio y octubre. Las referencias bibliográficas y las separatas pueden solicitarse a: Programa de Desarrollo de Tecnología de Salud, Organización Panamericana de la Salud, 525 Twenty-third St., N.W., Washington, DC 20037, EUA.