

POLÍTICA SOBRE MEDICAMENTOS

Conferencia Internacional de Autoridades de Reglamentación Farmacéutica: foro de influencia en su campo

La Conferencia Internacional de Autoridades de Reglamentación Farmacéutica, de carácter bienal, se ha convertido en un foro que ofrece a las autoridades de cada país la oportunidad de intercambiar información, opiniones e ideas. Hace mucho se disiparon las dudas sobre la posibilidad de que los organismos de reglamentación que trabajan en diversos lugares del mundo tuvieran suficientes campos de interés común para celebrar una conferencia de índole verdaderamente mundial. Las cifras de asistencia a la séptima conferencia organizada por el Ministerio de Salud de los Países Bajos en abril de 1994 son prueba fehaciente de éxito: hubo más de 160 participantes de casi 100 organismos nacionales.

La Conferencia fue un triunfo para los organizadores locales. Permitió confirmar que las responsabilidades normativas de la OMS siguen siendo uno de sus aspectos positivos singulares y dio a los participantes un sentido de solidaridad en un momento en que necesitaban hacer frente a circunstancias cambiantes. La fiscalización de medicamentos ya no comprende solo la reglamentación de una industria razonablemente ordenada. Ahora, cada país necesita protegerse de la aparición de productos falsificados y representados de manera fraudulenta, así como de otros medicamentos fabricados con fines delictivos y tal vez de calidad menor a la norma. Estos productos introducidos ilícitamente en la cadena de distribución se escapan con facilidad de cualquier modalidad de control. Los

ejemplos confirmados más recientes incluyen los antibióticos y antimaláricos genéricos cuya cantidad del ingrediente activo es subterapéutica en extremo —un antibiótico falsificado de marca registrada que contiene una sustancia psicoactiva como único ingrediente activo— y los jarabes pediátricos de paracetamol fabricados con un disolvente tóxico, el dietilenglicol, en lugar de propilenglicol. Estos últimos productos han causado la muerte de varios centenares de niños pequeños por insuficiencia renal aguda.

ABRIL DE 1995

Política sobre medicamentos

Conferencia sobre reglamentación farmacéutica, Países Bajos.

Retiros del mercado

Etamiván; dicioverina, doxilamina, piridoxina; gangliósidos de cerebro bovino; bromocriptina.

Enmiendas a la rotulación

Lansoprazol; diltiazem; furosemida; bicarbonato de sodio; antisépticos orales; antimicóticos; protectores dermoastringentes; tratamiento tópico de los furúnculos.

Reacciones adversas

Duramadre; quinidina y verapamilo; tintes para el cabello; pancreatitis iatrógena; notificación de reacciones medicamentosas adversas; ensayos poscomercialización patrocinados por empresas; requisitos para ensayos clínicos.

Uso racional

Óxido de etileno; alcohol en los medicamentos; medicinas homeopáticas; amiprilosa; ácido acetilsalicílico; rifampicina; medicamentos excretados en la leche humana; vacunación antineumocócica.

Decisiones diversas

Distribución de productos farmacéuticos; triptófano; captopril; cimetidina; aciclovir.

Los organismos de reglamentación saben que no es fácil garantizar la protección contra esas actividades. La solución radica en establecer sistemas de registro de medicamentos efectivos e integrales, complementados con una estricta inspección farmacéutica que sirva de brazo de ejecución del aparato reglamentario, y de vigilancia por parte de los consumidores y profesionales de salud en todos los niveles. Esto requiere inversiones que muchos países dudan hacer. Sin embargo, hay que afrontar la realidad de que la circulación de medicamentos de calidad incierta, y a veces inaceptable, mina los objetivos básicos de la reglamentación farmacéutica y, en algunos países, amenaza con socavar la confianza en el sistema de salud.

En los últimos años se ha notificado la circulación de medicamentos falsificados en más de 40 países. En un país muy desarrollado con una tradición particularmente estricta de reglamentación farmacéutica se han notificado de 20 a 30 casos anuales distintos de falsificación. Para rectificar esa situación se ha intensificado mucho su trabajo de inspección farmacéutica para incluir inspectores de medicamentos e "investigadores de la aplicación de la ley", que ahora se ocupan exclusivamente de investigar los casos. Esos especialistas reciben el apoyo de los fabricantes de productos farmacéuticos que, ante la creciente competencia delictiva, han reconocido la necesidad de proteger sus intereses comerciales y su reputación.

La falsificación ya no se restringe a los productos farmacéuticos acabados. El complejo comercio de materia prima y de otros materiales básicos facilita la infiltración de sustancias ilícitas en los canales de oferta. Hasta se ha sugerido que se explore la posibilidad de emplear un sistema confidencial de "toma de impresiones" químicas de los materiales básicos de una compañía y, en particular, de los principios activos costosos, como forma de detectar la falsificación.

Una recomendación importante de la conferencia, que tiene repercusiones financieras ineludibles para los gobiernos, es la aplicación de los principios orientadores de la OMS para los pequeños servicios nacionales

de reglamentación farmacéutica; su Esquema de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos objeto de comercio internacional; sus guías sobre prácticas adecuadas para la fabricación, y la puesta en práctica de otros aspectos de garantía de la calidad esbozados en varios informes de los Comités de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas y Estandarización de Biológicos.

En la conferencia se determinó que es preciso sensibilizar más a los políticos y a todos los profesionales de atención de salud respecto de la prevalencia de la falsificación. Se debe reconocer que sin los crecientes fondos necesarios para fortalecer la capacidad de ejecución de la ley y, sobre todo, para mejorar sustancialmente la inspección de productos farmacéuticos y las instalaciones para análisis, la mayor parte de las autoridades nacionales de reglamentación farmacéutica, entre cuyas funciones iniciales no se encontraba la realización de investigaciones criminales, serán incapaces de resolver el problema en la debida forma.

Esto exige que se envíe mucha más información a las autoridades de reglamentación farmacéutica sobre los casos detectados de fabricación de productos falsificados y de calidad menor a la norma y, cuando sea posible, se presenten esas quejas al sector público. Se recalcó que la OMS debe servir de centro de intercambio de esa información, establecer un banco de datos sobre materiales básicos y productos reconocidamente falsificados y colaborar con las autoridades nacionales y las organizaciones no gubernamentales en cualquier forma que facilite su trabajo en el ámbito internacional.

Dos resoluciones aprobadas durante la 47ª Asamblea Mundial de la Salud celebrada en mayo de 1994 recogen esas preocupaciones y proponen respuestas tangibles. La primera define la función del farmacéutico (WHA47.12). Al hacerlo, "exhorta a los farmacéuticos y a sus asociaciones profesionales en todo el mundo a que, mediante su contribución al control reglamentario, a la fabricación de productos farmacéuticos y al servicio de la comunidad, apoyen las políti-

cas de la OMS incorporadas en su estrategia revisada en materia de medicamentos y desarrollen la profesión en todos los niveles"... y, en particular:

- "a que ejerzan la vigilancia necesaria para asegurar la calidad de los productos y servicios farmacéuticos en el momento de la fabricación, importación o exportación y en todas las fases de la cadena de distribución", y
- "a que se encarguen de la gestión de los sistemas de adquisición y suministro de medicamentos, cooperando así en los esfuerzos encaminados a detectar y prevenir la distribución de preparaciones farmacéuticas indebidamente etiquetadas, adulteradas, falsificadas o que no se ajustan a las normas de calidad exigidas".

La segunda resolución (WHA47.17), centrada particularmente en la inocuidad, eficacia y calidad de los productos farmacéuticos, señala que: "... el comercio de productos farmacéuticos se está haciendo más complejo como resultado del creciente número de países que fabrican y exportan preparaciones farmacéuticas y sustancias biológicas e ingredientes activos, y de la aplicación de nuevas tecnologías a su producción"; "... los países necesitan desarrollar la capacidad de garantizar la calidad de todos los productos de esa índole — sean comerciales o genéricos, de producción nacional o importados — existentes en sus mercados"; "... una prevalencia inaceptable de productos farmacéuticos de calidad menor a la norma y falsificados en el comercio internacional amenaza con socavar la confianza en el sistema de atención de salud porque tales productos pueden ser ineficaces o tóxicos".

De acuerdo con ello, en dos de sus párrafos operativos, la resolución "reafirma las premisas expresadas en los Principios Orientadores de la OMS para los pequeños servicios nacionales de reglamentación farmacéutica y en el Esquema OMS de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos Objeto de Comercio Internacional" e "insta a los Estados Miembros a que asignen los

recursos y el personal necesarios para fortalecer su capacidad de reglamentación nacional".

No es fácil presentar esta propuesta a los gobiernos a menudo ansiosos de librarse de dar apoyo presupuestario central y directo a los servicios públicos. Además, en un momento de lucha e inestabilidad políticas generalizadas, tampoco ha captado la atención del público general ni de los medios de comunicación en la medida que indudablemente merece. No debemos olvidar que cada uno de nosotros necesita medicamentos en algún momento de la vida. Esperamos que surtan efecto y, por supuesto, que sean inocuos. Abrigamos la esperanza de reducir al mínimo el número de incidentes trágicos ocurridos antes de tomar medidas enérgicas en todos los niveles y dentro de cada administración, para vencer la amenaza de los medicamentos ilícitos de calidad menor a la norma. Estos últimos se encuentran en todas partes. Ningún individuo ni gobierno puede considerarse exento del riesgo que acarrear.

RETIROS DEL MERCADO

Etamiván: se retira del mercado (Tailandia)

El Ministerio de Salud Pública ha decidido retirar del mercado todas las preparaciones farmacéuticas que contengan etamiván (un estimulante del sistema nervioso central y de las vías respiratorias), etamiván-etofilina y etamiván-diclorhidrato de hexobendina.

Las formulaciones de soluciones inyectables y orales de un solo ingrediente seguirán vendiéndose, pero se han reclasificado como "medicamentos especialmente controlados" para uso exclusivo en los hospitales.

Dicloverina (diciclomina), doxilamina, piridoxina: se retiran del mercado (Tailandia)

El Ministerio de Salud Pública ha decidido retirar todas las preparaciones farmacéuticas que contienen dicloverina (diciclo-

mina), doxilamina y piridoxina, indicadas para prevenir el vómito. Esta medida se basa en la observación de su potencial teratogénico.

Gangliósidos de cerebro bovino (Cronassial®): suspensión de la venta (Italia)

El Ministerio de Salud ha suspendido la autorización de venta de los productos farmacéuticos que contienen gangliósidos de cerebro bovino. Esta medida se tomó después de que el Consejo Nacional de Salud examinara varios documentos recientes que muestran que el uso de estas preparaciones puede causar el síndrome de Guillain-Barré y por falta de pruebas de la eficacia terapéutica del principio activo. Los productos de interés son Cronassial® (Fidia), Biosinax® (Rhône Poulenc Rorer), Megan® (Lab. Farm. Dott. Medici), Sinassial® (Fidia), Sincronal® (Sinax), y Sygen® (Fidia).

El Decreto se aplica a todas las preparaciones que contienen gangliósidos de cerebro de ganado bovino. Estos productos ya no se pueden vender, y se exige que las compañías los retiren del mercado en su totalidad.

Bromocriptina: desautorización del empleo (Estados Unidos de América)

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) ha recibido preguntas sobre su intención de desautorizar el empleo de bromocriptina, producto comercializado en los Estados Unidos con la marca registrada Parlodel, indicado para suprimir la lactación.

La FDA ha iniciado el proceso conducente a la desautorización del empleo de la bromocriptina después de recibir informes de reacciones adversas graves sufridas por las mujeres que lo usaron con ese fin. Estos informes comprenden 31 mujeres tratadas con bromocriptina que tuvieron ataques apopléjicos, 9 mortales, y 63 que sufrieron convulsiones. Cuarenta por ciento de quienes notificaron esas dos afecciones dijeron que no había otra causa. La FDA ha recibido 7 infor-

mes de mujeres que han sufrido infarto del miocardio, mortal en uno de los casos. Otras 16 pacientes fueron hospitalizadas por razones distintas de la apoplejía, el infarto del miocardio o ataque: 7 por cefalea con hipertensión grave, 2 por cefalea sin hipertensión y 7 por otros trastornos.

Estos informes presentados a la FDA y otros similares notificados en la literatura médica indican que algunas pacientes tratadas con bromocriptina para suprimir la lactación pueden sufrir hipertensión, ataques, apoplejía e infarto de miocardio, aunque se desconoce la proporción de efectos adversos. Además, la lactación se puede suprimir de forma más inocua con compresas frías y vendajes compresivos, dando analgésicos si es necesario.

El Comité Asesor en Medicamentos para la Fertilidad y la Salud Materno-infantil de la FDA cree que la posibilidad de que la bromocriptina pueda causar graves efectos adversos a algunos pacientes supera los pocos beneficios de su empleo para tratar afecciones pasajeras que puedan responder a un tratamiento más conservador. Por tanto, después de evaluar la relación riesgo-beneficio a partir de la información disponible, dicho organismo ha introducido las medidas necesarias para desautorizar el uso del producto para esa indicación.

ENMIENDAS A LA ROTULACIÓN

Lansoprazol: se revisa el prospecto a causa de trombocitopenia (Japón)

La Oficina de Asuntos Farmacéuticos ha revisado la información sobre los productos farmacéuticos que contienen lansoprazol (Takepron®: Takeda), un inhibidor de la bomba de protones, para indicar que puede producirse trombocitopenia en casos raros.

Esta medida se tomó después de haber recibido informes de 5 casos de trombocitopenia posteriores a la administración de lansoprazol. Los pacientes eran 2 hombres y 3 mujeres de 19 a 83 años de edad. El tratamiento duró de 4 a 26 días y se administraron

30 mg cuatro veces al día. La trombocitopenia apareció de 3 a 20 días después de comenzar el tratamiento con lansoprazol, pero el recuento de plaquetas se normalizó en todos los casos excepto en uno, de 2 a 39 días después de suspender el fármaco. No se pudo descartar la posibilidad de una relación causal, ya que la reducción del recuento de plaquetas se detectó durante el tratamiento en todos los casos notificados.

Se ha determinado que la anemia y la leucopenia son reacciones adversas a los inhibidores de la bomba de protones (antagonistas de los receptores H_2 de la histamina) y dicha oficina insta encarecidamente a los médicos a que se mantengan alerta con respecto a la posible aparición de manifestaciones de trastornos sanguíneos medicamentosos, particularmente durante el tratamiento de la úlcera péptica.

Diltiazem: se revisa el prospecto para incluir advertencia sobre la sustitución de productos (España)

La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo ha revisado el prospecto de las formulaciones de diltiazem, un bloqueador de los canales de calcio de liberación lenta, para incluir la siguiente advertencia: "Como no se han realizado estudios comparativos del efecto terapéutico de las diferentes formulaciones de diltiazem de liberación lenta, no se recomienda sustituir un producto por otro, excepto por recomendación particular del médico prescriptor".

Se exigió a los fabricantes que revisaran la información de esos productos a más tardar el 30 de abril de 1994.

Furosemida: se revisa el prospecto a causa de choque (Japón)

La Oficina de Asuntos Farmacéuticos ha revisado la información sobre los productos farmacéuticos que contienen furosemida (Lasix®: Hoechst), un diurético de asa, para indicar que puede producirse choque en casos raros y que los pacientes deben mante-

nerse bajo estricta observación durante el tratamiento. Si se observa alguna anomalía, en particular, reacciones anafilactoides, conviene suspender el tratamiento y poner en práctica las medidas de urgencia necesarias.

La Oficina ha tomado esa medida después de recibir cuatro informes de choque y síntomas anafilactoides en pacientes tratados con furosemida. En tres casos había probabilidades de relación causal: los efectos adversos que sufrieron dos de esos pacientes aparecieron inmediatamente después de la administración de furosemida; el tercero mostró cianosis leve unas 12 horas después de tomar la dosis inicial y síntomas anafilactoides de 20 a 30 minutos después de la segunda y tercera dosis. El cuarto paciente, tratado con otros medicamentos simultáneamente, mostró síntomas de choque e hipotensión inmediatamente después de la administración de dicho producto.

Bicarbonato de sodio: rotulación de los antiácidos de venta libre (Estados Unidos de América)

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha propuesto una enmienda de la monografía final sobre los antiácidos de venta libre que contienen bicarbonato de sodio como ingrediente activo, para exigir declaraciones concretas sobre las indicaciones, advertencias e instrucciones pertinentes en las etiquetas de las formas de dosificación oral que deban disolverse en líquido antes de la administración, como polvos y gránulos o tabletas efervescentes.

Como se propuso, no se debe permitir la afirmación de que esas formas de dosificación oral "alivian el malestar causado por el consumo excesivo de alimentos y bebidas". En las advertencias propuestas conviene indicar a los consumidores que eviten tomar antiácidos que contengan bicarbonato de sodio cuando el estómago esté demasiado lleno de comida o de líquido y que disuelvan por completo ese producto antes de beberlo y se abstengan de tomar más de la dosis recomendada. La FDA ha hecho esta propuesta

después de examinar la literatura publicada de 1926 a 1993, en la que se notifica un total de 21 casos de ruptura gástrica, cinco de los cuales fueron mortales, después de ingerir bicarbonato de sodio para aliviar el malestar gastrointestinal. Aunque eso sucede muy raras veces, dicho organismo estima que es suficientemente grave para justificar la advertencia.

Antisépticos orales: proyecto de monografía final sobre los productos de venta libre (Estados Unidos de América)

Como parte de su continua revisión de los productos de venta libre, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha presentado propuestas para rotular los anti-sépticos que reducen el riesgo de infección de las heridas de la boca. Este es el tercer segmento de una monografía conjunta que cubre productos anestésicos, analgésicos, astringentes, material de curetaje y limpieza de heridas bucales, emolientes y calmantes del malestar bucal.

Después de revisar los anti-sépticos orales de uso tópico disponibles actualmente en el mercado, la FDA ha determinado que ninguno es aceptable para venta libre, con excepción de la polividona yodada al 5%, autorizada para uso profesional solo para un tratamiento que no exceda 7 días. Se usa el término "antiséptico" en lugar de "antimicrobiano" para mantener la uniformidad con otros informes.

Los siguientes productos se consideran *perjudiciales* o *inefectivos*: ácido bórico, alcanfor, boroglicerol (boroglicerina), clorato potásico, cloruro férrico, cresol, dicromato sódico, meraleína sódica, y tintura de mirra.

No se pudo determinar la inocuidad ni la efectividad de los siguientes productos por falta de datos: ácido benzoico, alcohol, amiltricresoles secundarios, bálsamo de tolú, bromuro de domifeno, caprilato sódico, cloruro de bencetonio, cloruro de benzalconio, cloruro de cetalconio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de decalinio, cloruro de metilosani-

lina (violeta de genciana), complejo de clorofilina y cobre, eucaliptol, mentol, metilsalicilato, nitromersol, oxiquinolina, peróxido de carbamida en glicerol anhidro (glicerina), peróxido de hidrógeno, polividona yodada, preparaciones de fenol (fenol o fenolato sódico), preparaciones de timol (timol y yoduro de timol), y yodo.

Dicho organismo señala que la mayor parte de esos productos seguirán vendiéndose para otros usos.

Antimicóticos: monografía final sobre los productos tópicos de venta libre (Estados Unidos de América)

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha publicado una monografía final sobre los antimicóticos tópicos de venta libre para el tratamiento de *Tinea pedis* (pie de atleta), *T. cruris* (prurito crural) y *T. corporalis* (tiña).

Se estima que los ingredientes indicados a continuación son *aceptables*: clioquinol al 3%, haloprogina al 1%, nitrato de miconazol al 2%, polividona yodada (povidona yodada) al 10%, tolnaftato al 1%. El ácido undecilénico, el undecilenato de calcio, el undecilenato de cobre y el undecilenato de zinc pueden emplearse solos o en combinación en cualquier proporción que permita tener una concentración total de undecilenato de 10 a 25%.

Otros ingredientes que se consideran *inaceptables*, son los siguientes: ácido benzoico, ácido bórico, ácido propiónico, ácido salicílico, alcanfor, alcloxa, alquitrán de hulla, amiltricresoles secundarios, benzoxiquina, borato de sodio, candicidina, caprilato de sodio, clorotimol, cloroxilenol, cloruro de bencetonio, diclorofeno, fenilsalicilato, fenol, fenolato sódico, fucsina básica, *m*-cresol, mentol, metacresol alcanforado, metil-*p*-hidroxibenzoato (metilparabén), nistatina, propil-*p*-hidroxibenzoato (propilparabén), propionato de zinc, resorcinol (resorcina), sulfato de aluminio, sulfato de oxiquinolina, y sulfato de potasio y aluminio (alumbre de potasio).

Protectores dermoastringentes: monografía final sobre su uso en los productos de venta libre (Estados Unidos de América)

Como parte de su revisión de los productos farmacéuticos de venta libre, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) ha publicado una monografía final sobre el uso de protectores dermoastringentes, que son productos que se aplican a la piel o a las membranas mucosas con efecto coagulante local y limitado de las proteínas.

Los únicos ingredientes activos aceptables para ese fin son:

- Acetato de aluminio de 0,13 a 0,5%. [Según la formulación y concentración del producto comercializado, el fabricante debe dar las debidas instrucciones para que la solución para uso del consumidor contenga de 0,13 a 0,5% de acetato de aluminio.]
- Sulfato de aluminio de 46 a 63%. [La concentración se basa en el equivalente anhidro.]
- Agua de hamamelis, Farmacopea de los Estados Unidos (loción de hamamelina).

Indicaciones

Acetato de aluminio de 0,13 a 0,5%.

“Para el alivio temporal de las irritaciones leves de la piel ocasionadas por” [escoja una o más de las causas siguientes] “hiedra venenosa”, “zumaque”, “toxicodendro”, “picaduras de insectos”, “pie de atleta” o “erupciones causadas por jabones, detergentes, cosméticos o joyas”. Forma de empleo: “Para inmersión, remoje la parte afectada en la solución por 15 a 30 minutos. Deseche la solución cada vez que la use. Repita la operación tres veces al día”.

Sulfato de aluminio de 46 a 63%.

“Cuando se usa como lápiz hemostático, detiene la hemorragia causada por pequeñas cortadas y abrasiones superficiales de la piel, como las que se producen al afeitarse”. Forma de empleo: Humedezca la punta del lápiz con agua y aplíquela a la parte afectada. Séquela después de su uso”.

Agua de hamamelis. *“Para alivio de las irritaciones leves de la piel causadas por” [escoja una o más de las causas siguientes] “picaduras de insectos” o “cortadas” o “rasguños leves”. Forma de empleo: “Aplíquese a la parte afectada cuantas veces sea necesario”.*

Compresas o vendajes húmedos. *“Empape un paño blanco limpio y suave (como un pañal o un pedazo de sábana) en la solución, exprímalo suavemente y aplíquelo sin presionar a la parte afectada. Empápelo en la solución cada 15 ó 30 minutos y aplíquelo a la parte afectada. Deseche la solución cada vez que la use. Repita la operación cuantas veces sea necesario”.*

Advertencias

Acetato de aluminio de 0,13 a 0,5%.

“Solo para uso externo. Evite el contacto con los ojos”. “Para uso como compresa o vendaje húmedo: no cubra la compresa ni el vendaje húmedo con plástico para evitar la evaporación”. “Si la afección empeora o los síntomas persisten más de 7 días, deje de usar este producto y consulte al médico”.

Sulfato de aluminio de 46 a 63%. *“Solo para uso externo. Evite el contacto con los ojos”.*

Agua de hamamelis. *“Solo para uso externo. Evite el contacto con los ojos”. “Si la afección empeora o los síntomas persisten más de 7 días, deje de usar este producto y consulte al médico”.*

Tratamiento tópico de furúnculos: monografía final sobre los productos de venta libre (Estados Unidos de América)

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) ha determinado que no hay ningún ingrediente activo generalmente reconocido como inocuo y efectivo para uso en productos de venta libre para reducir el tamaño de un furúnculo o la infección que ocasiona, y que faltan datos de estudios a doble ciego adecuados y bien controlados. Los calmantes de los síntomas locales (dolor y malestar) se consideran analgésicos externos. Por ello, los siguientes ingredientes usados antes en esos productos son inaceptables para ese fin: aceite de sasafrás, alcanfor, azufre, alqui-

trán de enebro (aceite de cade), alquitrán de pino, aminoacridina, benzocafina, calomel, cerato de rosina, colesterol, extracto líquido de cornezuelo (del centeno), fenol, hexaclo-rofeno, ictamol, isobutambén, lanolina, mentol, metilsalicilato, óxido de zinc, petro-lato, rosina, subnitrato de bismuto, sulfato de magnesio, sulfato de oxiquinolina, sulfato, timol, y triclosán.

También se tuvieron en cuenta los un-güentos que contienen varios ingredientes para secar los furúnculos. Se estimó que los datos actuales no permiten determinar la efi-cacia de esas preparaciones.

REACCIONES ADVERSAS

Duramadre: evaluación del riesgo de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (Alemania)

La Oficina Federal de Sanidad ha deci-dido reevaluar el riesgo de transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob por uso de productos farmacéuticos que contienen du-ramadre. Dicho organismo ha solicitado a los fabricantes que le envíen todos los informes de reacciones adversas que sugieran enfer-medad de Creutzfeldt-Jakob, junto con deta-lles de los criterios de selección de donantes y las indicaciones (distintas de cirugía cere-bral o craneana) para el empleo de los pro-ductos correspondientes.

Preparación de quinidina y verapamilo de dosis fija: reacciones proarrítmicas (Alemania)

La Oficina Federal de Sanidad ha soli-citado al fabricante que proporcione infor-mación suplementaria sobre las reacciones adversas presuntamente asociadas con la preparación de quinidina y verapamilo (Cor-dichin®: Minden) de dosis fija, en particular, sobre los efectos proarrítmicos.

En vista del elevado número de infor-mes de efectos proarrítmicos, algunos de los cuales fueron mortales, dicho organismo ha decidido reevaluar la razón beneficio-riesgo

de la preparación de quinidina y verapamilo, que tiene un pequeño rango terapéutico y una variación farmacocinética notable entre individuos.

Tintes para el cabello: se examina su uso (Estados Unidos de América)

La Administración de Alimentos y Me-dicamentos de los Estados Unidos de Amé-rica (FDA) ha publicado los resultados de un estudio realizado junto con la Sociedad Esta-dounidense contra el Cáncer, en el que se averiguó si el uso de tintes para el cabello au-menta el riesgo de cáncer.

Se revisaron los datos epidemiológicos correspondientes a más de 575 000 mujeres para determinar si existía un vínculo causal entre el uso de tintes para el cabello, sobre todo cuando se usa durante períodos prolonga-dos, y el desarrollo de diversos tipos de cáncer.

Si bien los resultados del estudio indi-can que el uso prolongado del tinte negro (20 años o más de uso constante) puede aumen-tar levemente el riesgo de algunos tipos raros de cáncer, se constató que las usuarias de tin-tes permanentes para el cabello no corren el riesgo de desarrollar cáncer como resultado de esa práctica.

En un estudio anterior más pequeño se había expresado preocupación por la exis-tencia de un posible vínculo entre el uso de tinte para el cabello y una tasa un poco más elevada de prevalencia de linfoma no hodg-kiniano en las mujeres. Dicho organismo seguirá colaborando con la Sociedad Esta-dounidense contra el Cáncer en la evalua-ción de los datos de este importante estudio prospectivo.

Pancreatitis iatrógena (Reino Unido)

Se sabe que la pancreatitis está aso-ciada a los cálculos biliares y al consumo ex-cesivo de alcohol, pero raras veces se cree que sea producida por medicamentos. Sin em-bargo, se han notificado casos de pancreatitis asociada a fármacos de varias clases, como diuréticos, inhibidores de la enzima de con-versión de la angiotensina (ECA), inmuno-

supresores (azatioprina y corticosteroides), antiepilépticos (valproato de sodio) y antibacterianos (tetraciclinas y sulfonamidas). También se reconoce que puede producirse al administrar algunos de los empleados para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (didanosina y pentamidina).

Es difícil establecer una relación causal entre la pancreatitis y un medicamento. A menudo es una tarea ardua determinar la importancia de cada informe, porque la pancreatitis puede formar parte de la enfermedad para cuyo tratamiento se recetó el producto. Por ejemplo, en 27 informes se ha asociado con la cimetidina. Esto podría indicar que existe una verdadera asociación, pero entre las explicaciones más probables están la incertidumbre en cuanto al diagnóstico de úlcera péptica y pancreatitis o la posibilidad de que la úlcera péptica predisponga a los pacientes a la pancreatitis. Estos 27 informes también deben considerarse en el marco de muchos millones de recetas de cimetidina.

Ha habido pocos estudios formales de la posible asociación de la pancreatitis con los medicamentos. Sin embargo, uno ha mostrado que el uso de tiazida o de diuréticos de asa es dos veces más común en pacientes con pancreatitis que en controles apareados. Sin embargo, el Comité ha recibido solo ocho informes de pancreatitis asociada con diuréticos, cifra que puede indicar desconocimiento de esa relación.

También se reveló la asociación entre la azatioprina y la pancreatitis (17 informes) en un ensayo clínico aleatorio en que 6 de 113 pacientes (5%) tratados con azatioprina tuvieron manifestaciones de pancreatitis 21 días después de haber comenzado a tomarla. También se produce pancreatitis en pacientes que han recibido transplantes, quizás provocada por los inmunosupresores.

Según lo observado en informes espontáneos y casos de readministración, otros medicamentos que parecen precipitar la pancreatitis incluyen los aminosalicilatos como mesalazina (15), sulfasalazina (6), olsalazina (1) y valproato de sodio (29, dos de los cuales fueron mortales), y los inhibidores de la ECA

como captopril (11), enalapril (10), fosinopril (1) y quinapril (1). Ocho pacientes tomaron diuréticos e inhibidores de la ECA simultáneamente. Ha habido muy pocos informes de pancreatitis asociada con el uso de otros antihipertensivos.

A veces, la pancreatitis puede ser inducida por medicamentos, pero es muy raro que se reconozca esa causa. La causalidad es difícil de determinar, sobre todo en ancianos que reciben polifarmacoterapia. No obstante, se debe tener presente esa posibilidad.

Notificación de reacciones adversas a medicamentos: importante para la seguridad de los pacientes (Reino Unido)

En los 30 años transcurridos desde que se inició el programa de expedición de tarjetas amarillas ha aumentado constantemente el número de informes recibidos, de unos 5000 en los años sesenta a 10 000 en 1980 y a 20 000 en 1992. Se reciben informes de médicos generales y de hospitales, forenses y dentistas. La efectividad del programa para identificar los mayores peligros en cuanto a la inocuidad de los medicamentos se ha demostrado muchas veces; algunos ejemplos recientes se presentan en el cuadro 1. Se han elaborado programas similares en otras partes del mundo, pero pocos han tenido el grado de apoyo médico recibido en el Reino Unido. Es indispensable mantener ese apoyo para la seguridad del paciente.

Ensayos poscomercialización patrocinados por empresas: se modifican las normas (Reino Unido)

Hace poco se expidieron nuevas normas, que se resumen a continuación, sobre la realización de estudios patrocinados por empresas en la práctica general o en los hospitales para evaluar la inocuidad de un producto comercializado.

Se recalca que esos estudios no deben realizarse con fines de promoción y que la compañía patrocinadora debe abstenerse de

CUADRO 1. Advertencias tempranas importantes de nuevas reacciones adversas a medicamentos identificadas por medio del sistema de notificación espontánea del Reino Unido desde 1990

Año	Producto	Reacción adversa
1990	dinoprostona (Propess)	hipertonía uterina y sufrimiento fetal
1990	fenol (aerosol antiséptico a base de cloramina para la garganta)	edema de la epiglotis y la laringe
1990	gotas oftálmicas de metipranolol (Glauline)	uveítis
1990	mesalazina (Asacol)	nefrotoxicidad
1991	terodilina (Micturin)	arritmias ventriculares
1992	terbinafina (Lamisil)	pérdida del gusto, disfunción hepática
1993	paroxetina (Seroxat)	síntomas de abstinencia, reacciones distónicas
1993	remoxiprida (Roxiam)	anemia aplásica
1993	pancreatinas con alto contenido de lipasa Creon 25000 Nutrizym 22 Pancrease HL Panzyltrat 25000	estrechez colónica en los niños con fibrosis quística

participar de una forma que lleve a pensar en un ejercicio de promoción. No conviene ofrecer, solicitar ni dar ningún incentivo a los médicos para que participen en un estudio, pero se les puede ofrecer pago de conformidad con las escalas de honorarios publicadas, en compensación por el trabajo realizado y los gastos incurridos.

Es preciso mantener patrones de conducta profesional y de confidencialidad sumamente estrictos. Los registros médicos personales deben facilitarse solo al médico del paciente, que es el único concededor de la clave de los códigos usados para proteger la identidad de este último. Cuando se solicite información personal a los pacientes, se les asigne sistemáticamente a diferentes tratamientos o se realicen otras investigaciones, es preciso enviar el protocolo para aprobación de un comité de ética de la investigación. Además, conviene instituir un procedimiento para oír e investigar las quejas sobre asuntos científicos, éticos o de promoción, incluso posible fraude científico y, cuando proceda, referir cualquier transgresión al órgano profesional disciplinario correspondiente.

Las normas se refieren a "las investigaciones formales realizadas con objeto de evaluar en la práctica clínica la inocuidad de los medicamentos comercializados". Se hace hincapié en la práctica clínica, no solo en la vigilancia. El propósito de los estudios puede ser

investigar posibles peligros o señalar asuntos de inocuidad antes no reconocidos. Se consideran cuatro tipos de diseños de estudios.

En los *estudios de cohortes* se debe proporcionar a los médicos colaboradores el prospecto autorizado de cada fármaco que se pretende usar. Los pacientes seleccionados han de ser lo más representativos posible de la población general de usuarios, a menos que se escoja un subgrupo particular en los objetivos del estudio. La decisión de recetar un medicamento y la de incluir al paciente en la cohorte deben ser independientes entre sí. En ningún caso se recetará a un paciente un medicamento determinado para que participe en un estudio: el producto debe recetarse solo después de una evaluación clínica normal, y en las fichas del estudio de cada paciente hay que incluir una justificación de la prescripción. En el plan de estudio conviene indicar el número máximo de pacientes registrados por un solo médico y ningún paciente deberá inscribirse en más de un estudio al mismo tiempo.

Los *estudios de casos y controles*, en que se comparan los antecedentes de la exposición farmacológica de los pacientes con el efecto adverso presuntivo y varios controles apropiados sin esa afección, suelen ser retrospectivos. En el diseño de cada uno se debe dar cuenta de las fuentes conocidas de sesgo y confusión.

La *vigilancia de casos*, cuyo propósito es establecer o excluir la exposición farmacológica de pacientes con enfermedades que pueden ser causadas por medicamentos y los controles apropiados, crea problemas específicos de diseño. Se pide a las compañías patrocinadoras que establezcan vínculos particularmente estrechos con el organismo de reglamentación al determinar los arreglos más apropiados para la notificación de casos.

A veces, los *ensayos clínicos grandes* pueden ser útiles para investigar los temas de seguridad poscomercialización. Estos estudios pueden incluir la asignación aleatoria a tratamientos diferentes, pero en otros aspectos los pacientes deben estudiarse en las condiciones más normales posible. El diseño y la realización de estudios deben ceñirse a las pautas vigentes para ensayos clínicos de fase IV. Los criterios de exclusión han de limitarse a contraindicaciones citadas en el prospecto autorizado, a menos que guarden una estrecha relación con los objetivos particulares del estudio.

En todo caso, la responsabilidad de realizar un estudio de buena calidad patrocinado por una compañía compete a un médico nombrado y debidamente registrado del departamento médico de la compañía o a un agente nombrado con la debida calificación y competencia médica, y contratado por la compañía para supervisar el ensayo y establecer vínculos con el departamento médico. Se debe considerar la posibilidad de nombrar a un grupo asesor independiente para supervisar el estudio y vigilar los aspectos del ensayo relativos a la seguridad de los pacientes.

Ensayos clínicos: requisitos (España)

La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios ha publicado una circular que especifica los requisitos para realizar ensayos clínicos de productos medicinales con personas menores de edad o incompetentes.

El representante legal del participante preparará una declaración de consentimiento por escrito después de recibir y en-

tender la información pertinente. Cuando su estado lo permita, y siempre que se trate de niños de 12 años o más, el sujeto dará también su consentimiento para participar en el ensayo después de recibir toda la información correspondiente de forma comprensible. Las copias de ambas declaraciones deberán enviarse a la autoridad competente.

El investigador es responsable de obtener el consentimiento informado de ambas partes antes de incluir al participante en el estudio y de firmar la notificación respectiva.

USO RACIONAL

Óxido de etileno: nota de orientación (Unión Europea)

El Grupo de Trabajo sobre la Calidad de los Productos Medicinales del Comité de Productos Medicinales Patentados ha publicado una nota de orientación sobre el uso del óxido de etileno en la fabricación de materias primas para productos farmacéuticos, productos acabados y envases.

Información toxicológica básica. El óxido de etileno es una sustancia que, por su estructura epóxido, es muy reactiva en los sistemas biológicos. En las células vivas produce alquilación y reacciona con el ADN, el ARN y las proteínas. Sus propiedades citotóxicas, carcinógenas y mutagénicas, demostrables en pruebas *in vitro* e *in vivo*, se atribuyen a esas características.

Los datos epidemiológicos de diversas fuentes indican que en las personas expuestas al óxido de etileno en el lugar de trabajo es mayor el riesgo de desarrollar leucemia y tumores. En vista del potencial genotóxico conocido y de la carcinogenicidad comprobada del óxido de etileno, se recomienda emplearlo en la fabricación de productos farmacéuticos solo cuando sea absolutamente necesario y nunca en concentración mayor de 1 parte por millón (ppm). Esta cantidad se basa en el límite actual de detección del producto.

Cualquier uso en exceso de este límite debe justificarse debidamente, teniendo en

cuenta la evaluación clínica de la relación riesgo-beneficio del producto objeto de consideración.

Uso del óxido de etileno. El óxido de etileno se usa en la síntesis de materias primas para productos farmacéuticos y como agente esterilizador.

Puesto que solo es efectivo como agente esterilizante de superficie, debe emplearse únicamente para esterilizar envases y cierres. Su uso para esterilizar las materias primas y las diversas formas de dosificación se deben justificar y validar caso por caso. Debe emplearse para esterilización solamente cuando no haya una alternativa más inocua.

Alcohol en los medicamentos: máximas concentraciones permisibles en los jarabes de venta libre (Estados Unidos de América)

Después de analizar las recomendaciones de su Comité Asesor en Fármacos de Venta Libre, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) ha propuesto una norma que establece la concentración máxima permisible de alcohol (etanol, alcohol etílico) como ingrediente inactivo de los jarabes de venta libre: 0,5% para los niños menores de 6 años; 5% para los niños de 6 a 12 años, y 10% para los adultos y los niños mayores de 12 años. Además, la propuesta exige que se indique el contenido de alcohol en un lugar visible de la primera página de la documentación del producto.

Medicinas homeopáticas: nueva legislación para los productos de venta libre (Reino Unido)

El 13 de febrero de 1994 entró en vigor un esquema de registro de los productos homeopáticos de venta libre para uso humano en el Reino Unido, en observancia de los requisitos establecidos por la Unión Europea. Los productos registrados deberán ceñirse a normas de calidad e inocuidad similares a las de las medicinas alopáticas de venta autorizada, pero no se exigirán pruebas de eficacia.

El nuevo esquema cubrirá los productos para uso oral y externo, pero no se registrará ninguna indicación terapéutica específica. Los productos no se considerarán inocuos si contienen más de 1 parte por 10 000 de la tintura madre o un fármaco recetado administrable en una dosis equivalente a más de una centésima parte de la dosis mínima de ese producto empleada en la medicina alopática.

Las enmiendas al reglamento de expedición de licencias incluyen el requisito según el cual los fabricantes de productos homeopáticos registrados deben emplear los servicios de una persona calificada. Se enmiendan el reglamento de rotulación y el de preparación de folletos para incluir los requisitos estándar para los productos homeopáticos registrados. Se exigirá que los rótulos y folletos lleven la siguiente información: los nombres científicos de los productos que forman parte de la materia prima homeopática, seguidos del grado de dilución "con los símbolos de la farmacopea empleados en relación con el proceso de fabricación homeopática de esa materia prima allí descrito"; el nombre y la dirección del titular del certificado de registro y, cuando sea distinto, del fabricante; el método y, de ser necesario, la vía de administración; la fecha de vencimiento; la presentación farmacéutica; la información dada durante la promoción de ventas; cualquier precaución especial en cuanto al almacenamiento; cualquier advertencia especial necesaria sobre el producto en cuestión; el número del lote; el número de registro asignado por la autoridad encargada de conceder la licencia correspondiente, precedido de las letras "HR"; las palabras "producto medicinal homeopático sin indicaciones terapéuticas autorizadas", y una advertencia de que el usuario debe consultar a un médico si persisten los síntomas.

Amiprilosa: no se recomienda para la artritis reumatoide (Estados Unidos de América)

El Comité Asesor en Artritis de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América ha desa-

consejado que se autorice la venta de amipri-
losa (Therafectin®: Greenwich), un agente
antiinflamatorio, para el tratamiento de la ar-
tritis reumatoide. Asimismo, ha determi-
nado que faltan pruebas fehacientes de su
efectividad e inocuidad.

Ácido acetilsalicílico para el corazón: advertencia contra la automedicación (Estados Unidos de América)

La Administración de Alimentos y Me-
dicamentos de los Estados Unidos de Amé-
rica (FDA) ha propuesto que, en la rotulación
de muchos fármacos de venta libre que con-
tienen ácido acetilsalicílico, se advierta a los
usuarios sobre la necesidad de consultar al
médico cuando piensen automedicarse por
períodos prolongados con objeto de reducir
el riesgo de infarto del miocardio u otras en-
fermedades cardiovasculares. Aunque hay
pruebas fehacientes de que el uso de ácido
acetilsalicílico puede reducir el riesgo de un
segundo infarto de miocardio, dicho orga-
nismo estima que es poco probable que dis-
minuya el de un primer infarto, excepto
cuando los pacientes tienen episodios ines-
tables de angina de pecho.

A dicho organismo le preocupa tam-
bién que el público crea que el ácido acetilsa-
licílico es inocuo por haberlo usado solo por
períodos breves. Además, hay un mayor
riesgo de apoplejía hemorrágica por su uso
prolongado. Por esa razón, la información so-
bre las indicaciones del ácido acetilsalicílico
para tratar problemas cardiovasculares se
destina solo a los médicos. Se estima que el
uso inocuo para esas indicaciones depende de
la supervisión por profesionales de salud y del
juicio que ellos emitan sobre el posible bene-
ficio para el paciente.

Preparaciones de dosis fijas con rifampicina: promesa y realidad

El Programa de Lucha contra la Tubercu-
losis de la Organización Mundial de la Sa-
lud (OMS) y la Unión Internacional contra

la Tuberculosis y las Enfermedades Pulmo-
nares han hecho la siguiente declaración
conjunta:

“Se ha notificado en forma amplia y
precisa el resurgimiento de la tuberculosis a
escala mundial, lo que es motivo de profunda
preocupación. El aumento simultáneo de ce-
pas de *M. tuberculosis* resistentes a isoniazida
y rifampicina y a menudo también a otros
medicamentos se ha señalado como una
emergencia sanitaria mundial. La farmaco-
resistencia en casos de tuberculosis es cau-
sada casi siempre por prescripción o con-
sumo indebidos. Las consecuencias puede
sufrirlas el paciente tratado o una persona in-
fectada por otra que recibió monoterapia por
cualquier razón”.

“Obviamente, una de las mejores for-
mas de reducir la posibilidad de monoterapia
consiste en administrar los medicamentos
antituberculosos juntos en tabletas o cápsu-
las. Esa terapia no es nueva, se ha estudiado
bien y fue recomendada por la Unión Inter-
nacional contra la Tuberculosis y las Enfer-
medades Pulmonares en su declaración de
1989 sobre el tratamiento de la tuberculosis y
por la OMS en una declaración más detallada
hecha en 1993. Sin embargo, en esas decla-
raciones se advierte que *debe* demostrarse la
biodisponibilidad de *cualquier* preparación de
dosis fija que contenga rifampicina (junto con
isoniazida o con esta y pirazinamida)”.

“Durante mucho tiempo se ha recono-
cido que hay preparaciones de dosis fija de
biodisponibilidad comprobada. Sin em-
bargo, en los estudios de varias preparacio-
nes de dosis fija que contienen rifampicina se
demostró que su absorción era deficiente o
nula. Por desgracia, casi no se prestó aten-
ción a estos estudios y se han seguido ven-
diendo y usando varias preparaciones de do-
sis fija de dudosa calidad. Además, un análisis
continuo ha revelado problemas permanen-
tes relativos a la biodisponibilidad de la ri-
fampicina en esos productos. Puesto que un
elemento importante de la estrategia para re-
solver el creciente problema de la tuberculo-
sis polifarmacorresistente es la receta de pre-
paraciones de dosis fijas, es probable que
aumente su uso”.

“Por ende, la Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Pulmonares y el Programa de Lucha contra la Tuberculosis de la OMS, profundamente preocupados por el incumplimiento con el requisito de *demostrar la biodisponibilidad* de cualquier preparación de rifampicina de dosis fija, recomienda asignar máxima prioridad a las medidas que se especifican seguidamente.

- Todas las organizaciones o personas, incluso los programas nacionales de lucha antituberculosa y los ministerios de salud, al comprar fármacos para el tratamiento de la tuberculosis deben verificar la biodisponibilidad de las tabletas o cápsulas de preparaciones de dosis fijas que contengan rifampicina.
- Esa seguridad debe ser provista por el fabricante en un prospecto del producto, tal como lo estipula el organismo nacional de reglamentación farmacéutica responsable, en el que se deben explicar los análisis realizados para determinar la biodisponibilidad y los resultados obtenidos. Se deben obtener garantías en cuanto a los productos importados por medio del Sistema OMS de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos Objeto de Comercio Internacional.
- Conviene establecer un laboratorio independiente donde se pueda evaluar por contrato la biodisponibilidad de los productos que contienen rifampicina, con métodos estandarizados y a petición de los organismos nacionales de reglamentación farmacéutica o de otros órganos compradores de medicamentos, incluso los ministerios de salud y los programas nacionales de lucha antituberculosa. Esto es importante para garantizar el debido examen de los productos cuya biodisponibilidad no se haya determinado”.

La Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Pulmonares y el Programa de Lucha contra la Tuberculosis de la OMS proporcionarán información a solici-

tud de los interesados sobre las instalaciones de fabricación y los resultados de la evaluación independiente de los productos.

Medicamentos excretados en la leche humana (Estados Unidos de América)

La Academia Estadounidense de Pediatría actualizó hace poco un compendio de información sobre el paso de medicamentos y otras sustancias químicas a la leche humana, publicado por primera vez en 1983. Hasta ahora, los datos se han obtenido sobre todo de búsquedas bibliográficas. Las ediciones futuras incluirán además lo indicado en varios informes de casos que los médicos deben presentar tanto a la Academia como a la Administración de Alimentos y Medicamentos.

La información se destina a promover prácticas de prescripción seguras y a ayudar a los médicos a aconsejar a las madres que necesiten tomar medicamentos recetados durante la lactancia. Solo nueve de los productos enumerados están terminantemente contraindicados en esos casos. Entre ellos se encuentra la bromocriptina, que solía emplearse mucho como inhibidor de la lactación. La ciclofosfamida, la ciclosporina, la doxorubicina y el metotrexato están contraindicados como resultado de su acción inmunosupresora y de varias afirmaciones que indican que estos fármacos pueden afectar adversamente el crecimiento y promover la carcinogénesis. El litio se cita porque se ha afirmado que las concentraciones sanguíneas en lactantes pueden acercarse a 50% de las maternas. Se incluyen otros dos compuestos a partir de informes independientes recibidos sobre presuntas reacciones adversas: se han citado casos de vómito, diarrea y convulsiones en un lactante cuya madre tomó ergotamina (un medicamento contra la jaqueca) en la dosis recomendada. Además, se han notificado tiempos de protrombina y tromboplastina parcial prolongados en un niño cuya madre tomó el anticoagulante fenindiona.

Otros seis medicamentos (el ácido 5-aminosalicílico, el ácido acetilsalicílico, la sul-

fasalazina, el fenobarbital, la primidona y la clemastina) se citan como potencialmente perjudiciales para el lactante, según lo indican uno o más informes de presuntos efectos adversos, aunque no están terminantemente contraindicados.

Se ofrecen listas completas de radiofármacos, agentes psicotrópicos y todos los productos objeto de abuso, que son peligrosos no solo para el lactante sino también para la salud física y emocional de la madre. Sin embargo, se dan listas mucho más largas de medicamentos "que suelen ser compatibles con la lactancia materna".

Lamentablemente, dos de las características más sobresalientes de las listas son la escasez de información sobre las concentraciones del medicamento en la leche humana y la medida en que los registros siguen basándose en informes extraoficiales aislados de presuntos efectos adversos que, en algunos casos importantes, se prepararon hace unos 50 años. En vista de eso, de la insuficiencia manifiesta de los bancos de datos accesibles y de la incertidumbre general de los conocimientos sobre el tema, no parece lógico que las listas más extensas se refieran a medicamentos "que suelen ser compatibles con la lactancia materna".

Se necesita acopiar mucha más información por medio de investigaciones sistemáticas sobre la cuantía en que los productos terapéuticos pasan a la leche humana. Hasta que no se disponga de más datos, se aconseja a los médicos que se pregunten, antes de prescribir una receta a una madre lactante, si el tratamiento medicamentoso es realmente necesario.

Normas de vacunación antineumocócica (Australia)

La Sociedad Australiana y Neozelandesa del Tórax ha publicado normas para médicos sobre el uso de vacunas neumocócicas. Los consejos parten de que las pruebas existentes no sustentan una estrategia de salud pública de vacunación de todas las personas en determinados grupos de riesgo, pero se insta encarecidamente a los médicos a que

consideren la posibilidad de vacunar discrecionalmente a los pacientes que reúnan las siguientes características:

1. Pacientes con asplenia funcional o anatómica. De preferencia, la vacuna debe administrarse antes de la esplenectomía, pero no cuando sea probable que el paciente comience la quimioterapia en los 14 días siguientes.
2. Pacientes adultos con alcoholismo crónico o enfermedad sistémica crónica de los pulmones, el corazón, el hígado o los riñones, sobre todo cuando la afección haya obligado a hospitalizarlos en los últimos 5 años.
3. Pacientes con infección asintomática por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o asociada solamente con linfadenopatía generalizada.
4. Pacientes de más de 2 años de edad con síndrome nefrótico.
5. Pacientes con pérdidas crónicas de líquido cefalorraquídeo que no puedan corregirse con cirugía.

La vacuna (que es conveniente administrar junto con la vacuna contra la influenza) raras veces se asocia con efectos adversos sistémicos. Se estima que se producen reacciones anafilactoides en cerca de 5 dosis por millón, y mialgia y reacciones locales graves en casi de 1% de los casos. Los estudios efectuados con animales no han proporcionado pruebas de embriotoxicidad ni teratogenicidad, pero se recomienda demorar la vacunación durante el embarazo, a menos que aumente mucho el riesgo de reinfección.

Las concentraciones de anticuerpos se reducen en proporción variable según el serotipo examinado. La reducción es más rápida en los niños y en todos los pacientes con asplenia, síndrome nefrótico o inmunosupresión. Se recomienda revacunar cada 3 a 5 años a los niños mayores de 10 años que padecen síndrome nefrótico, asplenia o anemia drepanocítica. En otros casos, se recomienda un intervalo de vacunación de 6 años. La revacunación a intervalos mayores de 4 años no se ha asociado con un aumento de la incidencia de reacciones adversas.

DECISIONES DIVERSAS

Prácticas adecuadas para la distribución de productos farmacéuticos (Unión Europea)

La Unión Europea ha publicado guías destinadas a garantizar la calidad de los productos farmacéuticos en la cadena de distribución. Las guías propuestas se establecen según los siguientes principios: la venta de todos los productos pertenecientes a la cadena de distribución se autorizará de conformidad con la legislación de la Unión; se cumplirá con las debidas condiciones de almacenamiento en todo momento, incluso durante el transporte; se evitará la contaminación de los productos entre sí y con los procedentes de fuentes externas; las existencias se mantendrán en movimiento adecuadamente; los productos se guardarán en un lugar seguro; habrá un sistema de seguimiento para poder localizar cualquier producto presuntamente deteriorado, y se instituirá un sistema apropiado de retiro del mercado.

Se hace especial hincapié en la necesidad de tener en cada lugar de distribución un administrador, a quien se asignará la responsabilidad particular de velar por la introducción y el mantenimiento de un sistema de control de la calidad y llevar registros en el momento de realizar cada operación, de tal forma que se pueda seguir la trayectoria de todos los acontecimientos y actividades de importancia.

Se aconseja que cuando se descubran productos falsificados se mantengan apartados de los demás, se rotulen claramente como artículos de venta prohibida y se informe de inmediato a las autoridades competentes y al titular de la licencia del producto genuino.

Triptófano: se reintroduce en el mercado para los casos de depresión resistente (Reino Unido)

El triptófano oral se vendió como anti-depresivo hasta abril de 1990, cuando se suspendió el uso general de dos productos (Pa-

citron® y Optimax®) después de recibir informes de que causaban el síndrome de eosinofilia-mialgia (SEM). Se cree que este síndrome se debe a una impureza, pero no hay certeza al respecto. Aunque no se puede justificar su uso para tratar casos de depresión leve o moderada, próximamente se reintroducirá el triptófano en el mercado (Optimax®: E. Merck), sobre todo para los casos de depresión resistente, con controles de fabricación más estrictos.

A estos efectos, se han establecido las restricciones y condiciones que figuran a continuación. El triptófano debe ser recetado únicamente por especialistas de hospitales a pacientes que han tenido depresión grave y continua más de 2 años, después de intentar los tratamientos medicamentosos habituales, y como complemento de otro fármaco. Los pacientes tratados con triptófano necesitan vigilancia estricta y regular, en la que se preste especial atención al recuento de eosinófilos y a los síntomas o signos indicativos del SEM (por ejemplo, dolores musculares o articulares, fiebre y erupción). El triptófano puede suministrarse solamente si el médico y el paciente están inscritos en un sistema de vigilancia llamado OPTICS (Optimax® Information and Clinical Support), que está gestionado por el titular de la licencia del producto. Se solicitará información sobre la mejoría del paciente después de 3 a 6 meses y a intervalos de 6 meses de ahí en adelante. El sistema se ha establecido para evaluar la inocuidad del triptófano y un comité examinará regularmente los datos pertinentes.

En la información se recalca la importancia de vigilar a esos pacientes y se pide que se comunique de inmediato cualquier reacción adversa presunta, ya sea directamente o por medio del OPTICS.

Nuevas indicaciones: captopril (Francia)

Lopril (Bristol-Myers Squibb, Francia), tabletas de 25 y 50 mg. Inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA). Nueva indicación: tratamiento prolongado de

los pacientes con disfunción ventricular izquierda después del infarto del miocardio.

Captopril: se amplían las indicaciones para incluir la nefropatía diabética (Estados Unidos de América)

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha autorizado la venta de captopril (Capoten®, Bristol-Myers), un agente antihipertensivo, para tratar la nefropatía y prevenir la insuficiencia renal en pacientes con diabetes juvenil insulín dependiente (de tipo 1) y retinopatía. Antes, la nefropatía diabética se trataba solo con hemodiálisis o trasplante renal.

En la actualidad, se ha autorizado la venta de captopril solamente para el tratamiento prolongado de pacientes con proteinuria mayor de 500 mg diarios. No se ha demostrado que sea efectivo para tratar la diabetes del adulto y la no insulín dependiente.

Cimetidina (Francia)

Tagamet (SmithKline Beecham, Francia), tableta efervescente de 200 mg. Antagonista de los receptores H₂ de la histamina. Nueva indicación: prevención del síndrome de Mendelson durante la anestesia obstétrica mediante la alcalinización del líquido gástrico, como complemento de las medidas convencionales para todas las pacientes. Antes se había autorizado su uso en infusión intravenosa para tratar casos de varicela en pacientes inmunocomprometidos.

Aciclovir: se amplían las indicaciones para incluir la varicela (Reino Unido)

Se ha autorizado la venta del antivirico aciclovir (Zovirax®: Wellcome) en formulación oral para el tratamiento de la varicela zoster.

Referencias

Current Problems in Pharmacovigilance. Vol. 20, agosto de 1994.

Talk Paper. Food and Drug Administration. T94-37, 17 de agosto de 1994.

WHO Pharmaceuticals Newsletter. No. 3, marzo de 1994.

WHO Pharmaceuticals Newsletter. No. 4, abril de 1994.

WHO Drug Information. Vol. 8, No. 1, 1994.

WHO Drug Information. Vol. 8, No. 2, 1994.

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 Regional de Medicamentos Esenciales 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.