

Información Farmacológica

Octubre 1984

Nuevas especialidades terapéuticas comercializadas en Estados Unidos de América

El número de nuevas entidades moleculares aprobadas en 1983 por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos disminuyó notablemente comparado con el de los dos años anteriores. En 1983 se aprobaron 14 nuevos agentes (28 en 1982), 13 de los cuales están indicados para uso terapéutico y uno para diagnóstico. En el cuadro 1 se enumeran los agentes terapéuticos comercializados por primera vez en 1983, junto con siete productos que, aunque aprobados

en 1982, no se lanzaron al mercado hasta 1983. Seis del total de agentes comercializados en EUA por primera vez en 1983, fueron clasificados por la FDA como 1-A (nueva entidad molecular que representa un avance terapéutico significativo). Un producto fue clasificado como 1-B (avance modesto). Los demás medicamentos recibieron la clasificación 1-C (poco o ningún avance terapéutico) y son, en muchos aspectos, similares a productos existentes en el mercado, aunque hay situaciones en las cuales algunas de las nuevas especialidades ofrecen ventajas. (Fuente: Hussar, D. A. *New Drugs*, 1983. *American Pharmacy* Vol. N524, N° 3, marzo 1984. Derechos de autor, 1983. *American Pharmacy*, American Pharmaceutical Association, EUA. Reservados todos los derechos. Traducción autorizada.)

En este número:

- ESPECIALIDADES TERAPEUTICAS COMERCIALIZADAS EN EUA
- BROMOCRIPTINA
- BUPIVACAINA
- FENILBUTAZONA
- FENILPROPANOLAMINA
- RESERPINA
- VITAMINA A

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, D.C., 20037, EUA.

Decisiones recientes sobre fiscalización

En esta sección se detallan las decisiones recientemente adoptadas en algunos Estados Miembros para suspender o limitar por razones de inocuidad o eficacia el uso de medicamentos específicos. (Fuente: Documento de la OMS PHA (DIA) 84.2.1.)

CUADRO 1—Nuevas especialidades terapéuticas comercializadas en Estados Unidos de América en 1983.^a

| Nombre genérico | Nombre comercial | Fabricante | Clasificación terapéutica | Presentación | Clasificación de la FDA ^b |
|--|------------------|-------------------------|--|--------------------------------|--------------------------------------|
| Acido acetohidroxi- droxámico | Lithostat | Mission | Coadyuvante contra infecciones del tracto urinario | Tableta | 1-A |
| Atracurio, besilato | Tracrium | Burroughs Wellcome | Relajante muscular | Parenteral | 1-B |
| Bumetanida | Bumex | Roche | Diurético | Parenteral Tableta | 1-C |
| Ceftizoxima sódica | Cefisox | Smith Kline & French | Antibiótico | Parenteral | 1-C |
| Cefuroximo sódico | Zinacef | Glaxo | Antibiótico | Parenteral | 1-C |
| Celulosa sódica, fosfato ^c | Calcibind | Mission | Hipercalciuria | Polvo | 1-A |
| Chenodiol | Chenix | Rowell | Cálculos biliares | Tableta | 1-A |
| Ciclopirox, olamina ^c | Loprox | Hoechst-Roussel | Antimicótico | Pomada | 1-C |
| Ciclosporina | Sandimmune | Sandoz | Inmunosupresor | Parenteral Solución oral | 1-A |
| Econazol, nitrato ^c | Spectazole | Ortho | Antimicótico | Pomada | 1-C |
| Etomidato ^c | Amidate | Abbott | Anestésico | Parenteral | 1-C |
| Etoposido | VePesid | Bristol | Antineoplásico | Parenteral | 1-A |
| Guanadrel, sulfato ^c | Hylorel | Pennwalt | Antihipertensivo | Tableta | 1-C |
| Indapamida | Lozol | USV | Diurético | Tableta | 1-C |
| Netilmicina, sulfato | Netromycin | Schering | Antibiótico | Parenteral | 1-C |
| Praziquantel ^f | Biltricide | Miles | Antiesquistosomiasico | Tableta | 1-A |
| Ranitidina, clorhidrato | Zantac | Glaxo, Roche | Agente contra secre- ciones gástricas | Tableta | 1-C |
| Triazolam ^c | Halcion | Upjohn | Hipnótico | Tableta | 1-C |

^a Dos agentes, el tioconazol, antimicótico tópico, y el oxprenolol, antihipertensivo, fueron aprobados en 1983, pero no se comercializaron ese año.

^b Clasificación de nuevos medicamentos de la FDA: 1 = nueva entidad molecular; A = avance terapéutico significativo; B = avance modesto; C = poco o ningún avance terapéutico.

^c Aprobado por la FDA en 1982, pero no comercializado hasta 1983

Bromocriptina: cambios en la rotulación (EUA)

La FDA ha comunicado a la OMS en carta reciente que, de acuerdo con el fabricante y teniendo en cuenta las reacciones adversas observadas en mujeres

después del parto, se introducirán en la rotulación de la bromocriptina las modificaciones siguientes:

1. se identificará claramente el fármaco como un alcaloide del cornezuelo de centeno;

2. la lista de reacciones adversas incluirá la hipertensión, el choque y las convulsiones;

3. se agregará una advertencia específica relativa a la hipertensión y se señalará el peligro de administrar simultáneamente otros alcaloides del cornezuelo de centeno o fármacos que afectan la presión sanguínea.

Bupivacaína: paro cardíaco (EUA)

Después de una serie de casos bien documentados de paro cardíaco, algunos de ellos mortales, asociados con el empleo de la bupivacaína en la anestesia epidural obstétrica, los fabricantes del fármaco han advertido recientemente que ya no se recomiendan concentraciones de 0,75% para ese propósito. Ahora, la bupivacaína está contraindicada en el bloqueo paracervical obstétrico y ya no se recomienda para la anestesia regional intravenosa (bloqueo de Bier). Estas reacciones parecen atribuibles a la inyección intravascular involuntaria del producto y se pone de relieve que es difícil o imposible la reanimación aunque la preparación y el tratamiento sean apropiados. El empleo de la bupivacaína en la anestesia paracervical por bloqueo, que nunca ha sido recomendado en la rotulación, ha ocasionado bradicardia y muerte fetales. La nueva rotulación contiene también instrucciones precisas para el empleo de la bupivacaína al 0,5% o al 0,25% en la anestesia epidural. Se aconseja el uso de una dosis de prueba adecuada, de ser posible que contenga epinefrina, para detectar la administración intravascular. La inyección debe administrarse en dosis crecien-

tes, con intervalos suficientes entre ellas para detectar las secuelas de un eventual escape intravascular o intratecal.

Dextrano: reacciones adversas (EUA)

Se han notificado a la FDA 12 casos de reacciones adversas al dextrano—incluidas tres defunciones—que ocurrieron durante la primera mitad de 1983. Otros efectos adversos observados fueron disnea, enrojecimiento facial, erupción cutánea, fiebre, oliguria, arritmia cardíaca y, con más frecuencia, descenso de la presión sanguínea. Estas reacciones se manifestaron durante la administración de dextrano 40 (dextrano de bajo peso molecular) y dextrano 70, por lo común en los primeros minutos de la infusión. En cada uno de los tres casos mortales se había administrado menos de 10 ml. En estos últimos años el empleo de dextrano ha variado poco y todavía no se sabe si esas notificaciones reflejan un aumento real de la frecuencia de reacciones graves o tan solo una mejor notificación. Las probabilidades de una reacción anafiláctica o de tipo anafilactoide son mayores cuando el dextrano se administra a un paciente que acusa un elevado título de anticuerpos dextranorreactivos. Estos anticuerpos aumentan la respuesta a polisacáridos dietéticos o bacterianos, y no como consecuencia de la administración anterior de dextrano. Con objeto de neutralizar con un hapteno el anticuerpo formado, un fabricante ha elaborado recientemente un producto de peso molecular muy bajo denominado dextrano 1. Se observó en ensayos clínicos que la inyección de 20

ml de dextrano 1 por vía intravenosa dos minutos antes de la infusión de dextrano 40 ó 70 reducía de manera significativa la incidencia de efectos secundarios graves (pero no de los moderados o leves). Se espera que en un futuro próximo se distribuya dextrano 1 con el dextrano 40 y 70. El Comité Asesor de Productos Sanguíneos de la FDA ha sugerido que se haga pronto una revisión de las indicaciones de los dextrans. Mientras tanto, es preciso que el médico que piense utilizar esos productos esté advertido de las posibles reacciones adversas y solo emplee dextrano cuando esté específicamente indicado.

Fenilbutazona y oxifenbutazona: restricciones y retirada del mercado (Finlandia)

El Consejo Nacional de Salud de Finlandia ha informado a la OMS que todas las preparaciones de oxifenbutazona han sido retiradas del mercado y que las indicaciones para el empleo de fármacos que contengan fenilbutazona han quedado restringidas exclusivamente al tratamiento de la espondilitis anquilosante y de la artritis gotosa.

Fenilbutazona y oxifenbutazona: restricción de su empleo (República Federal de Alemania)

La Oficina Federal de Salud de la República Federal de Alemania, después de examinar la información presentada por Ciba-Geigy sobre la frecuencia de reacciones adversas graves—en especial

lesiones gastrointestinales y discrasias sanguíneas potencialmente letales—ha hecho suya la recomendación formulada por dicha empresa en el sentido de que estos medicamentos queden reservados de ahora en adelante para la gota aguda y las exacerbaciones agudas de la espondilitis anquilosante. Se ha pedido a todos los fabricantes de productos que contengan estas sustancias que revisen en consecuencia las indicaciones y notifiquen a todos los médicos del país las razones del cambio. Los productos de fabricantes que no se han plegado a esta decisión han sido oficialmente retirados del mercado. Se ha aconsejado a los pacientes que estén tomando uno de estos medicamentos que consulten con su médico.

Fenilpropranolamina: cambios reglamentarios (Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte)

A raíz de las notificaciones recientes de hipertensión y otros efectos adversos después de la administración de productos que contenían fenilpropranolamina, el Departamento de Salud y Seguridad Social del Reino Unido ha decidido que todos los productos medicinales que la contengan se expendan solo con prescripción médica, con la excepción de los productos indicados para aliviar la tos, el catarro y la fiebre del heno, cuya dosis diaria recomendada no exceda de 75 mg. La máxima concentración permitida en las pulverizaciones y gotas nasales seguirá siendo de 2,0%. Con el fin de permitir las correspondientes adaptaciones del proceso de comercialización este cambio entrará en vigor en el plazo de unos doce meses.

Isotretinoíno: aborto espontáneo y defectos congénitos (EUA)

Dadas las notificaciones de importantes defectos congénitos humanos y de abortos espontáneos en pacientes que utilizaban isotretinoíno, la FDA ha insistido en la necesidad de evitar la prescripción de este fármaco a mujeres gestantes o que puedan quedar embarazadas. Las malformaciones notificadas son hidrocefalo, oído externo pequeño o deformado, oclusión parcial o total de los conductos auditivos externos y anomalías cardíacas. La mayoría de los niños presentaban defectos múltiples. Este medicamento fue introducido por primera vez en el mercado de Estados Unidos en septiembre de 1982 para el tratamiento del acné quístico recalcitrante intenso. Se calcula que el 38% de los usuarios son mujeres de 13 a 19 años. El isotretinoíno ha estado siempre contraindicado durante el embarazo por sus efectos teratógenos bien comprobados en animales. Sin embargo, se ha revisado la rotulación para incluir información sobre anomalías congénitas humanas y se ha reforzado la contraindicación relativa al embarazo, destacándola en letra negrita. Como la vida media del isotretinoíno es breve, no hay razón para suponer que el fármaco afecte adversamente a las futuras gestaciones, siempre que se suspenda por lo menos un mes antes de la concepción. Otros efectos adversos observados en pacientes que recibían este fármaco son pseudotumor cerebral, hiperuricemia, ileítis regional y opacidad corneal, todos ellos incluidos ahora en la rotulación.

Para que la persona que recete este

fármaco esté advertida del peligro que entraña, el fabricante ha enviado recientemente dos cartas a profesionales de salud señalando los nuevos datos referentes a la teratogenicidad y otros efectos adversos del isotretinoíno. Asimismo, la FDA ha pedido al fabricante que prepare un nuevo prospecto informativo para las pacientes, con objeto de destacar la necesidad de evitar el embarazo. El fabricante ha proporcionado a farmacéuticos y médicos etiquetas de color, alusivas al peligro de defectos congénitos, que pueden pegarse a la etiqueta del frasco y en la receta.

Pentazocina: cambios reglamentarios (Suecia)

La pentazocina, dada la información que se ha ido acumulando acerca de su uso indebido, ha pasado a la categoría de agente narcótico en Suecia. Ahora quedará sometida a las mismas medidas de control que la morfina: solo puede despacharse por prescripción escrita cuando no están incluidos otros fármacos, y se expende únicamente contra receta.

Reserpina: tumorigenicidad (EUA)

En la rotulación de las preparaciones que contienen reserpina vendidas en Estados Unidos se advierte el potencial tumorigeno de esta sustancia durante su administración prolongada a roedores. Las lesiones enumeradas incluyen fibroadenomas mamarios en ratones hembra, tumores malignos de las vesículas seminales en ratones macho y tumores malignos de la médula suprarrenal.

nal en ratas macho. Conviene advertir que la significación de estas observaciones sigue siendo incierta. Se cree que los neoplasmas de la mama están relacionados con un efecto de aumento de la prolactina, ya que se conoce la existencia de una correlación general entre la duración y magnitud del aumento de la prolactina plasmática y el grado de carcinogenicidad mamaria en los roedores. La información al respecto fue considerada por primera vez por un Comité Especial de la FDA sobre Reserpina y Cáncer de Mama el cual, en 1978, declaró que no podía descartarse la posibilidad de una relación causal básica entre el empleo de reserpina y el cáncer de mama. La recomendación de que se revisara la rotulación en la forma mencionada fue hecha por el Comité Asesor en Fármacos Cardiovasculares y Renales, de la FDA, el cual ha examinado de nuevo los datos pertinentes.

Vitamina A: cambios reglamentarios (Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte)

En una carta reciente el Departamento de Salud y Seguridad Social del Reino Unido expresó su preocupación ante la autoadministración de grandes cantidades de vitamina A por algunas mujeres durante los primeros meses de la gestación. Se supone—sobre todo a base de estudios con animales—que la vitamina A, adquirible sin receta médica en el Reino Unido, puede causar efectos teratógenos cuando se consume en exceso. Por lo tanto, solo deben tomarse dosis diarias de esa vitamina su-

periores a 7 500 UI para el tratamiento de una carencia vitamínica confirmada y bajo vigilancia médica. En consecuencia, el Comité de Inocuidad de Medicamentos ha recomendado que los productos medicinales cuya dosis diaria recomendada sea de 7 500 UI (equivalentes a 2 250 μg de retinol) o más se despachen solo con prescripción médica.

Fármacos diversos: cambios reglamentarios

India

El Ministerio de Salud y Bienestar de la Familia de la India ha informado recientemente a la OMS que el Gobierno Central ha prohibido la importación en el país de los siguientes fármacos:

- Nialamida
- Practolol
- Amidopirina
- Fenacetina
- Metapirileno y sus sales.

El propio Ministerio ha comunicado también a la OMS que el Gobierno Central ha prohibido la fabricación y venta de los siguientes fármacos:

- Amidopirina
- Fenacetina
- Ungüento de penicilina para piel y ojos
- Preparaciones orales líquidas de tetraciclina
- Nialamida
- Practolol
- Metapirileno y sus sales
- Combinaciones en dosis fijas que contengan las sustancias siguientes:

vitaminas con agentes antiinflamatorios y tranquilizantes
atropina con analgésicos y antipiréticos

estricnina y cafeína en preparaciones tónicas

yohimbina y estricnina con testosterona y vitaminas

hierro con estricnina, arsénico y yohimbina

bromuro de sodio o hidrato de cloral con otros fármacos

antihistaminas con agentes anti-diarreicos

penicilina con sulfonamidas

vitaminas con analgésicos

tetraciclina con vitamina C

medicamentos del grupo de la hidroxiquinolina, salvo las preparaciones que se emplean para el tratamiento de la diarrea y la disentería o que son exclusivamente de uso externo

esteroides con otros fármacos de uso sistémico, excepto las preparaciones antiasmáticas

cloranfenicol para uso interno, exceptuadas las combinaciones de esta sustancia y estreptomina

cornezuelo de centeno

vitaminas con medicamentos anti-tuberculosos, salvo las combinaciones de isoniazida con clorhidrato de piridoxina (vitamina B6).

Zambia

El Ministerio de Salud de la República de Zambia ha informado recientemente a la OMS de las restricciones siguientes impuestas a la importación, exportación

y empleo de ciertos fármacos, las cuales recibieron sanción legal el 7 de diciembre de 1983.

1. Queda prohibido el empleo como anticonceptivo de acetato de medroxiprogesterona en forma inyectable.

2. Solo se permitirá la importación o exportación de las sustancias siguientes previa autorización expedida por el Director de Servicios Médicos:

a) Amidopirina y preparaciones que contengan esta sustancia;

b) Cloroquinol en preparaciones para uso interno;

c) Preparaciones hormonales para la prueba del embarazo que contengan estrógenos o progestógenos;

d) Acetato de medroxiprogesterona en forma inyectable para su empleo como anticonceptivo, y

e) Clorhidrato de metacualona y preparaciones que contengan esta sustancia.

3. También son aplicables a la importación o exportación de las sustancias enumeradas en el inciso 2 las condiciones siguientes:

Cuando se alegue que una sustancia tóxica a la que se aplique esta reglamentación se encuentra en Zambia en tránsito, el portador deberá presentar, a la entrada y a la salida del país y en cualquier otro momento en que se lo pida un funcionario del Departamento de Aduanas e Impuestos al Consumo del Departamento de Inmigración, un oficial de la policía o cualquier persona con autorización escrita del Consejo de Farmacia y Sustancias Tóxicas, pruebas documentales de que la exportación de

esa sustancia tóxica del país de origen o de suministro y su importación al país de destino final han sido autorizadas por el respectivo organismo de fiscalización farmacológica, u otra autoridad competente, de los países interesados.

4. A continuación figura la lista completa de sustancias para las que rigen estas disposiciones:

- Lisergido y sus sales
- Mescalina y sus sales
- Psilocina y sus sales, ésteres y éteres
- Psilocibina y sus sales
- Amidopirina y preparaciones que contengan esta sustancia
- Clioquinol en preparaciones de uso interno
- Preparaciones hormonales para la prueba del embarazo que contengan estrógenos y progestógenos
- Acetato de medroxiprogesterona en forma inyectable para su uso como anti-conceptivo
- Clorhidrato de metacualona y preparaciones que contengan esta sustancia
- Amfetamina y sus sales
- Dexamfetamina y sus sales
- Metacualona
- Metamfetamina y sus sales
- Metilfenidato y sus sales
- Fenciclidina y sus sales
- Fenmetrazina y sus sales.

Reglamentación de medicamentos (Chile)

La Dirección del Instituto de Salud Pública de Chile ha dictado una serie de resoluciones que reglamentan o prohíben la comercialización de varios fármacos importantes. A continuación se presenta un resumen de las resoluciones pertinentes:

Corticoides: uso tópico

Para evitar el uso inadecuado, indiscriminado y sin control médico de productos farmacéuticos de uso tópico que contienen corticoides y disminuir el riesgo potencial de inducir insuficiencia adrenocortical secundaria especialmente en niños, el Instituto exigirá que los rótulos de estos productos incluyan en forma destacada el siguiente texto: Advertencia: no usar por períodos prolongados de tiempo y en áreas extensas de la piel, sin indicación médica. (Resolución 850 del 22 de enero de 1984.)

Productos que contienen ácido acetilsalicílico: envases y rotulación

Para disminuir el riesgo de intoxicación de niños con este fármaco se exigirá que los productos que contengan ácido acetilsalicílico en dosis de 100 mg no podrán tener aditivos saborizantes. Los rótulos de todos los productos con este ingrediente deberán poner la siguiente advertencia: No dejar al alcance de los niños. Los productos deberán presentarse en tiras de celofán, aluminio, en planchas con divisiones individuales para comprimidos o en envases que no puedan ser abiertos con facilidad por los niños. (Resolución 1300 del 14 de febrero de 1984).

Fenacetina y aminofenazona: prohibición de su uso

Se prohibió el uso de la fenacetina en la formulación de productos farmacéuticos por los efectos adversos que produce (nefropatías, metahemoglobi-

nemia). Los fabricantes de medicamentos cuyas fórmulas incluyan la fenacetina podrían sustituirla por ácido acetilsalicílico o paracetamol. La prohibición de la aminofenazona (noramidopirina) en la formulación de productos farmacéuticos se debe al riesgo potencial de cancerogenicidad. Los fabricantes deberán modificar sus fórmulas eliminando el fármaco.

*Ciertas asociaciones medicamentosas:
prohibición*

No podrán registrarse asociaciones medicamentosas constituidas por antibióticos o quimioterápicos con agentes antitusivos y/o mucolíticos debido a que: a) no presentan ventajas terapéuticas frente al uso de cada uno de los fármacos por separado, y b) no permiten flexibilidad en la dosificación de sus componentes, lo que puede favorecer un aumento de la incidencia a la resistencia bacteriana por la administración de dosis subterapéuticas de antibióticos o quimioterápicos. (Resolución 1099 del 20 de febrero de 1984.)

**Boletín Informativo sobre
Medicamentos (Chile)**

El Instituto de Control Nacional del Instituto de Salud Pública de Chile inició en 1984 la publicación de un *Boletín Informativo sobre Medicamentos* con objeto de difundir entre los profesionales de la salud del país información actualizada que contribuya al uso racional, seguro y eficaz de los medicamentos. El *Boletín* contiene tres secciones: medicamentos nuevos, que incluye monografías sobre productos recientemente registrados en el país; vigilancia farmacológica, que trata sobre medidas adoptadas para reducir la incidencia o gravedad de las reacciones adversas a los medicamentos, y varios, con información de índole diversa de interés para los profesionales de la salud.

Mayores detalles sobre el *Boletín* pueden solicitarse a la Dra. Q. F. Raquel Gonzáles D., Departamento de Control Nacional, Instituto de Salud Pública de Chile, Maratho 1000, Santiago, Chile.