

## Información Farmacológica

Octubre 1982

### **Investigaciones con sujetos humanos**

En el número anterior de esta sección se revisaron los antecedentes que llevaron a la elaboración de las directrices propuestas abajo y se detallaron las consideraciones de especial interés para los países en desarrollo que han sido incorporadas en ellas para asegurar conformidad con los códigos internacionalmente reconocidos.

---

#### **En este número:**

- INVESTIGACIONES CON SUJETOS HUMANOS
- DECISIONES RECIENTES SOBRE FISCALIZACION
  - Acido fólico
  - Aminofilina
  - Cloroprocaina
  - Diflumisal
  - Fenacetina
  - Paraquat
  - Quinidina
  - Timolol

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 Control de Medicamentos, Unidad de Vigilancia Epidemiológica, Organización Panamericana de la Salud, 525 Twenty-third St., N.W., Washington, D.C., 20037, EUA.

---

### **Directrices propuestas**

#### *Preámbulo*

Los progresos de la práctica clínica dependen del conocimiento de los procesos fisiológicos y patológicos subyacentes, y requieren, a la postre, ensayos con seres humanos. En este sentido se emplea la expresión "investigaciones con sujetos humanos".

El marco de esas investigaciones es muy amplio y abarca:

- Estudios de procesos fisiológicos, bioquímicos o patológicos, o de la respuesta a una intervención concreta —física, química o psicológica— en sujetos sanos o en enfermos sometidos a tratamiento.
- Ensayos prospectivos controlados de medidas de diagnósticos, profilaxis o tratamiento en grandes grupos de pacientes, con el fin de demostrar una respuesta concreta a partir de antecedentes biológicos individuales muy diversos.
- Estudios en que se determinan en la comunidad las consecuencias de medidas concretas profilácticas o terapéuticas.

Así pues, las investigaciones con sujetos humanos se definen, para los fines de estas directrices, de la manera siguiente:

- Cualquier estudio con sujetos humanos con vistas a la mejora de los conocimientos biomédicos, que no pueda ser considerado como simple elemento de un tratamiento clínico o de una práctica de salud pública ya establecidos, y que implique: a) intervención o evaluación física o psicológica, o b) obtención, almacenamiento y análisis de datos constituidos de información biomédica relativa a individuos identificables.

En estos estudios están incluidas no sólo las intervenciones planificadas en sujetos humanos sino también investigaciones en las que los factores ambientales se manipulan de suerte que podrían poner en peligro a personas accidentalmente expuestas.

Las condiciones se enuncian en términos amplios para que sean aplicables a los ensayos sobre el terreno de organismos patógenos y sustancias químicas tóxicas con fines médicos. Existen riesgos análogos en investigaciones con fines no médicos, pero éstas no constituyen el objeto del presente documento.

Las investigaciones con sujetos humanos deben estar exclusivamente a cargo de investigadores con capacidad y experiencia, y ajustarse a un protocolo experimental que especifique lo siguiente:

- la finalidad de la investigación;
- las razones por las que se han de usar sujetos humanos;
- la naturaleza y grado de los riesgos conocidos;
- la procedencia propuesta de los sujetos;
- los medios para garantizar que el consentimiento se otorga previa información suficiente.

Un órgano de revisión adecuado, independiente de los investigadores, ha de someter a un escrutinio científico y ético al protocolo de investigación propuesto.

Las directrices propuestas a continuación no ofrecerán en algunos países nada que no esté ya vigente de una u otra forma. Se han elaborado con especial referencia a las necesidades de los países en desarrollo y teniendo en cuenta las respuestas a un cuestionario recibidas de 45 administraciones sanitarias nacionales y 91 facultades de medicina de países en que las investigaciones médicas con sujetos humanos se practican, a lo sumo, sólo en escala limitada y sin criterio explícito para proteger a los sujetos contra daños involuntarios. Las respuestas corresponden a 60 países en desarrollo.

### **Declaraciones internacionales**

1. La primera declaración internacional sobre investigaciones con sujetos humanos fue el Código de Nüremberg de 1947, consecuencia de un juicio contra médicos acusados de haber hecho experimentos crueles con prisioneros y detenidos durante la Segunda Guerra Mundial. El Código hace particularmente hincapié en el "consentimiento voluntario" ("aceptación con conocimiento de causa" es la expresión que se emplea actualmente) del sujeto, lo que se especifica como "absolutamente esencial".

2. En 1964, la Asociación Médica Mundial, en su XVIII Asamblea Médica Mundial, adoptó la Declaración de Helsinki ("Helsinki I"), consistente en una serie de normas para orientar a los médicos dedicados a investigaciones clínicas, terapéuticas y no terapéuticas. En su XXIX Asamblea Médica Mundial de

1975, la AMM revisó esta Declaración ("Helsinki II"), ampliándola a las "investigaciones biomédicas con sujetos humanos". Entre las nuevas disposiciones importantes de la Declaración revisada están las siguientes: que los protocolos experimentales para investigaciones con sujetos humanos "deben ser remitidos a un comité especial independiente para estudio, formulación de observaciones y orientación" (artículo I, 2); que estos protocolos "deben siempre contener una exposición de las consideraciones éticas del caso e indicar que se cumplen los principios enunciados en la Declaración" (artículo I, 12); y que los informes sobre "experimentos que no se ajusten a los principios de la Declaración no deben ser aceptados para publicación" (artículo I, 8).

3. El Código de Nüremberg y la Declaración de Helsinki de 1964 quedaron reemplazados por "Helsinki II", que es el documento básico en este campo y como tal ha sido comúnmente aceptado.

4. Las presentes directrices se ajustan a la distinción hecha en "Helsinki II" entre las investigaciones médicas combinadas con la prestación de servicios profesionales (investigaciones clínicas) y las biomédicas no terapéuticas (no clínicas).

5. Aunque la validez de los principios generales establecidos en Helsinki II puede considerarse universal, sus modos de aplicación en circunstancias especiales tendrán, necesariamente, que variar. En las presentes directrices se procura, por tanto, no duplicar o enmendar esos principios sino sugerir cómo pueden aplicarse en las circunstancias especiales de muchos países tecnológicamente en desarrollo. Se destacan en particular las limitaciones del procedimiento de aceptación con conocimiento de causa y se hace referencia a cuestiones específicas de la in-

vestigación en las que los sujetos son comunidades y no individuos.

#### *Consentimiento del sujeto*

6. Según las disposiciones de "Helsinki II" (artículo II, 9), no deben utilizarse sujetos humanos en las investigaciones médicas a menos que se obtenga "su aceptación libre y con conocimiento de causa", después de haber sido debidamente informados de los "fines, métodos, beneficios previstos y posibles riesgos" del experimento y de que puedan abstenerse o retirarse de éste en cualquier momento. Sin embargo, la aceptación con conocimiento de causa ofrece al sujeto una salvaguardia imperfecta y, en todo momento, debería ser complementada con un examen ético del proyecto de investigación de que se trate. Además, hay numerosos individuos (niños, enfermos o deficientes mentales, adultos y personas que desconocen totalmente los conceptos médicos modernos) que no están capacitados para otorgar el debido consentimiento y en quienes la aceptación supondría una participación pasiva e incomprendida. Para esos grupos, en particular, el examen ético independiente es imprescindible.

#### *Niños*

7. Está fuera de toda duda que los niños nunca deben ser sujetos de investigaciones realizables con adultos. Sin embargo, su participación es indispensable en las investigaciones sobre enfermedades de la infancia y trastornos a los que el niño es particularmente susceptible. Siempre es necesario el consentimiento

del padre o la madre u otro tutor legal, después de una explicación completa de los fines del experimento y de los posibles peligros, molestias o inconveniencias.

8. En lo posible, y según la edad, debe recabarse la cooperación voluntaria del niño, una vez que haya sido sinceramente informado de cualquier posible molestia o inconveniencia. Cabe suponer que los niños mayores están capacitados para dar su aceptación con conocimiento de causa, lo que, de preferencia, irá acompañado del consentimiento de los padres u otro tutor legal.

9. En ninguna circunstancia deberán los niños ser sujetos de investigaciones que no les reporten ningún beneficio potencial, a menos que tengan por objeto elucidar condiciones fisiológicas o patológicas peculiares de la infancia y la niñez.

#### *Mujeres gestantes y lactantes*

10. Aunque en el caso de las mujeres embarazadas o lactantes, como tales, no hay problemas especiales de consentimiento con conocimiento de causa, por ningún concepto deben ser sujetos de investigaciones no terapéuticas que entrañen un riesgo para el feto o neonato, salvo que se trate de elucidar problemas del embarazo o la lactancia. Las investigaciones terapéuticas sólo son permisibles si su finalidad es mejorar la salud de la madre sin perjudicar a la del feto o del lactante, facilitar la viabilidad del feto y mejorar el desarrollo sano del lactante o las posibilidades de la madre de alimentarlo suficientemente.

Las investigaciones sobre interrupción del embarazo, o en previsión de la misma, no se prestan a una recomendación internacional porque es asunto que de-

pende de la legislación nacional y de los preceptos religiosos y culturales.

#### *Enfermos o deficientes mentales*

11. Esencialmente las mismas consideraciones éticas aplicables a los niños rigen para los enfermos o deficientes mentales. Nunca deben ser sujetos de investigaciones realizables con adultos en plena posesión de sus facultades, pero evidentemente son los únicos sujetos disponibles para las investigaciones sobre el origen y el tratamiento de trastornos o incapacidades mentales.

12. Debe obtenerse, en casos, la conformidad de la familia inmediata —cónyuge, padres, hijos o hermanos adultos— pero a veces su valor es dudoso, en especial cuando los familiares de enfermos o deficientes mentales consideran a éstos como una carga indeseada. Cuando un sujeto haya sido internado obligatoriamente en una institución por decisión judicial, tal vez se requiera sanción legal para la participación del sujeto en experimentos.

#### *Otros grupos sociales vulnerables*

13. La calidad del consentimiento otorgado por posibles sujetos que sean miembros de categoría inferior o subordinados de un grupo jerárquicamente estructurado requiere minuciosa consideración, ya que el deseo de ser voluntario puede estar indebidamente influido por la esperanza, justificada o no, de que ello reporte beneficios. Como ejemplos de esos grupos pueden citarse los estudiantes de medicina y de enfermería, el personal subalterno de hospitales y laboratorios, empleados de la industria farmacéutica y miembros del ejército.

### *Sujetos de comunidades en desarrollo*

14. Puede ocurrir que las comunidades de países en desarrollo no sean conocedoras de los conceptos y técnicas de la medicina experimental. Y es precisamente en estas comunidades donde las enfermedades no endémicas en los países desarrollados cobran un fuerte tributo en forma de padecimientos, invalidez y pérdida de vidas. Se necesitan urgentemente investigaciones sobre profilaxis y tratamiento de esas enfermedades que, en definitiva, sólo pueden llevarse a cabo en el seno de las comunidades expuestas.

15. Cuando los miembros de una comunidad no son lo bastante conscientes de las consecuencias de participar en un experimento para dar su aceptación directa y con conocimiento de causa a los investigadores, conviene que la decisión de participar o no se adopte con mediación de un dirigente de la comunidad que merezca confianza. Este intermediario debe explicar claramente que la participación es voluntaria y que todo participante queda en libertad de abstenerse o de retirarse en cualquier momento.

### *Investigaciones en la comunidad*

16. Cuando se emprende una investigación en la comunidad —por ejemplo de tratamiento experimental del agua, investigación sobre servicios de salud, o ensayos en gran escala de nuevos insecticidas, de nuevos agentes profilácticos o inmunizantes, o coadyuvantes o sucedáneos nutricionales —tal vez no sea viable el consentimiento individual, en cuyo caso la decisión final de emprender la investigación corresponderá a la autoridad sanitaria pertinente.

17. De todos modos, hay que emplear todos los medios posibles para informar a la comunidad interesada acerca de los fines de la investigación, las ventajas que se esperan de ella y los posibles riesgos o molestias. De ser factible, los individuos en desacuerdo deberían tener la opción de rehusar su participación. Sean cuales fueren las circunstancias, las consideraciones éticas y las salvaguardias aplicadas a las investigaciones con individuos deben adaptarse, en lo posible, al caso de la comunidad.

### *Procedimiento de examen crítico*

18. Las instituciones políticas, la organización de la práctica y las investigaciones médicas, y el grado de autonomía concedida a los investigadores médicos influyen en las disposiciones sobre examen crítico de las investigaciones con sujetos humanos. Ahora bien, independientemente de las circunstancias, en el seno de la sociedad existe una doble responsabilidad para garantizar:

- Que los medicamentos y dispositivos que se van a ensayar en sujetos humanos reúnan los requisitos necesarios de inocuidad.
- Que las disposiciones de Helsinki II se apliquen en todas las investigaciones biomédicas con sujetos humanos.

### *Determinación de la inocuidad*

19. Resulta más eficaz que la autoridad para determinar la inocuidad y calidad de los nuevos fármacos y dispositivos para uso humano esté asignada a un comité asesor multidisciplinario que ac-

túe a nivel nacional. Los clínicos, farmacólogos clínicos, farmacólogos, toxicólogos, patólogos, farmacéuticos y estadísticos pueden hacer una importante contribución a esas evaluaciones. En la actualidad, numerosos países carecen de recursos para proceder a evaluaciones independientes de datos técnicos con arreglo a los procedimientos y normas que hoy se consideran obligatorios en muchos países altamente desarrollados. El mejoramiento de su capacidad para cumplir esta función depende, a corto plazo, de un intercambio más eficaz de información pertinente en escala internacional.

#### *Comités de análisis ético*

20. No es posible trazar una clara línea divisoria entre el análisis científico y el ético, pues un experimento con sujetos humanos que sea científicamente defectuoso será *ipso facto* falto de ética, por cuanto puede exponer a los sujetos a un riesgo o a molestias sin ningún fin. Por eso, los comités de análisis ético consideran también los aspectos científicos. Si un comité estima que un proyecto de investigación es científicamente bueno, determinará si el beneficio previsto justifica cualquier riesgo conocido o posible para los sujetos y, de ser así, si el procedimiento de obtención de consentimiento con conocimiento de causa es satisfactorio.

21. Cuando se trate de una administración muy centralizada, puede constituirse un comité nacional para que estudie los protocolos de las investigaciones desde el punto de vista científico y ético. En los países donde la investigación médica no está centralizada, es más eficaz y conveniente que los protocolos se analicen desde el punto de vista ético a nivel

local o regional. Corresponde a los comités locales de análisis éticos una doble responsabilidad básica, a saber:

- Verificar que todas las intervenciones propuestas, y particularmente la administración de medicamentos experimentales, han sido consideradas como bastante inocuas para ensayo en sujetos humanos por un organismo de expertos competentes.

- Garantizar que todas las demás cuestiones éticas dimanadas de un protocolo han sido satisfactoriamente resueltas en principio y en la práctica.

22. Las administraciones sanitarias nacionales o locales, los consejos nacionales de investigaciones médicas u otros organismos médicos nacionales representativos pueden patrocinar el establecimiento de comités de análisis. La competencia de los comités locales puede limitarse a una institución específica de investigación o extenderse a todas las investigaciones biomédicas con sujetos humanos emprendidas en una zona geográfica definida.

23. Los comités locales actúan organizando reuniones del investigador con otros colegas, y a menudo también con participación de personas representativas de los valores comunitarios, culturales y morales. La independencia del investigador se mantiene evitando que cualquier miembro con un interés directo en la propuesta participe en la evaluación de ésta.

24. Los criterios del comité de análisis deben ser particularmente estrictos en el caso de proyectos de investigación con niños, mujeres gestantes y lactantes, enfermos o deficientes mentales, miembros de comunidades en desarrollo no fami-

liarizadas con los conceptos clínicos modernos y cualquier investigación no terapéutica invasiva.

*Información que han de facilitar los investigadores*

25. Cualquiera que sea el tipo de procedimiento adoptado para el análisis ético, éste deberá basarse en un protocolo detallado que abarque lo siguiente:

- Una declaración precisa de los objetivos en la que se exponga el estado actual de los conocimientos y se justifique la necesidad de emprender la investigación con seres humanos.

- Una descripción exacta de todas las intervenciones propuestas, incluida la posología de fármacos y la duración prevista del tratamiento.

- Un plan estadístico que indique el número de sujetos y los criterios para la terminación del estudio.

- Los criterios determinativos de la admisión y la retirada de sujetos individuales, con todos los detalles del procedimiento de aceptación con conocimientos de causa.

26. Se incluirá también información para determinar:

- La inocuidad de cada una de las intervenciones propuestas y de cualquier fármaco o dispositivo que se ensaye, comprendidos también los resultados de investigaciones pertinentes de laboratorio y en animales.

- Los beneficios y riesgos potenciales de la participación.

- Los medios propuestos para obtener la aceptación con conocimientos de cau-

sa o, si esto no es posible, una garantía satisfactoria de que se consultará debidamente al tutor o a la familia, y de que los derechos y el bienestar de todos los sujetos estarán suficientemente protegidos.

- Pruebas de que el investigador posee los conocimientos y experiencia y cuenta con instalaciones suficientes para una ejecución eficaz y sin riesgo de la investigación.

- Disposiciones que deberán tomarse para mantener el carácter confidencial de los datos.

- La naturaleza de cualquier otra consideración ética pertinente, junto con una indicación de que se aplicarán los principios de "Helsinki II".

*Investigaciones patrocinadas por instituciones externas*

27. Se entiende por investigaciones patrocinadas por instituciones externas las efectuadas en un país huésped pero iniciadas, financiadas y a veces desarrolladas totalmente o en parte por un organismo externo nacional o internacional con la colaboración o el acuerdo de las autoridades competentes del país huésped.

28. Estas investigaciones presentan dos imperativos éticos.

- El organismo que inicie la investigación deberá someter el protocolo a análisis ético. Las normas éticas aplicadas no deben ser menos exigentes de lo que serían para investigaciones realizadas en el país que las iniciara.

- Después de la aprobación ética por el organismo iniciador, las autoridades competentes del país huésped deberán, por mediación del comité de examen éti-

co o de algún otro procedimiento, cerciorarse de que el proyecto de investigación reúne los requisitos éticos que ellas exigen.

Cuando un fabricante de productos farmacéuticos patrocine un proyecto externo de investigación habrá de presentar, en interés del país huésped, las observaciones formuladas al respecto por una autoridad competente del país iniciador, como la administración sanitaria, el consejo de investigación o la academia de medicina o de ciencias.

29. Un importante objetivo secundario de las investigaciones patrocinadas por instituciones externas debe ser la formación de personal de salud del país huésped para que pueda llevar a cabo independientemente proyectos de investigación semejantes.

*Indemnización de los sujetos de una investigación en caso de daños accidentales*

30. Los casos notificados de daños accidentales a sujetos que participen voluntariamente en investigaciones terapéuticas o no terapéuticas y que experimentan invalidez temporal o permanente, o incluso la muerte, son sumamente raros. En realidad, los sujetos humanos de investigaciones médicas suelen estar en circunstancias excepcionalmente favorables, ya que son objeto de una estrecha y continua vigilancia por investigadores muy capacitados que están alerta de la manifestación de los primeros signos de reacciones adversas. En la práctica médica habitual es probable que las circunstancias sean distintas.

31. De todos modos, los sujetos voluntarios de investigaciones médicas que su-

fran daños a consecuencia de su participación tienen derecho a una asistencia financiera o de otra naturaleza que les compense por la invalidez permanente o temporal que experimenten. En casos de defunción, los familiares a cargo del sujeto tendrán también derecho a una indemnización material apropiada.

32. No se exigirá a los sujetos experimentales que, al otorgar su consentimiento, renuncien a sus derechos a la indemnización en caso de accidente; tampoco se les pedirá que demuestren que hubo negligencia o falta de un grado razonable de competencia por parte del investigador. Está recibiendo creciente apoyo un sistema de seguro contra riesgos, financiado con fondos públicos o privados, cuando no ambos, en el que la persona lesionada sólo tendría que probar la existencia de una relación causal entre los daños sufridos y la investigación. En el caso de investigaciones patrocinadas por fabricantes de productos farmacéuticos, la propia empresa debe asumir la responsabilidad si ocurre un accidente. Esta medida es particularmente necesaria cuando se trata de investigaciones patrocinadas por instituciones externas y los sujetos no están protegidos por el seguro social.

*Carácter confidencial de los datos*

33. Puede ocurrir que en las investigaciones se obtengan y archiven datos referentes a individuos que, si se dieran a conocer a terceros, podrían causar perjuicios o inquietud. En consecuencia, los investigadores deben tomar las disposiciones necesarias para proteger el carácter confidencial de los datos de esta naturaleza, por ejemplo omitiendo la información que permita identificar a los su-

jetos individualmente, limitando el acceso a los datos o empleando otros medios apropiados. (Fuente: OMS, *Drug Information*, PDT/DI/80.4.)

### Decisiones recientes sobre fiscalización

A continuación se detallan otras recientes decisiones de suprimir o restringir el empleo de determinados medicamentos por razones de seguridad o eficacia, en varios Estados Miembros.

#### *Acido fólico*

Todas las preparaciones que contengan ácido fólico vendidas en Estados Unidos de América habrán de llevar en la etiqueta, a partir de febrero de 1981, la advertencia siguiente:

“El ácido fólico en dosis diarias superiores a 0,1 mg puede ocultar la anemia perniciosa ya que existe la posibilidad de remisión hematológica mientras progresan las manifestaciones neurológicas”.

#### *Acido tienílico*

Este producto fue inicialmente aprobado por la Oficina Sanitaria Federal de la República Federal de Alemania en mayo de 1979 para el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca congestiva moderadas. El fabricante retiró provisionalmente el producto después de que se notificaron 50 casos de daños hepáticos —cinco de ellos mortales— en un total de 300 000 pacientes que habían recibido el medicamento en Estados Unidos de América. Ahora ascienden a más de 400 (con 30 defunciones) los casos po-

siblemente atribuibles al ácido tienílico, registrados en Estados Unidos. Aunque en la República Federal de Alemania sólo se notificaron 15 casos, ninguno de ellos mortal, el fabricante ha confirmado que no se solicitará autorización para reintroducir el producto.

#### *Acido tranexámico*

El Comité Sueco de Reacciones Adversas a los Medicamentos ha recordado a los médicos el riesgo de complicaciones tromboembólicas en los enfermos que reciben ácido tranexámico, agente antifibrinolítico, particularmente durante un tiempo prolongado. Se han notificado varios casos de trastornos pasajeros de la visión, algunos con dificultades en la visión de colores, pero las indicaciones de una relación causal no se consideran concluyentes.

#### *Acido valproico*

En la República Federal de Alemania se han registrado una serie de casos de trastornos hepáticos o pancreáticos graves —15 de ellos mortales— en personas que recibieron preparaciones de sales de ácido valproico. Se ha aconsejado a los médicos que mantengan una estrecha vigilancia de la función hepática y pancreática durante el tratamiento, y siempre que se observen dolores abdominales inexplicables o una tendencia clínicamente manifiesta a las hemorragias. Se considera que las afecciones hepáticas ya existentes constituyen una contraindicación absoluta.

Los fabricantes deberán incluir de inmediato una advertencia apropiada en

el envase. El empleo de esta sustancia para el tratamiento de alcohólicos está contraindicado.

#### *Aminofenazona/Noramidopirina*

El Comité de Registro de Medicamentos de Francia ha recomendado que al 1 de enero de 1982 queden retiradas del mercado todas las preparaciones que contengan aminofenazona y que simultáneamente se imponga un riguroso control de las prescripciones (es decir, prohibir el despacho del medicamento por segunda vez sin receta) de los productos que contienen noramidopiriniometasulfonato.

Entre tanto, se incorporará claramente la indicación de estos ingredientes al nombre de la preparación, en la etiqueta de los productos combinados, junto con la siguiente advertencia:

“Este medicamento no debe emplearse sin prescripción facultativa durante períodos prolongados. Si durante el tratamiento se manifiesta fiebre, faringitis o ulceración bucal, deje de tomar el medicamento y consulte inmediatamente con el médico”.

#### *Aminofilina*

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de América ha modificado los requisitos de etiquetado de supositorios rectales de aminofilina que, actualmente, sólo se recomiendan en “casos especiales no urgentes y de corta duración para pacientes bajo tratamiento crónico cuando es imposible temporalmente administrar por vía oral preparaciones de aminofilina y

teofilina o se toleran mal”.

La revisión se debe a indicios recientes de que la absorción de teofilina de los supositorios es lenta y esporádica, dando a menudo lugar a concentraciones en la sangre inferiores al límite terapéutico.

#### *Analgésicos con sustancias psicoactivas*

En Suiza, todas las combinaciones de analgésicos con sustancias psicoactivas (como barbitúricos, codeína y cafeína) pasarán a la categoría de productos de venta con receta, salvo las que no contengan fenacetina, que se seguirán despachando en las farmacias en paquetes que no excedan de 10 dosis.

#### *Anticonceptivos espermicidas*

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de América ha advertido a las usuarias que no empleen los anticonceptivos vaginales con mercurio que todavía se encuentren en el mercado. Hace varios años, los fabricantes retiraron voluntariamente los productos que contenían mercurio, incluido el acetato fenilmercurio y el nitrato fenilmercurio. El mercurio puede ser absorbido por la vagina, y la Administración de Alimentos y Medicamentos advierte la posibilidad de que ello ocasione intoxicación mercurial del feto o el lactante.

La propia Administración reconoce la inocuidad y eficacia de dos agentes espermicidas, a saber: nonoxinol-9 y octoxinol. El menfegol, de uso muy común en algunos otros países, no se ha comercializado en Estados Unidos de América.

### *Anticonceptivos esteroides*

En adelante, todas las preparaciones a la venta en la República Federal de Alemania deberán llevar una advertencia en el sentido de que las mujeres mayores de 30 años y que además fuman están más expuestas al infarto de miocardio y a la apoplejía mientras toman anticonceptivos orales. Se les aconseja que utilicen otros métodos, particularmente cuando hay factores concomitantes de riesgo, como la hipertensión o la obesidad.

### *Antidepresores tricíclicos*

En Estados Unidos de América se notifican anualmente alrededor de 1 000 urgencias médicas a consecuencia de la ingestión de antidepresores tricíclicos por menores de 6 años. En el 1% de estos casos sobreviene la muerte, causada por dosis de sólo 15 mg/kg. Todas las preparaciones tricíclicas prescritas a adultos contra la depresión suponen un riesgo, pero la imipramina empleada para el tratamiento de la enuresis en los niños es particularmente peligrosa.

La Administración de Alimentos y Medicamentos ha hecho hincapié en la necesidad de supervisar la administración de medicamentos a niños, a los que nunca debe confiarse la custodia de esos productos.

### *Asociaciones medicamentosas*

El Comité Consultivo sobre Medicamentos, del Ministerio de Salud de la India, ha recomendado que se retiren de la venta gran diversidad de asociaciones medicamentosas patentadas. Entre ellas destacan ciertas mezclas de dos o más medicamentos antimicrobianos, preparacio-

nes antiinflamatorias con esteroides, analgésicos con antihistamínicos o tranquilizantes, antihistamínicos con productos antidiarreicos, mezclas de remedios tradicionales y modernos, y numerosos productos con un contenido vitamínico injustificado.

### *Benzodiazepinas*

La etiqueta de las benzodiazepinas vendidas en Estados Unidos de América ha sido revisada con el objeto de recordar a los médicos que "la ansiedad o la tensión relacionada con el 'stress' de la vida cotidiana no requiere, por lo común, tratamiento con un ansiolítico".

Es una medida que refleja la preocupación constante de que estos fármacos puedan causar dependencia psicológica o física en ciertas personas si se toman durante períodos prolongados, en particular en dosis relativamente altas.

### *Cafeína*

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de América aconseja a los médicos que adviertan a las mujeres gestantes o en edad fértil la conveniencia de evitar o limitar la ingestión de alimentos o fármacos que contengan cafeína.

No hay indicaciones directas de que la cafeína cause defectos congénitos, pero se sabe que atraviesa la placenta y, en varios estudios realizados en animales, ha demostrado cierta acción teratogena.

Contienen cafeína bebidas tales como el café, el té, la cola y el chocolate; además figura como ingrediente en varias medicinas de venta sin receta y con receta.

### *Cimetidina*

El Comité Sueco de Reacciones Adversas a los Medicamentos ha aconsejado a los médicos que, mientras no se conozcan mejor los efectos a largo plazo de la cimetidina, no se recomiende su "administración prolongada salvo que se trate de una indicación muy importante, en cuyo caso se deberá examinar al paciente con regularidad".

Se señalan en particular ciertos efectos secundarios psíquicos, incluidos tres casos de episodios psicóticos, y también cinco casos de ginecomastia, que se consideran en relación causal con el fármaco. Se ha hecho asimismo mención de otras presuntas reacciones cardíacas, hepáticas, renales, sanguíneas y cutáneas.

### *Cloroprocaína*

Según cierta información reciente, la cloroprocaína puede estar con más frecuencia asociada a deficiencias sensoriales y motoras graves que otros anestésicos locales empleados para la anestesia epidural. En consecuencia, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de América ha pedido que en el prospecto del producto se señale que la liberación no controlada del medicamento en el espacio subaracnoide puede ocasionar un grado variable pero prolongado de bloqueo espinal, pérdida de la regulación intestinal y vesical, disminución de la sensación perineal y merma de la función sexual.

Se aconseja a los anestesiólogos que administren una dosis de prueba con un catéter por lo menos cinco minutos antes de la inducción del bloqueo completo, y que la dosis terapéutica se vaya administrando por etapas.

### *Combinaciones de antibióticos*

En Bélgica se han retirado las combinaciones de cloramfenicol con tetraciclina o sus derivados por falta de indicaciones válidas para su empleo y por la exposición injustificada de los pacientes a los efectos tóxicos de ambos componentes.

### *Dextropropoxifeno*

En Papua Nueva Guinea esta sustancia ha sido puesta en la categoría de fármacos de despacho exclusivamente con receta, y se ha pedido a los médicos que reduzcan la prescripción de esa sustancia.

### *Diffunisal*

El Comité Sueco de Reacciones Adversas a los Medicamentos ha señalado a los médicos una serie de notificaciones de casos de hemorragia gastrointestinal en personas que recibieron diflunisal, medicamento analgésico y antiinflamatorio. Probablemente el diflunisal expone a menos riesgos que la aspirina, de la que se deriva, pero se encarece a los médicos que notifiquen a la autoridad nacional todos los casos sospechosos.

### *Dimetil sulfóxido*

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de América ha encarecido a los médicos que procuren disuadir a sus pacientes de la compra de dimetil sulfóxido (DMSO) de calidad desconocida y de la automedicación en casos en que sea dudosa la eficacia del fármaco.

En 1978, la Administración de Alimentos y Medicamentos aprobó una solución al 50% para instilación en la vejiga uri-

na en el tratamiento de la cistitis intersticial. Para fines veterinarios e industriales se emplean concentraciones más elevadas.

El DMSO se absorbe fácilmente cuando se aplica a la piel intacta o a las membranas mucosas, y también pueden introducirse en el torrente sanguíneo las sustancias en él disueltas. Aunque ha sido bastante empleado contra la artritis, las afecciones agudas osteomusculares y las quemaduras menores, no está probada su eficacia en esos casos. En animales experimentales, la exposición prolongada ha inducido una alteración del índice de refracción ocular. No se excluye la posibilidad de este efecto en el hombre. Otros efectos adversos son las náuseas y el eritema, y también se ha notificado una intensa reacción de hipersensibilidad después de la administración tópica.

#### *Dispositivos intrauterinos*

Se ha advertido a los médicos de Estados Unidos que deben extraerse los "Dalkon Shields" insertados (en 1974 se retiraron del mercado). El fabricante afirma que entre las usuarias habituales de DIU se ha observado actinomicosis pélvica con mayor frecuencia, la que no puede explicarse por la extensión directa desde el tubo digestivo, y que las publicaciones recientes sugieren la existencia de una relación, en particular cuando el agente causal es *Actinomyces israelii*.

#### *Fenacetina*

Todos los productos con fenacetina vendidos en Suiza estarán sujetos, sin excepción, a un régimen estricto de despa-

cho con receta. La reglamentación de los productos nuevos entró en vigor a partir del 1 de marzo de 1981. El período de transición para los productos que ya están en circulación se anunciará previa consulta con los fabricantes.

Desde julio de 1981, todas las preparaciones con fenacetina vendidas en la República Federal de Alemania llevan la indicación de que no deben tomarse durante períodos prolongados ni en dosis elevadas, salvo bajo supervisión médica, habida cuenta del riesgo de daños renales potencialmente mortales y la manifestación ocasional de carcinoma de las vías urinarias después del uso habitual prolongado. Se señala que esos efectos no son probables cuando la ingesta acumulativa no llega a 1 000 gramos de fenacetina; ello no obstante, dos de cada tres casos de insuficiencia renal que terminan en trasplante o en la muerte ocurren en personas con antecedentes de un consumo excesivo de fenacetina.

#### *Hidralazina*

El Instituto Nacional de Farmacia de la República Popular Húngara ha recibido una serie de notificaciones de trastornos hepáticos en personas que recibieron hidralazina. Entre las precauciones especificadas en la etiqueta y el prospecto figura ahora la de verificar la función hepática a intervalos regulares.

#### *Insulinas purificadas*

En años recientes se han purificado gradualmente todas las insulinas para reducir su contenido en "proinsulinas" alérgicas. La Administración de Alimen-

tos y Medicamentos de Estados Unidos de América considera "insulinas purificadas" todas las preparaciones con menos de 10 partes por millón de esas sustancias. Esta medida se ha tomado para advertir a los médicos y a los enfermos la posible necesidad de ajustar la dosificación.

La Administración de Alimentos y Medicamentos recomienda que estas preparaciones se empleen primordialmente para enfermos que no respondan satisfactoriamente al tratamiento con preparaciones ordinarias y, en particular, para los casos de reacción alérgica local o generalizada o lipodistrofia por reacción a las insulinas tradicionales.

#### *Mezclas de estrógenos y gestógenos*

La Oficina Sanitaria Federal de la República Federal de Alemania señala que han sido retirados ciertos productos combinados, con dosificación relativamente alta de estrógenos y gestógenos, para el tratamiento de la amenorrea secundaria (por ejemplo, CUMORIT/DUOGYNON: Schering), que contienen benzoato de estradiol (2 mg) más progesterona (20 mg), en ampollas, y etinilestradiol (0,02 mg) más acetato de noretisterona (10 mg).

Un comité de expertos ha hecho hincapié en la contraindicación en caso de embarazo, ya que estos productos pueden inducir el aborto, y se ha inclinado por fórmulas de dosis más bajas y por períodos más prolongados, de 8 a 12 días, porque permiten tratar la amenorrea con un medio más fisiológico. En cumplimiento de esta recomendación, las empresas farmacéuticas están reformulando sus productos.

#### *Oxetorona*

La oxetorona, componente de un medicamento contra la jaqueca (Nocertone, Labaz), ha inducido, según se informa, alteraciones hiperplásicas en el tejido mamario y el endometrio uterino de los roedores, en dosis equivalentes a las empleadas para el tratamiento. La importancia y naturaleza de estos tumores están siendo estudiadas en la Oficina Sanitaria Federal de la República Federal de Alemania. No hay indicaciones directas de un riesgo clínico. No obstante se ha pedido al fabricante que incluya una advertencia bien visible en el envase.

#### *Paraquat*

Todas las preparaciones de paraquat que se venden en Papua Nueva Guinea contienen un emético y un agente de mal olor, con el fin de reducir la tasa de letalidad por ingestión accidental o deliberada de la sustancia. Se calcula que el paraquat ocasiona alrededor de 100 defunciones al año en el país.

#### *Productos contra las verrugas*

La Administración de Alimentos y Medicamentos, después de examinar la eficacia e inocuidad de los productos contra verrugas que se despachan sin receta en Estados Unidos de América, ha llegado a la conclusión de que, a base de los datos disponibles, sólo el ácido salicílico puede incluirse en la categoría de inocuo y eficaz. Ello no obstante, habida cuenta del efecto queratolítico extremo de este ácido, se recomienda que los productos con concentraciones mayores del 17%

sólo se usen bajo supervisión médica.

La información sobre otros ingredientes activos, como el ácido acético glacial, el ácido ascórbico, el pantotenato cálcico y el ácido láctico, se consideró insuficiente para una evaluación adecuada. No hay datos justificativos del uso de benzocafina, alcanfor, aceite de ricino, yodo sublimado o mentol.

El informe hace referencia también a las normas de rotulación propuestas, que en particular destacan los casos en que no deben utilizarse estos productos, a saber: en presencia de diabetes o de mala circulación; en lunares, marcas de nacimiento, verrugas raras y vellosas, y verrugas en los órganos genitales, en la cara y en las membranas mucosas, por más de 12 semanas sin supervisión médica; si se produce irritación excesiva; en las cercanías de los ojos.

### *Quinidina*

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de América propone que se establezcan normas de bioequivalencia de las formas farmacéuticas sólidas de quinidina para administración oral usadas en el tratamiento de las arritmias cardíacas.

Los resultados de un estudio comparativo de biodisponibilidad para cuatro marcas reveló diferencias notables de los índices de absorción, que no debieran existir en un fármaco de estrecho índice terapéutico.

Se considera que el empleo inocuo y eficaz de la quinidina requiere una minuciosa titulación de la posología y vigilancia del paciente. Se ha calculado que la dosis letal media apenas es el doble de la dosis efectiva media y los estudios clí-

nicos han demostrado que la administración de quinidina va acompañada más frecuentemente de reacciones tóxicas y arritmias letales en enfermos en los que la excreción renal está afectada.

### *Sales de bismuto*

En Grecia se han retirado todas las sales de bismuto insolubles, de administración oral, habida cuenta de ciertos informes sobre casos de encefalopatía por empleo prolongado de esas sustancias.

### *Subsalicilato de bismuto*

Los productos que contienen subsalicilato de bismuto vendidos en Canadá contra trastornos gastrointestinales y diarrea leve llevarán en el rótulo la advertencia de que las personas que no toleren los salicilatos deben recurrir a otros tratamientos. Entre esos pacientes están los que toman por vía oral anticoagulantes, sulfpirazona, probenecida, metotrexato o fuertes dosis de salicilatos; los de ulceración gastrointestinal o hemofilia; los niños de corta edad, y las personas sensibles a los salicilatos.

El hecho de que, contrariamente a lo que se creía, el subsalicilato de bismuto sea absorbido en gran parte por el tubo digestivo ha suscitado cierta inquietud.

### *Sulpirida*

Todos los medicamentos que contengan este compuesto antiemético y neuroléptico vendidos en la República Federal de Alemania deberán llevar la advertencia de que, aun cuando se tomen

de acuerdo con las instrucciones, la capacidad de los pacientes para conducir vehículos o manejar maquinaria puede menoscabarse, en particular si el empleo del fármaco va acompañado de consumo de alcohol. Las observaciones clínicas han confirmado que las dosis terapéuticas pueden inducir mareo, cansancio y una coordinación deficiente.

### *Sustancias psicotrópicas*

En Bélgica se han incluido en la lista de sustancias psicotrópicas especialmente controladas la fenetilina, la meclocualona y tres derivados de la fenciclidina. Los derivados de la fenciclidina, objeto de fiscalización según lo recomendado por la Comisión de Estupefacientes, Naciones Unidas, son la tenociclidina, la toliciclidina y la eticiclidina.

En Bélgica sólo se vende la fenetilina y, pese a que su despacho está sujeto a estricta prescripción médica desde que se introdujo en el mercado en 1965, es

inquietante su uso indebido, sobre todo entre los estudiantes.

### *Timolol*

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de América ha revisado la rotulación de las soluciones oftálmicas de maleato de timolol para el tratamiento del glaucoma simple crónico. En la actualidad se incluye la advertencia de proceder con precaución cuando se prescriben gotas oftálmicas de timolol a personas en las que puede estar contraindicado el empleo de agentes de bloqueo beta-adrenérgico sistémicos. Entre ellas figuran las que tienen asma o problemas cardiopulmonares.

La Administración de Alimentos y Medicamentos ha recibido notificaciones de 22 casos de precipitación o agravamiento de los espasmos bronquiales, con una defunción por *status asthmaticus*, al parecer relacionados con la administración de gotas oftálmicas de timolol. (Fuente: OMS, *Drug Information*, PDT/DI/80.4.)