

Información Farmacológica

Octubre 1981

Combinaciones de medicamentos

Durante muchos años, las causas de la nefropatía analgésica han sido controvertidas y, en algunos aspectos, la información obtenida está aún por interpretar. Ciertos datos circunstanciales señalan sin duda alguna como factor primordial una absorción acumulada y excesiva de fenacetina, pero otros analgésicos no quedan totalmente exonerados, y existe la posibilidad de

que la acción sinérgica entre esos compuestos o sus metabolitos tenga su importancia. La incertidumbre proviene en gran parte de que la fenacetina se usa casi exclusivamente como ingrediente en combinaciones de productos analgésicos que conservan su popularidad, pese a los temores expresados de que de esa forma se prestan más al uso indebido y ofrecen pocas o ninguna ventaja terapéutica con relación a las preparaciones de un solo ingrediente.

Las combinaciones de medicamentos de todo tipo son muy atractivas para los fabricantes porque sus denominaciones comerciales permiten dar no solo al público sino también a la profesión médica una imagen sólida de marca de fábrica. En realidad, los médicos, e incluso los especialistas, las usan muy a menudo, y en muchos países representan una proporción importante de todos los medicamentos registrados. En 1978, los productos mixtos representaron aproximadamente la tercera parte de todos los nuevos medicamentos introducidos por empresas comerciales importantes. Sin embargo, las considerables variaciones de aceptación a escala internacional reflejan diferencias muy arraigadas en cuanto a prácticas de prescripción y a limitaciones administrativas para registro y para reembolso por los servicios de seguridad social.

Con objeto de puntualizar el lugar que

En este número:

- COMBINACIONES DE MEDICAMENTOS
- FENACETINA
- EL TRIAZOLAM: PERSPECTIVA
- FISCALIZACIONES RECIENTES
 - Alclofenaco
 - Benzodiazepinas
 - Linestrenol
 - Litio y función renal
 - Jarabes en pediatría
- FISCALIZACION DE MEDICAMENTOS EN LA REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

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 la siguiente dirección: 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.

corresponde a esos productos mixtos en terapéutica, algunos organismos nacionales e internacionales han establecido en los últimos años algunas pautas de política general al respecto. El principio adoptado es que, como prácticamente ningún compuesto terapéuticamente activo se puede considerar del todo inocuo, lo mejor es aconsejar a los pacientes en general que no tomen dos medicamentos cuando uno solo puede surtir el mismo efecto.

Ahora bien, existen muchos casos específicos en que el efecto terapéutico satisfactorio depende indudablemente del uso combinado de dos o más sustancias. Si las dos se pueden combinar sin merma de su potencia respectiva en un producto estable, en una misma forma farmacéutica y que sea aceptable, ello representa para el usuario una ventaja que muy bien puede traducirse en un mejor cumplimiento de la prescripción. Sin embargo, esa importante ventaja solo es válida cuando cada componente puede administrarse con eficacia por la misma vía, con la misma frecuencia y proporcionalmente en las dosis que se hayan establecido de antemano.

En casos excepcionales se eligen los elementos constitutivos de una combinación para que actúen sinérgicamente *in vivo*. La combinación de levodopa con carbidopa—inhibidor de la decarboxilasa—ha hecho más eficaz, por ejemplo, el tratamiento de la enfermedad de Parkinson; a falta de inhibidor, gran parte de la levodopa queda inactivada en el hígado antes de llegar al encéfalo; para evitarlo, habría que aplicar fuertes dosis terapéuticas, causando a veces de náuseas y vómitos inaceptables.

De modo análogo, como resultado de la inhibición de etapas sucesivas en el metabolismo bacteriano del folato, se produce un sinergismo bactericida, por lo menos *in vitro*, cuando se combina la trimetoprima con una sulfamida. Sin embargo, la trimetoprima es, en sí, un agente bactericida muy eficaz, causante de menos efectos secundarios que el producto combinado. En realidad no se sabe la medida en que se produce la potenciación entre los dos componentes *in vivo*, ni tampoco el grado en que se confieren mutuamente protección contra la aparición de cepas resistentes. Las pruebas de resistencia a la trimetoprima debida al transposón en algunas cepas de bacilos gram-negativos desaconseja el uso incontrolado de este, sea solo o en combinaciones, particularmente en los hospitales, si se quiere que conserve su eficacia.

Sin embargo, la administración simultánea de dos agentes antimicrobianos es a menudo justificable, particularmente para impedir la aparición de cepas resistentes o para tratar infecciones mixtas. Ahora bien, la decisión ha de basarse siempre en una evaluación clínica minuciosa; el uso indiscriminado de combinaciones mal concebidas puede menoscabar la flexibilidad en la dosificación, producir incompatibilidad química o antagonismo terapéutico, agravar el riesgo de sensibilización y toxicidad, y facilitar la aparición de cepas multirresistentes.

A veces, un componente secundario de determinada combinación de medicamentos, en vez de contribuir al efecto primario, protege contra un efecto indeseable del componente principal. La piridoxina se añade a las preparaciones de isoniazida para compensar la

deficiencia vitamínica que de otro modo acarrearía el metabolismo defectuoso de esta sustancia; la incorporación de sales de potasio a los diuréticos, o de eméticos a las drogas objeto de uso indebido o de alto potencial tóxico, son ejemplos de aplicaciones, algo más controvertidas, del mismo principio.

Sin embargo, las combinaciones más frecuentes de productos tienen tan solo por objeto facilitar un vehículo cómodo para que dos ingredientes activos puedan ejercer efectos farmacológicos en gran parte independientes. Aunque, indudablemente, puede justificarse la combinación de un estrógeno con progestógeno en un anticonceptivo oral de dosis fija, o la incorporación de ácido fólico a las píldoras de hierro destinadas a mujeres gestantes, no han tenido ninguna ventaja, por ejemplo, en combinar analgésicos con barbitúricos o laxantes, o antibióticos con analgésicos o enzimas antiinflamatorias. De hecho, solo 45 de las 1,200 combinaciones de productos registradas y comercializadas en Estados Unidos de América antes de 1962 fueron consideradas aceptables según una amplia encuesta realizada con ulterioridad por la Administración de Alimentos y Medicamentos. Los principios aplicados en ese caso son los que actualmente siguen muchos otros organismos nacionales de reglamentación, a saber:

- Cada componente debe contribuir a los efectos previstos, sea directamente, sea mejorando la inocuidad o la eficacia del principal ingrediente activo.
- La dosis de cada componente debe ajustarse de manera que la combinación sea inocua y eficaz para la mayoría de los pacientes a que se destine.

Sin embargo, la racionalización de los requisitos de registro no puede disipar totalmente la inquietud que suscita el uso de combinaciones de productos. El público, e incluso los médicos, recuerdan mejor las marcas de fábrica que los nombres de los principales componentes. Con todo, no podrá hablarse de sentido de la responsabilidad en la prescripción, a menos que se conozcan con certeza los ingredientes activos. (Fuente: OMS, *Drug Information*, PDT/DI/80.1.)

Fenacetina

A la fenacetina, derivado de la anilina descrito inicialmente como subproducto de la fabricación de tintes, se le asignaron efectos terapéuticos hace casi 100 años, cuando se introdujo en medicina como antipirético. Ulteriormente se reconoció como analgésico y durante más de 50 años ha sido utilizado como componente de numerosas combinaciones registradas de analgésicos suaves que todavía son de uso frecuente en muchos países como remedios caseiros contra dolores diversos.

No se plantearon dudas sobre la inocuidad a largo plazo de la fenacetina hasta el decenio de 1940 a 1950, cuando se consideró que su uso habitual podía ser causa de methemoglobinemia y hemólisis crónica. En 1950 se publicó el primero de una serie de informes indicativos de que el uso indebido de productos que contenían esta sustancia era frecuente y podría, por efecto acumulativo, ocasionar trastornos renales; en 1965 se señaló además la posibilidad de que los usuarios de la fenacetina estuvieran más expuestos al carcinoma uro-

telial de la pelvis renal.

Muchos centenares de casos de nefropatía se han achacado al abuso prolongado de preparaciones de analgésicos, y los datos correspondientes han sido objeto de detenido estudio. En varias series, el consumo individual acumulado de la fenacetina ha oscilado por término medio entre 6 y 17 kg; en una amplia encuesta en colaboración se calculó que no llegaba al 2% el número de pacientes que habían tomado menos de 1 kg, equivalente a una ingesta diaria de 10 tabletas de 100 mg durante tres años. La persistencia del uso indebido se asocia al avance de la enfermedad renal, mientras que al interrumpir la ingestión del producto se observa una recuperación parcial de la función del riñón. Aunque algunos autores ven una correlación aproximada entre la cantidad de fenacetina consumida y el grado de lesión renal, es evidente que existen variaciones de susceptibilidad según las personas.

Típicamente, una mujer de mediana edad que, por razones más o menos convincentes, ha caído en el uso habitual de analgésicos, presenta síntomas de infección recurrente del tracto urinario, dispepsia y anemia crónica resultante de una combinación de hipoplasia, deficiencia de hierro y hemólisis. Los episodios de cólico y hematuria pronunciada pueden ser indicio de desprendimiento de papilas renales necrosadas. Sin embargo, en casi toda la serie de casos notificados, un número considerable de pacientes presentaban azotemia o evidencia clínica de lesión tubular crónica, sin señales de una infección precedente. La hipertensión aparece a menudo en etapas ulteriores; la osteomalacia, la acidosis metabólica y la litiasis pueden com-

plicar la insuficiencia renal; por último, puede sobrevenir repentinamente una insuficiencia renal grave, particularmente durante intervenciones quirúrgicas o como resultado de "shock", lo que posiblemente se debe a la vulnerabilidad del flujo sanguíneo de la médula renal.

Las alteraciones patológicas observadas en pacientes con distintos grados de alteración de la función renal indican que la necrosis de las papilas renales precede sistemáticamente a la lesión cortical, que es en esencia indistinguible—aunque etiológicamente distinta—de la que produce la pielonefritis crónica no obstructiva. La pielografía intravenosa es útil para el diagnóstico, aunque a veces revela solo contracción y cicatrices bilaterales en los riñones, y distorsión del aspecto normal de los cálices. La alteración de la función renal se caracteriza por una menor capacidad de concentración y acidificación, y por índices reducidos de filtración glomerular. En la mitad aproximadamente de los casos hay piuria estéril; la bacteriuria pronunciada es menos frecuente y en general fácilmente suprimida.

Como el síndrome carece de rasgos diagnósticos patognomónicos y, por otra parte, es frecuente la resistencia a admitir el hábito, muchos casos de nefropatía analgésica probablemente pasan inadvertidos en pacientes de nefritis intersticial o pielonefritis de etiología desconocida. Las deficiencias de diagnóstico han contribuido indudablemente a la distribución geográfica selectiva del trastorno desde que se descubrió por primera vez, distribución que de otro modo sería inexplicable. Hasta mediados del decenio de 1960, prácticamente todos los informes

provenían de Suiza, Escandinavia y Australia. Ulteriormente se reconocieron casos en otros países, particularmente en Canadá y el Reino Unido (donde en 1950 se calculó un promedio de 450 nuevos casos anuales) y, menos a menudo, en Bélgica, República Federal de Alemania y Estados Unidos de América. Hasta 1975 solo se habían notificado 100 casos en Estados Unidos. Sin embargo, la evaluación realizada en una extensa zona urbana reveló que el 20% de los nuevos casos diagnosticados de nefritis intersticial eran atribuibles al uso indebido de analgésicos; un estudio ulterior en clínicas renales importantes indicó que ese porcentaje era bastante representativo de la situación general en el país.

Se han hecho pocos intentos de calcular la prevalencia del uso indebido de analgésicos en la población general, pero los datos acumulados en el decenio de 1960 y principios del de 1970 parecen indicar que existen considerables variaciones tanto a escala nacional como internacional. En Canadá, la incidencia entre los veteranos varones se calculó en un 6%. Los porcentajes son mucho más elevados en grupos escogidos de población de otros países, y particularmente entre ciertos tipos de trabajadores industriales de Europa. Sin embargo, en general, tanto el uso indebido de analgésicos como la nefropatía han resultado ser bastante más frecuentes entre las mujeres que entre los hombres. Según una encuesta realizada en Escocia en 1970, casi el 10% de las mujeres con síntomas del tracto urinario y el 15% de todas las enviadas a una clínica renal eran usuarias habituales de analgésicos. Otros estudios análogos realizados en Australia—donde el consumo alcanza

niveles particularmente altos—indican que el uso indebido explica del 10 al 20% de todos los casos de insuficiencia renal terminal (a un costo anual de más de EUA\$1 millón en terapéutica de sustitución renal) y que los signos patológicos del trastorno son apreciables en el 5-15% de las autopsias realizadas en hospitales públicos.

Pese a que esas estadísticas son convincentes, la consideración de la fenacetina como causa dominante de la nefropatía analgésica sigue basándose sobre todo en deducciones porque prácticamente en todos los casos la sustancia se toma en combinación con otros analgésicos, en particular aspirina o derivados de la pirazolona. Desde hace tiempo se discute la posibilidad de que estas últimas sustancias puedan contribuir al síndrome. La sospecha proviene en parte de observaciones con modelos animales. Con fuertes dosis, muchos analgésicos suaves y agentes antiinflamatorios no esteroideos, en particular aspirina, aminofenazona, paracetamol y fenacetina, han producido necrosis papilares renales en las ratas. En los animales deshidratados (con una concentración medular de las sustancias elevada artificialmente) y en una estirpe mutante fisiológicamente anormal, la aspirina produce esas alteraciones más fácilmente que la fenacetina, posiblemente debido a que se concentra más en la médula renal.

Aunque esos experimentos revelan la dificultad de estudiar enfermedades humanas en modelos animales, han llevado a diversas observaciones en el hombre, indicativas de que la aspirina puede ser un factor de la nefropatía analgésica. Así, a peso igual, la aspirina puede hacer aumentar en mayor medi-

da que la fenacetina, el paracetamol o la cafeína el número de células tubulares en la orina de sujetos humanos; se han registrado algunos casos de nefropatía analgésica en pacientes acostumbrados solo a aspirina, fenazona, aminofenazona y otros agentes antiinflamatorios no esteroideos; por último, se han notificado alteraciones nefropáticas en estudios necrópsicos de pacientes de artritis reumatoide expuestos solo a la aspirina, aunque los demás datos a este respecto en general no son tan inquietantes.

Esas observaciones son, a no dudarlo, indicativas de que la aspirina y otros analgésicos tienen un potencial nefrotóxico; ahora bien, las pruebas epidemiológicas (con una excepción) señalan a la fenacetina de manera casi indudable como el primer factor causante de nefropatía, en la medida en que es el único ingrediente activo que existe en todas las preparaciones asociadas con la aparición de ese trastorno. Sin embargo, ello no excluye la posibilidad de que la aspirina y otros medicamentos ejerzan una acción sinérgica en el proceso patológico. De hecho, se ha señalado que la aspirina, al inhibir la actividad de las enzimas renales de la vía metabólica rápida del monofosfato de hexosa, hacen a la médula renal vulnerable a los metabolitos oxidantes de la fenacetina.

A menudo puede obtenerse confirmación del origen farmacológico del trastorno vigilando en poblaciones o en pacientes individuales los efectos de la retirada de los posibles agentes etiológicos. A principios del decenio de 1960 se redujo fuertemente el consumo de fenacetina en Suecia, Dinamarca y Finlandia al suprimirlo de la lista de analgésicos de venta libre y exigirse receta para

su venta. Como era de esperar, tras un período de latencia de varios años, la mortalidad registrada por nefropatía analgésica disminuyó mucho en esos países. Las mismas tendencias favorables de la incidencia de nuevos casos o de resultados necrópsicos positivos se ha observado en Escocia y Australia a raíz de la retirada de la fenacetina de la lista de compuestos analgésicos de uso común.

También existen pruebas directas de que, salvo en los casos más graves, puede obtenerse cierta mejoría de la nefropatía establecida cuando los pacientes renuncian al uso habitual de analgésicos, aunque no parece seguro que baste con renunciar al uso de fenacetina exclusivamente. Ello no obstante, existen razones fundadas para pensar que la predisposición al carcinoma de la pelvis renal aparece con los cambios inflamatorios crónicos consecutivos a la destrucción papilar, aun cuando se reduzca con ulterioridad la ingesta de analgésicos. Se han registrado alrededor de 150 casos de este tumor—por lo demás raro— en pacientes de nefropatía analgésica antigua, y se han descrito elevadas incidencias focales en Suecia. Se ha estimado que esos casos son unas 10 veces más frecuentes entre los enfermos de nefropatía inducida por analgésicos que entre los que padecen otros tipos de trastorno renal inflamatorio crónico, y que, entre los sujetos que abusan de los analgésicos, las transformaciones carcinomatosas en la pelvis renal son unas diez veces más frecuentes que en el tejido parenquimatoso, mientras que esa proporción aparece invertida en la población general.

En condiciones experimentales, la fenacetina no ha resultado ser un carcinó-

geno muy potente. Algunos estudios realizados con ratas arrojan resultados negativos o equívocos. Sin embargo, se han obtenido resultados positivos con dosis superiores a 500 (mg/kg)/día y con un *N*-hidroxi derivado, posible metabolito urinario del hombre. En general, los resultados indican que una sustancia química, posiblemente activada por microorganismos infectantes y existente en un epitelio susceptible a causa de la inflamación crónica, es causante del efecto carcinogénico demostrable en el hombre.

Pese al volumen y a la coherencia de los datos demostrativos de que la fenacetina es una sustancia de importante potencial tóxico, nada indica que su uso ocasional presente ningún riesgo. En vista de ello, las disposiciones fiscalizadoras del uso de ese producto que empezaron a aplicarse en muchos países tenían por objeto limitar el uso indebido, exigiendo al efecto el despacho con receta, la colocación de etiquetas con advertencias en los envases o la eliminación de la sustancia en los más conocidos compuestos comerciales de analgésicos mediante el oportuno acuerdo extraoficial con los fabricantes. Sin embargo, en vista de que las ventas de compuestos con fenacetina siguen siendo elevadas en Canadá y en el Reino Unido, se han adoptado disposiciones para excluir a esa sustancia como ingrediente activo de todos los medicamentos de uso general. Es probable que otras administraciones nacionales hagan lo mismo en un futuro próximo. Las razones alegadas para mantener en uso las combinaciones de analgésicos serán objeto de estudio incesante, en vista de las afirmaciones que se hacen en el sentido de que los analgésicos de un solo ingre-

diente tienen igual o casi igual potencia que los mixtos y son menos susceptibles de producir hábito. (Fuente: OMS, *Drug Information*, PDT/DI/80.1.)

El triazolam: perspectiva

Al cabo de un año, se pueden enjuiciar con una mejor perspectiva los factores que contribuyeron a la notable abundancia de informes sobre reacciones adversas que condujeron a la retirada del triazolam (hipnótico a base de benzodiazepina) del mercado de los Países Bajos. El medicamento sigue a la venta en otros países, pero el episodio conserva toda su importancia por ser claramente ilustrativo de las dificultades que se encuentran en todas partes para vigilar y evaluar los efectos adversos de los medicamentos.

Aunque en junio de 1979 el principal mercado para el triazolam seguía estando en Bélgica y en los Países Bajos, la sustancia se había registrado como hipnótico en 18 países. Más de 5,000 pacientes lo habían recibido en estudios clínicos controlados que se efectuaron en América del Norte, Europa, México y Japón; en el Reino Unido y en la República Federal de Alemania se había observado a otros 3,750 pacientes por períodos comprendidos entre unos pocos días y más de seis meses. Los resultados detallados de la mayor parte de esos estudios siguen inéditos, pero las conclusiones generales que cabe sacar sobre la eficacia y la inocuidad de estos compuestos se consideran en general aceptables a efectos de registro.

Sin embargo, la experiencia personal de un psiquiatra holandés con el uso de triazolam fue tan opuesta a lo que indi-

caba ese conjunto de datos que incitó al interesado a recomendar la retirada de la sustancia en las publicaciones médicas nacionales. De 25 pacientes observados por ese psiquiatra que recibían el medicamento, algunos presentaron rápidamente un complejo de síntomas (paranoia, despersonalización, pesadillas, tendencias suicidas e hiperestesia) que al parecer cedían al interrumpir el tratamiento. Aunque es cierto que en los pacientes particularmente de edad avanzada, que reciben benzodiazepinas se observan a veces trastornos del comportamiento paradójicos e inquietantes, hasta entonces nunca se había descrito un síndrome de esta índole.

La aparición de un grupo aislado de reacciones aparentemente insólitas no es un fenómeno totalmente extraño para los organismos de fiscalización; en este caso, los funcionarios de los Países Bajos procuraron simplemente mantener la vigilancia de la situación. De hecho, el fabricante y el Centro de Vigilancia de las Reacciones Adversas ya estaban examinando notificaciones hechas por otros médicos de reacciones paradójicas antes de que se publicaran los datos precitados. Sin embargo, fue necesario adoptar medidas cuando los comentarios por televisión y los artículos aparecidos en la prensa ordinaria suscitaron entre el público la inquietud ante la disponibilidad del medicamento. En consecuencia, se informó a los médicos de todo el país acerca de la naturaleza de las reacciones notificadas y se les encargó que facilitaran a las autoridades nacionales competentes los oportunos detalles sobre cualesquiera experiencias adversas atribuibles al triazolam. Al cabo de dos semanas, se habían recibido alrede-

dor de 600 informes de reacciones sospechosas que afectaban principalmente al comportamiento. El Comité de Evaluación de Medicamentos de los Países Bajos no tuvo más alternativa que suspender la venta del producto inmediatamente.

En la cercana Bélgica, donde el problema había atraído también la atención del público, se pidió asimismo a los médicos que facilitaran información sobre reacciones sospechosas. Pero, en este caso, la encuesta se extendió a otros medicamentos hipnóticos a base de benzodiazepina, y no solo al triazolam. Este método comparativo produjo una respuesta bastante diferente porque se llegó a la conclusión de que el triazolam no entrañaba riesgos terapéuticos mayores que los que presentaban otros medicamentos de la misma clase. En otros países se ha observado un apreciable aumento de notificaciones de incidentes atribuidos al medicamento, pero en general ello se ha considerado como una repercusión previsible de lo acaecido en los Países Bajos. En Dinamarca, por ejemplo, 25 de 38 informes sobre posibles reacciones adversas a las benzodiazepinas recibidos a raíz de un llamamiento nacional para que se diera más información, culpaban al triazolam, pese a la poca importancia que este tiene en el mercado nacional de productos farmacéuticos. Sin embargo, no se adoptaron medidas restrictivas directas contra el producto ni en Dinamarca ni en otros países, excepto por la petición de que se hicieran más estrictas las advertencias en las etiquetas sobre dosificación y sobre la duración recomendada del tratamiento. De hecho, desde entonces, el triazolam se ha introducido como producto terapéutico en otros paí-

ses, entre ellos la República Federal de Alemania, Francia y Nueva Zelandia.

Sin embargo, en los Países Bajos, el examen detallado de los casos notificados emprendido por decisión del Comité de Evaluación de Medicamentos no logró disipar la inquietud. Llegaron a recibirse más de 1,000 informes, la tercera parte de los cuales fueron objeto de investigación individual. Se trataba de identificar y descartar los casos atribuibles a autosugestión del público y obtener información complementaria cuando pareciera haber un vínculo de causa a efecto. El informe de este estudio, todavía inédito, fue examinado por el Comité en febrero de este año y la conclusión fue que, a primera vista, los indicios de la presencia de una relación de causa a efecto eran lo bastante fehacientes para justificar la inquietud. Se decidió no volver a sacar al mercado las dosis de 0.5 mg y 1.0 mg y considerar aceptables las preparaciones con 0.25 mg solo a condición de que en los prospectos se advirtieran de manera específica y patente las posibles reacciones paradójicas. Como el fabricante impugnó esos resultados y rechazó la decisión, se cancelaron las licencias para los tres tipos de formas farmacéuticas y el asunto se encuentra ahora ante el Alto Tribunal de Apelación.

Enfocadas en general, las aparentes contradicciones de las pruebas aportadas han vuelto a poner sobre el tapete la cuestión de la eficacia y fiabilidad de los actuales sistemas de notificación de reacciones adversas para advertir a tiempo de riesgos debidos a medicamentos y han dado nueva base a los argumentos de los comentaristas de muchos países a favor de la implantación de sistemas más rigurosos (pero también más caros y

con mayor empleo de personal) de vigilancia de medicamentos ulterior a la comercialización de estos. (Fuente: OMS, *Drug Information*, PDT/DI/80.1.)

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 eficiencia el uso de medicamentos específicos. (Fuente: OMS, *Drug Information*, PDT/DI/80.1.)

Alclofenaco

En Chipre se han retirado del mercado todos los compuestos de alclofenaco debido a las pruebas publicadas de erupciones cutáneas, así como también al hecho demostrado de que uno de sus metabolitos tiene una acción mutágena en modelos experimentales.

Benzodiazepinas

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos ha advertido a los médicos acerca de los riesgos de dependencia psicológica y física que entraña el tratamiento a largo plazo con agentes ansiolíticos a base de benzodiazepina, particularmente cuando se utilizan en dosis fuertes.

Los médicos del Reino Unido han sido advertidos acerca de esos efectos y de la necesidad de suspender gradualmente el tratamiento.

En Nueva Zelandia, el Departamento

de Salud ha adoptado medidas restrictivas del uso de estos medicamentos, limitando a 30 días solamente el período de tratamiento con reembolso por la Seguridad Social.

Clindamicina y lincomicina

A raíz de la publicación de informes de casos de colitis pseudomembranosa, el uso de estos compuestos se ha limitado en Grecia a los casos en que otros antibióticos son ineficaces.

Clofibrato

A raíz de la publicación de los resultados de un ensayo en colaboración patrocinado por la OMS, se ha limitado en Grecia el empleo de este compuesto a los casos de hiperlipidemia grave.

Derivados halogenados de oxiquinolina

La Junta Farmacológica de Chipre ha decidido retirar todos los productos para uso interno a base de derivados halogenados de oxiquinolina, debido al posible riesgo de neuropatía mieloóptica subaguda en los pacientes tratados con esas sustancias.

Dietilestilbestrol

En Grecia, este compuesto está registrado actualmente solo para el tratamiento del cáncer de la próstata.

Linestrenol

En Australia se han retirado del mercado los productos de linestrenol de do-

sis altas (2.5 mg) a raíz de haberse observado, en condiciones experimentales, en sabuesos de raza "beagle" una incidencia de tumores de mama que variaba con la dosis administrada. Sin embargo, se reconoce que esta especie quizá no constituya un modelo fidedigno para pronosticar un posible efecto carcinógeno de los progestógenos en el ser humano.

Medicamentos contra la náusea

El Comité de Evaluación de Medicamentos de Australia ha declarado que no considera que el empleo de Debendox (comercializado internacionalmente como una combinación de doxilamina con piridoxina y con piridoxina y diciclomina) durante la gestación agrave el riesgo de defectos congénitos. Sin embargo, el Comité hace la siguiente advertencia: "No es posible afirmar que un medicamento es totalmente inocuo para el paciente o para el feto. Por otra parte, los vómitos prolongados durante la gestación entrañan también un riesgo para la madre y para el desarrollo del niño, y en tales casos el Debendox es un medicamento útil. En consecuencia, las advertencias aplicables a otros medicamentos utilizables durante la gestación se aplican también el Debendox; a saber, que no debe tomarse ningún medicamento durante la gestación a menos que sea necesario y, en este caso, con la debida supervisión del médico de cabecera.

Metapirileno

En Australia se han retirado del mercado todas las preparaciones farma-

céuticas con metapirileno en vista de su acción carcinogénica potencial en las ratas.

Propelentes clorofluorocarbónicos

En Grecia se ha suspendido el empleo de propelentes clorofluorocarbónicos en aerosoles farmacéuticos, en vista del riesgo de agotamiento de la capa atmosférica de ozono.

Pruebas hormonales del embarazo

En Grecia se han suspendido todas las preparaciones a base de estrógenos y progestógenos para pruebas del embarazo.

Sales de bismuto

Todas las sales insolubles de bismuto para administración por vía oral han sido suspendidas en Grecia a raíz de la publicación de informes de casos de encefalopatía resultante de un uso prolongado.

Terapéutica de litio y función renal

En Irlanda, la Junta Farmacológica Nacional Consultiva ha aconsejado a los médicos que vigilen los niveles de litio en el suero y la función renal de los pacientes sometidos a tratamiento prolongado con esta sustancia, a fin de reducir el riesgo de nefrotoxicidad. Este tratamiento se considera contraindicado en casos de deficiencia de la función renal o insuficiencia cardíaca.

En Bélgica se ha hecho una advertencia análoga, particularmente para el caso de pacientes con una historia sospechosa de enfermedad renal.

Uso de jarabes en pediatría

El Comité de Higiene Dental de Nueva Zelandia ha advertido acerca del riesgo de caries que entraña el tratamiento a largo plazo con medicamentos que contengan jarabes de sacarosa. De ser posible, ha de darse preferencia a las cápsulas y tabletas o, de lo contrario, mantener una buena higiene bucodental.

Fiscalización de medicamentos en la República Federal de Alemania

La Oficina Federal de Salud de la República Federal de Alemania ha informado a la OMS sobre las siguientes medidas de fiscalización de interés internacional.

Oxetorona

La oxetorona, componente de un medicamento contra la jaqueca (Norcetone-Labaz), ha inducido alteraciones hiperplásicas en el tejido mamario y en el endometrio uterino de roedores, a dosis equivalentes a las utilizadas en terapéutica. La significación y la naturaleza de esos tumores no están aclaradas todavía, y no hay pruebas directas de riesgo clínico. Sería prematura toda conclusión sobre el riesgo para la mujer, ya que la sustancia ha venido utilizándose solo durante cuatro años. Habida

cuenta de esas consideraciones, se ha pedido al fabricante que incluya una advertencia visible en los envases.

Sulpirida

En adelante, todos los medicamentos que contengan este compuesto antiemético y neuroléptico deberán llevar la advertencia de que, incluso administrados con arreglo a las instrucciones, pueden menoscabar la capacidad del paciente para conducir o para manejar maquinaria, particularmente cuando se toman simultáneamente bebidas alcohólicas. En efecto, las observaciones clínicas han confirmado que las dosis terapéuticas pueden provocar mareo, laxitud y trastornos de la coordinación.

Acido valproico

Los servicios nacionales han notificado algunos casos graves de alteraciones hepáticas y pancreáticas (15 de ellos mortales) en pacientes que tomaban preparaciones de sales de ácido valproico. Se ha advertido a los médicos la necesidad de una estricta vigilancia de las funciones hepática y pancreática durante todo el tratamiento, y siempre que se observen dolores abdominales de origen desconocido o tendencia hemorrágica clínicamente manifiesta. Esas preparaciones están totalmente contraindicadas en caso de trastornos hepáticos preexistentes.

Los fabricantes han de incluir de inmediato una advertencia pertinente en los envases, señalando que las preparaciones están ahora contraindicadas en el tratamiento de pacientes alcohólicos.

Fenacetina

Desde julio de 1981, los fabricantes han de incluir una advertencia en los envases de todas las preparaciones que contengan fenacetina, destacando que no se deben tomar durante períodos prolongados o a elevadas dosis, salvo bajo supervisión médica, debido al riesgo de trastornos renales que pueden tener carácter mortal y a la posible formación de carcinomas del tracto renal como consecuencia del uso prolongado. Ha de señalarse que esas alteraciones son poco probables en sujetos que hayan tomado menos de un total acumulativo de 1,000 gramos de fenacetina, pero conviene destacar que dos de cada tres casos de insuficiencia renal mortales o que exijan transplante se producen en sujetos con una historia de consumo excesivo de fenacetina.

Esteroides anticonceptivos

En adelante, todos los envases habrán de llevar la advertencia de que las mujeres fumadoras de más de 30 años que toman anticonceptivos orales están particularmente expuestas al infarto de miocardio y a la apoplejía. Se recomienda a esos sujetos que utilicen otros métodos anticonceptivos, particularmente cuando existan además otros factores de riesgo tales como la hipertensión o la obesidad.

Acido tienílico/ticrinafén (Selacryn): SKF

Este producto fue aprobado por la Oficina Federal de Salud en mayo de

1979 para el tratamiento de la hipertensión moderada y de la insuficiencia cardíaca congestiva. El fabricante retiró provisionalmente la preparación a raíz de informes sobre 50 casos de trastorno hepático (cinco de ellos mortales) en un total de 300,000 pacientes que habían tomado el medicamento en Estados Unidos de América. Ultimamente, en este mismo país se han notificado más de 400 casos de esa índole, 30 de ellos mortales, posiblemente atribuibles al ácido tienílico. Aunque solo se han notificado en la República Federal de Alemania 15 casos, y ninguno mortal, el fabricante ha confirmado que no solicitará la reintroducción del producto.

Minprostín E-2 (tabletas), Minprostín E-2 (solución estéril), Minprostín F-2 alfa (solución estéril)

A raíz de una investigación de la Oficina Federal de Salud, el fabricante ha

retirado del mercado las tabletas de Minprostín E-2 y ha revisado las indicaciones de las preparaciones por vía parenteral. La solución estéril de Minprostín E-2 para infusión sigue estando disponible para la terminación del embarazo en el segundo trimestre y para la inducción del parto, pero la fórmula oral se ha retirado porque, a falta de una gran exactitud de la dosis, puede producir malestar considerable en la madre y anoxia en el niño. La solución estéril de Minprostín F-2 alfa sigue autorizada para inyección intravenosa o aplicación local, porque se considera indispensable para tratamiento de las hemorragias puerperales peligrosas.

Todos los prospectos habrán de llevar la advertencia de que estos medicamentos solo deberán ser empleados por especialistas que tengan acceso a instalaciones adecuadas de apoyo. (Fuente: Comunicación de la OMS M/10/87/25, 19 de febrero de 1981.)