

## POLÍTICA SOBRE MEDICAMENTOS

### Ley sobre cobro por el uso de medicamentos y suplementos dietéticos recetados (Estados Unidos de América)

La ley sobre cobro por el uso de medicamentos y suplementos dietéticos recetados promulgada el 29 de octubre de 1992 autoriza a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) a cobrar derechos de esa índole a los fabricantes de medicamentos recetados y biológicos para la revisión de solicitudes de nuevos medicamentos o de autorización de venta de productos. (No se cobrarán derechos por los medicamentos genéricos, experimentales ni otros productos fabricados por industrias reguladas por la FDA, como aparatos médicos o alimentos.)

En un momento de escasez de recursos federales, esos cobros permitirán que la FDA reduzca el tiempo de revisión para enviar medicamentos inocuos y eficaces al mercado con más rapidez. La razón para establecer un sistema de cobro de derechos se basa en que un beneficiario identificable de un servicio público debe sufragar parte del costo que para el Estado entraña la prestación de ese servicio. Las industrias afectadas se benefician de la revisión y de la autorización de sus productos por la FDA mediante los dividendos procedentes de su venta. Un menor tiempo de revisión redundará en un cuantioso ahorro de costos para esas industrias, aun con el pago de cuotas, al enviar los productos al mercado con más rapidez. Los consumidores se beneficiarán por poder selec-

cionar una gama de medicamentos inocuos y efectivos más amplia que, en algunos casos, son indispensables para salvar la vida. Esta ley es el fruto del esfuerzo conjunto del Congreso, la industria y el Gobierno para llegar a un consenso sobre las disposiciones de un sistema apropiado de cobro del usuario.

Para la solicitud de autorización de venta de medicamentos para uso humano y el suplemento correspondiente (*Human Drug*

## JULIO DE 1993

### Política sobre medicamentos

Cobro de medicamentos y suplementos dietéticos; intercambio internacional de información comercial; Reunión de la Federación Farmacéutica Sudamericana.

### Retiros del mercado

Retiro de productos en Francia; *Rubiae tinctorum radix*; cannabis; benzarona.

### Enmiendas a la rotulación

Anticonceptivos orales.

### Reacciones adversas

Omeprazol; amiodarona; sumatriptán; claritromicina; carboplatino; ácido glicirricínico; fluoxetina y fluvoxamina; efectos secundarios mortales.

### Registros denegados

Herpes labial; solicitudes de registro denegadas, Noruega.

### Decisiones diversas

Fenetilina; metoclopramida; antranoides; paclitaxel; acetato de medroxiprogesterona.

### Uso racional

Errores de medicación por confusión del nombre; marcas registradas y nombres genéricos; tibolona.

### Publicaciones

*Información de medicamentos. Consejos al paciente; Guía Terapéutica Ambulatorial 1992-93; Medicamentos y salud popular; Métodos en farmacología clínica y Manual para la administración de farmacias hospitalarias; Prescrire International.*

*Application and Supplement*) se cobrará una tarifa de US\$ 100 000 en el año fiscal 1993, que aumentará a \$233 000 en 1997; el reconocimiento oficial de un medicamento recetado (*Prescription Drug Establishment*) está sujeto a una tarifa anual de \$60 000 en el año fiscal 1993, que se incrementará a \$138 000 en 1997; y por cada producto medicamentoso recetado (*Prescription Drug Product*) se pagarán anualmente \$6 000 en el año fiscal 1993, suma que aumentará a \$14 000 en 1997.

Se estima que el total de las tarifas superará \$350 millones en cinco años. Los recursos se emplearán para contratar a otros 600 empleados de la FDA con el fin de reducir el período de revisión de las solicitudes de nuevos medicamentos, suplementos y enmiendas a 12 meses cuando sean ordinarias y a seis, cuando sean prioritarias y los productos se destinen al tratamiento de enfermedades graves o que amenacen la vida. Esas metas se lograrán en un período de cinco años, ya que se necesita algún tiempo para poner en funcionamiento el programa.

### **Intercambio internacional de información comercial: se propone eliminar las restricciones (Estados Unidos de América)**

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha propuesto una enmienda al reglamento que rige las comunicaciones con funcionarios públicos extranjeros para que se permita divulgar a estos la información comercial confidencial que se les presenta o se incorpora a sus archivos, siempre y cuando se cumpla con ciertas condiciones y no se le facilite al público. La enmienda propuesta no permitirá que la FDA divulgue información que constituya un secreto industrial que goce de protección en virtud de la Ley Federal sobre Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, sin el expreso consentimiento de quien la presenta.

En el reglamento vigente se estipula que la FDA puede recibir información comercial confidencial de funcionarios públicos extranjeros, pero no proporcionar la de sus propios archivos. La medida propuesta se

destina a facilitar la revisión, autorización, desautorización y el retiro de la autorización de los artículos regulados por la FDA, según proceda, incluso de los productos para curar, mitigar, tratar o prevenir enfermedades graves o que amenacen la vida.

Las actividades de cooperación con los científicos al servicio del gobierno de otros países revisten particular importancia para la revisión amplia y oportuna de productos en vía de preparación para curar, mitigar, tratar o prevenir las enfermedades que amenacen la vida. Por ejemplo, en el caso de la didanosina, un medicamento empleado para tratar el SIDA, la FDA y sus homólogos canadienses recibieron simultáneamente solicitudes de autorización de venta y realizaron una revisión conjunta. Para obrar en conformidad con el reglamento de información pública vigente, hubo que suscribir varios acuerdos y contratos con objeto de que los datos de la solicitud no se divulgaran prematuramente al público. Con la enmienda propuesta se pretende eliminar la necesidad de hacer arreglos de esa índole que exigen mucho tiempo, cuando la revisión de un producto pueda beneficiarse de la cooperación internacional, ya se trate de la autorización, denegación o retiro.

Dicha enmienda permitirá el intercambio limitado y privado de información comercial confidencial no clasificada como secreto industrial en las solicitudes pendientes y aprobadas para investigar o vender artículos regulados, como nuevos medicamentos, productos biológicos y aditivos alimentarios, y de la incluida en la revisión de dichas solicitudes, realizada por la entidad. La enmienda determinaría que los funcionarios públicos extranjeros no forman parte del público para fines de divulgación de información comercial confidencial presentada a la FDA o incorporada a sus archivos y que esa divulgación no exigiría el requisito de acceso uniforme a estos archivos. En esas circunstancias, la divulgación a los gobiernos ex-

tranjeros sería privada, con el fin de proteger y promover la salud pública en conformidad con la ley. Además, esa divulgación limitada se haría según acuerdos escritos que indiquen que cualquier información confidencial dada en ese intercambio no se puede revelar a nadie más. La autorización de divulgación se basaría en las siguientes determinaciones:

1. La divulgación se haría para defender los intereses públicos y promovería los objetivos de la Ley Federal sobre Alimentos, Medicamentos y Cosméticos y de la FDA.

2. La entidad a la que pertenezca el funcionario público extranjero declararía por escrito que tiene autoridad para proteger la información comercial confidencial de su divulgación al público y que se compromete a conseguir que el gobierno extranjero se abstenga de divulgar los archivos a otros, excepto cuando así lo autorice por escrito la FDA o el patrocinador.

3. Esa divulgación de la información comercial confidencial presentada a la FDA o incorporada a sus archivos no está sujeta a la obligación de poner esos archivos a disposición de todo el público.

### **Reunión extraordinaria de la Federación Farmacéutica Sudamericana (Paraguay)**

La Asamblea General Extraordinaria de la Federación Farmacéutica Sudamericana (Fe. Fa. S.), reunida en la ciudad de Asunción del Paraguay, el 5 de octubre de 1992, con la presencia de representantes de Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Paraguay, Uruguay y Venezuela, como Miembros Activos de la Institución y la participación de Miembros Honorarios y la de Profesionales Farmacéuticos de diversos países de América del Sur, concientes de la responsabilidad que les cabe en la búsqueda del bien común y desde el encuentro fraterno y el deseo de llevar adelante los objetivos de la federación.

**DECLARA:**

1. Que ve con preocupación que en algunos de los países integrantes de la Fe. Fa. S. las políticas aplicadas llevan a considerar al medicamento como un producto más, empujando al mismo a una pérdida de respetabilidad por parte de la sociedad. El medicamento, fruto de la inteligencia y voluntad de superación del Hombre, no debe perder su fin esencial de servir al mismo.

2. Que es imprescindible, en aras del bien de la Salud Pública, rescatar para el Sector de la Salud, la fijación de las pautas de las políticas a seguir en materia de medicamentos. No se puede aceptar que solo desde los Sectores de la Economía se determinen los criterios a tener en cuenta en la materia.

3. Que ve con preocupación la desviación del medicamento de sus canales naturales. La cadena natural está integrada por las áreas de producción de medicamentos (laboratorios), distribución (droguerías) y dispensación, exclusivamente, en las farmacias, con respaldo de calidad del medicamento, adecuada conservación y asesoramiento en el buen uso del mismo por el profesional farmacéutico.

4. Que la profesión farmacéutica reclama de los gobiernos la aplicación de políticas sobre los medicamentos, que conduzcan al uso racional de los mismos.

## **RETIROS DEL MERCADO**

### **Retiro de productos del mercado (Francia)**

En los últimos meses, se han retirado del mercado muchos medicamentos de marca registrada, después de las negociaciones mantenidas entre la industria farmacéutica y el Ministro de Salud de Francia para racionalizar el gasto por concepto de salud. Se indica que entre octubre de 1991 y enero de 1992 se retiraron del mercado 213 productos.

Entre esos medicamentos cabe citar los siguientes, cuya relación riesgo-beneficio fue desfavorable:

**ácido tienílico** (Diflurex®, Laboratorios Anphar-Rolland), riesgo de hepatitis;

**fipexida** (Vigilor®, Laboratorios Bouchard), varios efectos secundarios, particularmente fiebre;

**cinepazida** (Vasodistal®, Laboratorios Cipharm), riesgo de agranulocitosis;

**piridoxilato** (Glyo 6® y Myocoril®, Laboratorios Houdé), riesgo de litiasis renal inducida por medicamentos;

**troleandomicina** (TAO®, Laboratorios Pfizer), riesgos relacionados con interacciones medicamentosas;

**glafenina** (Adalgur® y Glifan®®, Laboratorios Raissel; Privadel, Laboratorios Millot-Solac), retiro provisional, riesgo de choque anafiláctico, y

**triazolam** 0,25 mg (Halción®, Laboratorios Upjohn).

### **Hierbas medicinales que contienen *Rubiae tinctorum radix*: se propone su retiro del mercado (Alemania)**

Como parte de su actual revisión de los productos vendidos en el mercado, la Oficina Federal de Sanidad ha anunciado su intención de revocar la autorización de venta de todos los productos a base de hierbas medicinales que contengan derivados de *Rubiae tinctorum radix*, incluidos la lucidina y otros derivados de la antraquinona.

Después de revisar la información existente, dicha Oficina determinó que esos medicamentos ya no se usan y que los riesgos que acarrearán son superiores a sus beneficios terapéuticos.

Los datos sugieren que la lucidina es un posible carcinógeno y esa suposición está respaldada por indicaciones de que su metabolismo produce 1-hidroxiantraquinona. En experimentos con animales se ha demostrado que este compuesto induce la formación de tumores benignos y malignos en el intestino, el hígado y la mucosa gástrica.

Con esa información no se puede establecer un umbral mínimo y, como las preparaciones de *Rubiae tinctorum* se recomiendan para tratamientos prolongados, se

estima que incluso las diluciones homeopáticas tienen un potencial carcinogénico inaceptable.

### **Cannabis: se retira del mercado (Alemania)**

Como parte de su actual revisión de medicamentos vendidos en el mercado, la Oficina Federal de Sanidad ha informado a los fabricantes de su intención de retirar del mercado todos los productos farmacéuticos a base de extractos de *Cannabis sativa*. Esa decisión afecta a los denominados "productos complejos", medicamentos homeopáticos, preparaciones extemporáneas y otras empleadas en varios tratamientos especiales que contienen extracto de *Cannabis sativa*, pese a no permitirse la venta de esa sustancia.

### **Benzarona (Fragivix®, Vasoc®): se suspende la autorización de venta (Alemania)**

La Oficina Federal de Sanidad ha suspendido la autorización de venta de cuatro productos farmacéuticos que contienen benzarona, un compuesto con cierta actividad antagonista de la serotonina, indicado para el tratamiento de trastornos venosos. Los productos en cuestión son:

Fragivix®, Fragivix® forte y Fragivix® en crema: Sanol

Vasoc®: Lindopharm

Varios fabricantes venden otros productos importados de acción similar.

La Oficina tomó esa decisión después de haber recibido varios informes de hepatitis tóxica, incluso de un caso mortal de un paciente con lesión hepática previamente causada por la hepatitis B.

La información aprobada sobre la benzarona se modificó hace varios años para incluir una advertencia de que no debía em-

plearse para tratar a pacientes con trastornos hepáticos.

La Oficina subraya la importancia de que los médicos y los pacientes lean la información sobre el producto, para que estén al día de cualquier cambio del texto ocasionado por hechos recientes. Los pacientes deben informar siempre al médico de cualquier enfermedad o tratamiento medicamentoso concurrente.

## ENMIENDAS A LA ROTULACIÓN

### **Anticonceptivos orales: se propone una revisión de la información sobre estos productos (Alemania)**

La Oficina Federal de Sanidad ha propuesto que se agregue a la información sobre los productos anticonceptivos hormonales orales una advertencia de que su empleo está asociado con un mayor riesgo de tromboembolismos venosos y arteriales, incluso de infarto cardíaco, trombosis cerebral, trombosis de las venas profundas y embolia pulmonar. Se recalcará que el riesgo aumenta mucho con el tabaquismo, la hipertensión arterial, los trastornos de la coagulación sanguínea o del metabolismo de los lípidos, los casos graves de obesidad, las venas varicosas y los antecedentes de trombosis venosa y tromboflebitis. En la sección de contraindicaciones se ha incluido una advertencia especial a los fumadores.

También deberá indicarse que los estrógenos y progestágenos pueden ser un factor de riesgo en el desarrollo de carcinoma mamario y que en los estudios epidemiológicos realizados no se ha descartado la asociación entre el uso de anticonceptivos orales durante períodos prolongados y el desarrollo de carcinoma mamario premenopáusico.

## REACCIONES ADVERSAS

### **Omeprazol: tres años de experiencia (España)**

El omeprazol, un inhibidor de la secreción ácido-péptica gástrica, se comercializó en 1988. Se presenta en 10 especialidades farmacéuticas distintas, todas ellas en forma de cápsulas de 20 mg. Las indicaciones aprobadas son el tratamiento a corto plazo de la úlcera duodenal y el del síndrome de Zollinger-Ellison.

Hasta el momento se han recibido 37 notificaciones de sospechas de reacciones adversas al omeprazol, 25 en hombres y 12 en mujeres. Las más frecuentes han sido las digestivas (diarrea, dolor abdominal, dispepsia, náuseas, vómitos, constipación) y las dermatológicas (erupciones y prurito). También se han notificado casos de las siguientes reacciones: cefaleas (3 notificaciones), impotencia (1), parestesias (1), calambres en extremidades inferiores (1), ansiedad (1), artralgias (1) y síndrome de Stevens-Johnson (1).

Después de analizar los casos, se concluye que, aunque de momento habría que reservarlo para los pacientes con una úlcera gastroduodenal resistente al tratamiento con antihistamínicos H<sub>2</sub>, hasta ahora el omeprazol presenta un registro de seguridad a corto plazo excelente, casi tan favorable como el de los antihistamínicos H<sub>2</sub>. Solo dentro de unos años se podrá asegurar que no tiene efecto carcinogénico directo o indirecto, pero de momento no parece que haya motivos para considerar que se trate de un carcinógeno potencial.

### **Amiodarona: examen de los efectos adversos (Canadá)**

El Comité de Medicamentos y Farmacoterapia de la Asociación Médica de Ontario ha recibido informes de toxicidad pulmonar relacionada con el uso de amiodarona, un agente antiarrítmico, y de manifestaciones de hipotiroidismo después del tratamiento.

En este contexto, el Comité ha señalado la importancia de establecer pro-

gramas de dosificación compatibles con la prolongada vida media de la amiodarona (de 10 a 40 días). Por la complejidad de su farmacocinética y farmacodinamia, dicho producto interacciona con muchos otros medicamentos, como los que se detallan a continuación.

Medicamento	Efecto adverso
Colestiramina	Reducción del efecto de la amiodarona.
Diazepam, benzodiazepinas	Mayor toxicidad cardiovascular.
Digoxina	Posible aumento de la toxicidad de la digoxina.
Enflurano	Mayor toxicidad cardiovascular.
Flecainida	Posible aumento de la toxicidad de la flecainida.
Halotano	Mayor toxicidad cardiovascular.
Isoflurano	Mayor toxicidad cardiovascular.
Fenitoína	Mayor toxicidad de la fenitoína.
Procainamida	Mayor toxicidad de la procainamida.
Quinidina	Mayor toxicidad de la quinidina.
Tiroxina	Menor efecto de la tiroxina T4.
Verapamilo	Mayor concentración de verapamilo.
Anticoagulantes a base de warfarina	Mayor efecto del anticoagulante.

### Sumatriptán: reacciones adversas (Reino Unido y Países Bajos)

De septiembre de 1991 a julio de 1992, el Centro de Notificación de Reacciones Farmacológicas Adversas de West Midlands del Reino Unido recibió 56 informes de reacciones adversas al sumatriptán (Imigran®: Glaxo), un antagonista de los receptores de la serotonina (5-hidroxitriptamina), indicado para el tratamiento de los casos agudos de migraña y cefalea en acúmulos.

El sumatriptán es un medicamento cuya venta se autorizó recientemente

y todas las reacciones adversas deberán notificarse al Comité de Inocuidad de los Medicamentos.

En el transcurso de un año, el Centro Nacional de Vigilancia de las Reacciones Farmacológicas Adversas de los Países Bajos ha recibido 10 informes de reacciones adversas al sumatriptán (Imigran®: Sandoz).

En todos los informes se cita dolor retroesternal grave o sensación de presión torácica, que aparece de ordinario unas horas después de su administración por vía oral o subcutánea. Esta asociación es objeto de un estudio y se ha pedido a los médicos que notifiquen todos los casos de reacciones adversas al sumatriptán que observen.

### Claritromicina: revisión de las reacciones adversas (Reino Unido)

La claritromicina (Klaricid®: Abbott) tiene un espectro de actividad antibacteriana similar al de la eritromicina, de la que se prepara por medio de un proceso semisintético. Es más estable en ácido y se absorbe mejor que la eritromicina y, según se afirma, es más potente que esta última contra *Haemophilus influenzae*. Desde junio de 1991, el Centro de Notificación de Reacciones Farmacológicas Adversas de West Midlands ha recibido 13 informes en que se cita la claritromicina.

Se notificaron reacciones gastrointestinales reversibles en nueve casos, que incluyeron vómito, diarrea, náusea, dolor epigástrico, dispepsia e indigestión.

Una paciente de 24 años sufrió úlceras orales graves después de tomar claritromicina para el tratamiento de una sinusitis aguda. Las úlceras curaron lentamente después de suspender el tratamiento.

Dos pacientes tuvieron reacciones cutáneas. Uno de ellos era sensible a la penicilina, pero había tolerado la eritromicina antes. En ambos casos, las reacciones desaparecieron al suspender la administración de claritromicina.

Dos pacientes se quejaron de mareo y un hombre de 74 años dijo que había tenido dolor de cabeza, temblor, vértigo e hipemema después de cuatro días de tratamiento. Todas las reacciones desaparecieron al dejar de administrar el medicamento.

### **Carboplatino (dosis altas): ceguera (Reino Unido)**

Se ha comprobado que el cisplatino, un agente antineoplásico, tiene potencial neurotóxico y, por esa razón, se prefiere el carboplatino, una sustancia estrechamente relacionada con la primera. Los médicos han notificado dos casos de ceguera cortical clínica súbita en pacientes con cáncer ovárico epitelial tratadas con una dosis elevada de carboplatino. Ambas sufrieron insuficiencia renal, pero las dosis se calcularon basándose en las fórmulas establecidas.

### **Ácido glicirricínico: revisión de su toxicidad (Suiza)**

La Comisión de Medicamentos y Farmacéuticos Suizos ha expresado su preocupación por el uso de productos farmacéuticos que contienen ácido glicirricínico, el principio activo de la regaliz y agente de la saponina triterpenoide de amirina  $\beta$ , para el tratamiento prolongado de la úlcera gástrica, la hepatitis crónica y la cirrosis hepática. Se emplea también en muchas preparaciones para el alivio de la tos, el resfriado, el asma y las infecciones víricas, así como agente antiinflamatorio.

El uso prolongado de la regaliz provoca retención de sodio. Catorce pacientes que recibieron entre 100 y 200 g de regaliz (de 0,1 a 1,4 g de ácido glicirricínico) de una a 40 semanas presentaron edema de la cara, las manos y los pies, hipocaliemia, cefalea y letargia pero, por sorpresa, no tuvieron hipertensión arterial. Otros efectos incluyeron degradación muscular, mioglobulinemia, mio-

globinuria y hemoglobinuria. Se observaron efectos adversos idénticos después de cuatro semanas en 16 pacientes a los que se les administraron entre 400 y 600 mg diarios de ácido glicirricínico.

El glicirricinato tiene actividad hemolítica leve al igual que otras saponinas y sus propiedades antiinflamatorias resultan de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. También inhibe competitivamente la conversión de cortisol a cortisona, lo que aumenta la concentración de cortisol. Este inhibe el metabolismo de la aldosterona y produce retención de sodio, hipertensión e hipocaliemia.

En los Países Bajos, la máxima dosis recomendada es de 200 mg diarios y en Alemania, de 100 a 300 mg diarios. En Suiza rige el límite máximo establecido por el Consejo de Europa, es decir, 50 ppm de glicirricina en el producto acabado.

### **Fluoxetina y fluvoxamina: comparación de los perfiles de reacciones adversas (Reino Unido)**

El Comité de Inocuidad de los Medicamentos comenzó a publicar hace poco algunos de los resultados de los primeros estudios poscomercialización de medicamentos recién registrados, cuando estos aclaran algunos de los efectos adversos previamente sospechados.

Dentro de ese marco, se había sugerido que la fluoxetina está asociada con un riesgo de conducta suicida y hostil, efecto que no tiene la fluvoxamina. Ambos medicamentos, que inhiben específicamente la reabsorción de serotonina (5-hidroxitriptamina) por las células nerviosas, se recomiendan para el tratamiento de la depresión. El Comité ha comparado las reacciones adversas notificadas dentro del marco de los estudios poscomercialización en que se examinaron esos dos medicamentos y ha determinado que no existe una diferencia marcada entre los dos perfiles de reacciones adversas.

En junio de 1992 el Comité había recibido 2 422 informes sobre reacciones a la

fluoxetina y 1 236, a la fluvoxamina. La única diferencia importante indicó que las reacciones dermatológicas eran más frecuentes con la fluoxetina y las gastrointestinales, con la fluvoxamina. El número de informes de intentos de suicidio fue de 20 y 25%, respectivamente, por cada millón de recetas de fluvoxamina y fluoxetina.

Estos resultados son compatibles con los de un extenso metanálisis reciente de ensayos clínicos que no mostró indicio alguno de patrones de conducta suicida en los grupos estudiados al comparar la fluoxetina, los antidepresivos tricíclicos y un placebo.

### **Efectos secundarios mortales: experiencia del Centro de Farmacovigilancia de Burdeos-Aquitania (Francia)**

El Centro de Farmacovigilancia de Burdeos-Aquitania ha presentado las reacciones adversas mortales que se le notificaron entre 1981 y 1988. Después de excluir las defunciones intercurrentes y los informes inevaluables, se analizaron 43 incidentes mortales. Ocurrieron 38 casos (88%) en los hospitales y 32 pacientes (75%) tenían más de 60 años.

Los medicamentos eran agentes antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos (31%), antibióticos y agentes antiparasitarios (20%), medicamentos cardiovasculares (antiarrítmicos, antihipertensivos y vasodilatadores) (16%), anticoagulantes orales y medicamentos antiplaquetarios (9%) y psicotrópicos (9%). Además se incluyeron agentes metabólicos y nutricionales, medicamentos empleados para el tratamiento de la gota, un laxante, un tratamiento desensibilizante, una vacuna y un medicamento antiespasmódico.

Los efectos secundarios mortales fueron de naturaleza hematológica en la mitad de los casos e incluyeron 7 casos de aplasia de la médula ósea, 4 de trombocitopenia, 3 de agranulocitosis y 7 de hipoprotrombinemia. Esos casos fueron seguidos de lesiones hepáticas (8 casos), choque anafiláctico (5 casos), complicaciones cardíacas (4 casos),

reacciones cutáneas (3 casos del síndrome de Lyell) y complicaciones gastrointestinales (3 casos).

Con excepción de los casos en que sobrevino la muerte después de tomar una sola dosis del medicamento —situación con una clara secuencia cronológica de acontecimientos— fue difícil atribuir algunas defunciones a un medicamento determinado. Además, los informes de casos contenían a veces poca información, precisamente a causa del fallecimiento.

Aunque la razón entre el número de casos mortales y los efectos adversos notificados en la región de Burdeos-Aquitania fue del mismo orden (1,7%) que la observada en otros países como los Estados Unidos de América y el Reino Unido, los autores consideraron que el grado de subnotificación era elevado. Una razón es que ciertos efectos adversos, incluidos los mortales, tal vez no se notifican por ser bien conocidos. Este es el caso del sangrado producido por anticoagulantes de administración oral y de la hemorragia gastrointestinal causada por medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, incluido el ácido acetilsalicílico.

## **REGISTROS DENEGADOS**

### **Herpes labial: se deniega la autorización de venta de los productos de administración oral (Estados Unidos de América)**

Como parte de su actual revisión de los productos de venta libre, la Administración de Alimentos y Medicamentos ha indicado que falta demostrar la inocuidad y eficacia de los productos de administración oral recomendados para el tratamiento del herpes labial que contienen ingredientes como



lisina (L-lisina), *Lactobacillus acidophilus* y *L. bulgaricus*.

## **Diversas solicitudes de registro denegadas (Noruega)**

### **Aldesleucina (Proleukin®: Eurocetus)**

Inadecuada documentación farmacéutica, química y toxicológica.

### **Caladrazina (Cadrilan®: Ciba)**

Inadecuada documentación farmacológica y clínica

### **Citalopran (Cipramil®: Lundbeck)**

La documentación presentada no demuestra ninguna ventaja sobre los productos ya registrados.

### **Encainida (Enkaid®: Bristol)**

No se ha demostrado la necesidad médica del producto.

### **Estradiol valerato + acetato de medroxiprogesterona (Divina®: Orion)**

Documentación clínica inadecuada.

### **Etodolac (Tedolan®: Leo)**

No se ha demostrado la ventaja del producto sobre otros ya registrados.

### **Factor VIII (Factor VIII C P®: Behring)**

No hay necesidad médica del producto.

### **Hialuronato sódico**

La documentación no justifica adecuadamente el uso del producto para las indicaciones propuestas.

### **Icosapenta (Maxepa®: Seven Seas)**

La documentación no compara las propiedades del producto con los actuales agentes antihiperlipidémicos registrados.

### **Israpidino (Lomir®: Sandoz)**

No existe necesidad médica del producto.

### **Loratadina (Claritin®: ScheringPlough)**

No se ha demostrado la bioequivalencia de la formulación de la tableta.

### **Nilutamida (Anandron®: Roussel)**

Insuficiente documentación.

### **Nicorandil (Angicor®: Rhone-Poulenc; Vasico: Merck)**

La documentación no establece la necesidad médica, y los datos sobre la tolerancia incluida por su uso combinado con otros agentes y con nitrato son inadecuados.

### **Norfloxacin (Lexinor®: Astra)**

No hay necesidad del producto.

### **Ofloxacino (Oflox®: Allergan)**

No hay necesidad del producto.

### **Pamidronato disódico (Aredia®: Ciba)**

Documentación farmacocinética y toxicobiológica inadecuada y falta de presentación de datos sobre la toxicidad de la dosis propuesta.

### **Remoxiprida (Roxiam®: Astra)**

Documentación y estudios de toxicidad inadecuados.

### **Roxitromicina (Surlid®: Roussel)**

La documentación demuestra eficacia limitada y no hay necesidad del producto para el estrecho abanico de indicaciones.

### **Tibolona (Livial®: Organon)**

Documentación inadecuada; estudios farmacocinéticos insuficientes, y faltan estudios comparativos a largo plazo con productos en el mercado.

### **Verapamilo (Verakard®: Nycomed)**

Insuficiente información sobre la bioequivalencia del verapamil de liberación lenta comparada con las tabletas convencionales.

### **Vigabatrina (Sabrilex®: Merrell-Dow)**

No hay justificación médica para el producto.

## **DECISIONES DIVERSAS**

### **Se prohíbe fabricar, usar, almacenar, vender, importar y exportar fenetilina (Bulgaria)**

El Instituto Nacional de Medicamentos ha informado a la Organización Mundial de la Salud que ya no se permite fabricar, usar, almacenar, vender, importar ni exportar fenetilina (Boicaption®), un estimulante del sistema nervioso central. La deci-

sión se adoptó por razones sociales y estrictamente médicas. No se han retirado del mercado las existencias de los hospitales y las farmacias.

### **Metoclopramida (supositorios pediátricos): prohibida la importación (Omán)**

La Dirección General de Asuntos Farmacéuticos y Control de Medicamentos ha decidido extender la prohibición de la importación de formulaciones de productos farmacéuticos en supositorios que contengan metoclopramida, un antiemético para tratar a lactantes y niños pequeños.

### **Productos de hierbas medicinales a base de antranoides: requisitos de registro (Alemania)**

Como parte de su actual revisión de productos vendidos en el mercado, la Oficina Federal de Sanidad ha pedido a los fabricantes que proporcionen la siguiente información para el registro de todos los productos medicinales a base de antranoides de *Andira*, *Cassia*, *Rhamnus*, *Rheum* o *Aloe*:

- Una determinación precisa del contenido exacto de antranoides en el producto acabado, incluso cualquier producto de segmentación y conversión.
- Resultados de los estudios de carcinogenicidad y mutagenicidad.
- Datos sobre la resorción del principio activo después de la administración oral y sobre su metabolismo.
- Datos sobre el grado de segmentación de los antranoides enlazados glucosídicos.
- Datos sobre el uso durante el embarazo y la lactancia y para el tratamiento de los niños menores de 12 años.
- Una evaluación del riesgo-beneficio, incluso una comparación con otros tratamientos.

### **Autorización del empleo de paclitaxel para tratar el cáncer de ovario (Estados Unidos de América)**

La Administración de Alimentos y Medicamentos anunció la autorización del empleo de paclitaxel (taxol®) para tratar el cáncer de ovario que no responde a otra clase de quimioterapia o que ha avanzado después del tratamiento.

El medicamento se sometió a ensayos clínicos con 200 mujeres en los Estados Unidos. Además, se ha ensayado en más de 2 000 pacientes incluidas en estudios del tratamiento administrado en varios centros de referencia. Se determinó que era eficaz para reducir por lo menos a la mitad el tamaño de los tumores de 20 a 30% de las pacientes, cuya supervivencia media fue de nueve meses.

El taxol puede ser especialmente útil para tratar a las pacientes con cáncer de ovario que progresa a pesar del tratamiento con regímenes quimioterapéuticos estándares y es resistente a los medicamentos a base de platino, como el cisplatino. Esos regímenes medicamentosos han sido los agentes ordinarios más eficaces para tratar el cáncer de ovario.

Si bien el taxol® es tóxico, sus riesgos son muy inferiores a los posibles beneficios para las pacientes con casos avanzados de cáncer de ovario. Los efectos secundarios del taxol son similares a los de otros tratamientos contra el cáncer, incluso la alopecia, reducción del número de leucocitos, que puede incrementar la susceptibilidad a las infecciones, y adormecimiento de los dedos de las manos y los pies.

### **Se autoriza la venta de acetato de medroxiprogesterona (Estados Unidos de América)**

La Administración de Alimentos y Medicamentos ha anunciado la autorización de venta de Depo Provera, un anticonceptivo inyectable.

Este medicamento, que contiene una hormona sintética similar a la progesterona natural, evita el embarazo en los tres

meses siguientes a la inyección. La hormona se aplica en el músculo del brazo o de la nalga, de donde pasa a la corriente sanguínea. Su efectividad es superior a 99%.

Depo Provera se fabrica en frascos de dosis única de 150 mg suministrados por los médicos y las clínicas y debe administrarse regularmente para evitar el embarazo. Si la paciente decide quedar embarazada, solo debe suspender las inyecciones.

La efectividad de Depo Provera como anticonceptivo se determinó en extensos estudios realizados por el fabricante, la Organización Mundial de la Salud y diversas entidades de salud de otros países. En los ensayos clínicos iniciados en los Estados Unidos en 1963 se descubrió que era efectivo como anticonceptivo inyectable.

## USO RACIONAL

### **Errores de medicación por confusión del nombre: casos mortales (Estados Unidos de América)**

En la Farmacopea de los Estados Unidos se ha expresado preocupación por la confusión causada por la similitud de la marca registrada de los productos farmacéuticos, y se citan dos casos en que se produjo la muerte del paciente. En ambos, se vendió y administró Platino<sup>®</sup> (cisplatino) en lugar de Paraplatin<sup>®</sup> (carboplatino).

En un caso, una mujer recibió Platino<sup>®</sup> (cisplatino) a la dosis común de Paraplatin<sup>®</sup> (carboplatino), equivalente a seis veces la cantidad prescrita.

En un segundo caso, la receta se tomó por teléfono y fue transcrita por una enfermera como 500 mg de Platino<sup>®</sup> (cisplatino) cuando debería haber sido Paraplatin<sup>®</sup> (carboplatino). El error fue descubierto por el médico, pero el paciente falleció al cabo de una semana.

Esos casos muestran de nuevo la importancia de que los profesionales de salud tengan cuidado al recibir recetas de me-

dicamentos con nombres similares, especialmente cuando no se den por escrito.

Se han recibido informes de casos en que las defunciones accidentales causadas por dosis excesivas de cisplatino o carboplatino no se debieron a confusión del nombre. Un caso tuvo que ver con la vía de administración incorrecta. Se indicó que el cisplatino debía administrarse por vía intraperitoneal pero, de hecho, se aplicó por vía intravenosa por error. En otro caso, el médico recetó una sola dosis de carboplatino, seguida de una dosis diaria de etopósido. Este último debería administrarse diariamente durante cinco días. La receta del médico se malinterpretó y tanto el carboplatino como el etopósido se administraron diariamente durante cinco días, y el primero causó toxicidad.

Para no confundir el cisplatino con el carboplatino ni otras preparaciones para quimioterapia, el Instituto de Prácticas Inocuas de Medicación ha formulado las siguientes recomendaciones:

1. Se debe alertar a los oncólogos de los problemas potenciales e instarlos a dar recetas claras para el uso del cisplatino y el carboplatino.
2. Los oncólogos y farmacéuticos deben considerar la posibilidad de emplear formularios de receta previamente impresos o programados para los protocolos de quimioterapia.
3. Siempre que sea posible, conviene programar las computadoras de las farmacias para administrar una sola dosis de cisplatino o carboplatino y a una gama de dosis determinada.
4. Los farmacéuticos y las enfermeras de planta deben estar al tanto del problema. Ellos y los médicos deben saber que hay posibilidades de confusión con esos medicamentos y que es preciso subrayar sus respectivos límites de dosificación. Estos medicamentos deben ser empleados solo por profesionales de salud familiarizadas con la dosificación apropiada.

5. Se deben colocar avisos en los lugares donde se guardan el cisplatino y carboplatino para advertir que puede haber confusión.

6. No se debe dar a estos productos el nombre de "platino", ya que ello puede causar confusión.

7. Hay que exigir una doble verificación de todas las preparaciones empleadas para quimioterapia del cáncer e instar a los profesionales de salud a poner en tela de juicio cualquier receta desconocida.

8. Se debe cuestionar cualquier receta que exija más de uno o dos viales del medicamento.

### **Marcas registradas y nombres genéricos: problema surgido por la similitud de la escritura y la pronunciación (Canadá)**

El Comité de Medicamentos y Farmacoterapia de la Asociación Médica de Ontario ha expresado su preocupación por el creciente número de nombres de productos de marca registrada y genéricos cuyas escritura y pronunciación son similares. Los siguientes ejemplos, proporcionados por los farmacéuticos y médicos de Ontario, ilustran una vez más las posibilidades de cometer errores al emplear productos cuyo nombre se escribe y se pronuncia de forma muy parecida:

Melphalan® y Myleran®  
Mitomicina® y Mitramicina®  
Torecan® y Toradol®  
Pitocin® y Pitressin®  
Natulan® y Naturelin®

### **Tibolona: contraindicada en las mujeres posmenopáusicas (Reino Unido)**

La tibolona (Livial®: Organon), un esteroide sintético con propiedades estrogénicas, progestacionales y androgénicas, está

indicada para el tratamiento de los síntomas vasomotores posmenopáusicos. Comenzó a venderse en el Reino Unido en abril de 1991 y desde entonces se han expedido más de 80 000 recetas.

El Comité de Inocuidad de los Medicamentos ha recibido 134 informes de sangrado vaginal asociado con la tibolona. Ningún caso fue grave, pero al menos 18 mujeres se sometieron a investigación más detallada. En más de 60% de los casos, el sangrado se produjo a los dos meses de comenzar el tratamiento. Algunas pacientes lo tuvieron al cabo de más de cuatro meses y dos de ellas, poco después de dejar de tomarla.

La tibolona se emplea continuamente sin período de descanso que produzca sangrado por privación. Por tanto, el momento del sangrado, si se produce, es imposible de predecir y eso puede dificultar el diagnóstico. El sangrado que aparece poco después de comenzar el tratamiento puede deberse a la tibolona, especialmente si cesa al suspender el tratamiento. Es menos probable que el que se produce después de varios meses de tratamiento o el recurrente o persistente se deba al medicamento, pero puede ser necesario realizar más investigaciones.

Las mujeres que sean posmenopáusicas por menos de un año o a las que se les haya cambiado el tratamiento de sustitución con estrógenos pueden ser más susceptibles al sangrado. Las mujeres no deben recibir tibolona si no ha transcurrido todavía un año desde su última menstruación natural.

## **PUBLICACIONES**

### *Información de Medicamentos. Consejos al Paciente. España*

Esta publicación corresponde a la versión en castellano del Volumen II de la 11ava. edición de 1991 de la USPDI, la cual por primera vez se edita en idioma español gracias al esfuerzo conjunto de la United States Pharmacopeial Convention, Inc. y el Ministerio de Sanidad y Consumo de España. Di-

fiere de su versión en inglés en que el Ministerio de Sanidad y Consumo ha hecho modificaciones selectivas para reflejar más exactamente los productos y marcas disponibles en España. La publicación constituye una excelente fuente de información sobre medicamentos especialmente dirigida a pacientes y de gran utilidad para profesionales de la salud. Es distribuida por el Ministerio de Sanidad y Consumo de España y puede solicitarse a la siguiente dirección: Secretaría General Técnica; Publicaciones, Documentación y Biblioteca; Paseo del Prado, 18, 28014 Madrid, España.

### ***GTA Guia Terapêutico Ambulatorial 1992-93. Brasil***

Es una publicación de la Escuela Nacional de Salud Pública y la Fundación Oswaldo Cruz, cuya finalidad es promover el uso racional de medicamentos mediante la difusión de criterios de selección de principios activos y de estrategias terapéuticas. Consta de 21 capítulos y contiene información sobre fármacos recomendados, considerados seguros y eficaces, así como sobre fármacos no recomendados, considerados peligrosos o de eficacia dudosa. La publicación, en portugués, puede solicitarse a: Escola Nacional de Saúde Pública. Rua Leopoldo Bulhoes 1480 ala 704. Mangueiras CEP:21041-210, Río de Janeiro RJ. Brasil.

### ***Medicamentos y salud popular. Perú***

Son publicaciones trimestrales del Servicio de Medicinas Pro Vida dirigidas a los profesionales de la salud. Sus ediciones incluyen trabajos originales y artículos de difusión científica de gran interés, principalmente sobre medicamentos. En su edición de junio de 1992 (Año 5, No. 20) el trabajo original versa sobre "Reacciones adversas medicamentosas en un hospital de Lima", y en su edición de octubre de 1992 (Año 5, No. 21) presentan un trabajo sobre "Evaluación de la prescripción médica mediante recetas obtenidas en establecimientos farmacéuticos de la ciudad de Lima". Las publicaciones pueden obtenerse mediante suscripción a la si-

guiente dirección: Apartado Postal 17-0187, Lima 17, Perú.

### ***Métodos en farmacología clínica y Manual para la administración de farmacias hospitalarias. OPS/OMS***

Ambas son publicaciones del Programa Regional de Medicamentos Esenciales de la OPS/OMS, que han sido reseñadas en ediciones anteriores de "Información Farmacológica". Por su utilidad para profesionales de la salud y para estudiantes de las carreras de medicina y de farmacia, las publicaciones han sido reproducidas por el Programa Ampliado de Libros de Texto (Serie PALTEX), por lo que ambas publicaciones pueden adquirirse a precios módicos a través de dicho programa. La información sobre PALTEX puede obtenerse a través de las oficinas de la Representación de la OPS/OMS en los países.

### ***Prescrire International. Francia***

Es una revista cuatrimestral editada en francés e inglés que contiene información y monografías sobre medicamentos. Sus secciones más comunes incluyen nuevos productos, efectos adversos, comentarios sobre nuevas publicaciones e información sobre foros y otras actividades similares. Su preparación corre a cargo de un grupo independiente que garantiza la objetividad de las informaciones que se suministran. En el editorial de junio de 1992, Vol. 1, No. 2, se señala que "En todo país, sea cual sea su estado de desarrollo económico, la disponibilidad y el uso adecuado de los instrumentos de diagnóstico y terapéutica, particularmente de los medicamentos, dependen del equilibrio de cuatro corrientes: la industria farmacéutica, que produce y vende; los profesionales de la salud, que prescriben y dispensan; los consumidores, quienes compran y usan; y el gobierno, que regula la producción y el registro." De ahí la importancia de contar con

información procedente de grupos independientes, que favorezca la toma de decisiones hacia un uso más racional de los medicamentos. Para quienes estén interesados en suscribirse a la revista, su dirección postal es: *Prescrire International*, BP 459 - 75527, París Cedex 11, Francia.

## Referencias

*Butlletí Groc*. Vol. 5, No. 2, abril-junio de 1992.

Department of Health and Human Services. Letter. 20 de noviembre de 1992.

Comunicación de la Federación Farmacéutica Sudamericana.

*HHS News*. U.S. Department of Health and Human Services. P93-1 For Immediate Release, 4 de enero de 1993.

*HHS News*. U.S. Department of Health and Human Services. P92-31 For Immediate Release, 29 de octubre de 1992.

*HHS News*. U.S. Department of Health and Human Services. P92-43 For Immediate Release, 29 de diciembre de 1992.

*Prescrire International*. Volumen 1, No. 1, marzo de 1992.

*Prescrire International*. Volumen 1. No. 4, diciembre de 1992.

WHO/DRS. Information Exchange Service. *ALERT* No. 30, octubre de 1992.

*WHO Pharmaceuticals Newsletter*. No. 5/6, mayo y junio de 1992.

*WHO Pharmaceuticals Newsletter*. No. 7, julio de 1992.

*WHO Pharmaceuticals Newsletter*. No. 8, agosto de 1992.

---

**Información farmacológica** da a conocer las decisiones oficiales sobre regulación de productos farmacéuticos adoptadas por organismos gubernamentales e internacionales en todo el mundo, los fundamentos científicos en que se sustentan tales decisiones y muchos otros datos de interés relacionados con el tema. Como la mayor parte de la información proviene de fuentes de circulación relativamente limitada, su disseminación en esta forma permite hacerla llegar a un público más amplio. De esta manera se pretende contribuir a fomentar el uso racional de los medicamentos en la Región de las Américas. La sección está a cargo del Programa Regional de Medicamentos Esenciales de la OPS y se publica en el *Boletín de la OSP* en enero, abril, julio y octubre. Las separatas pueden solicitarse al programa mencionado, Organización Panamericana de la Salud, 525 Twenty-third Street, NW, Washington, DC 20037, EUA.