

20130
37

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

POLÍTICA SOBRE MEDICAMENTOS

Armonización de cuadros básicos de medicamentos esenciales en el Grupo Andino

Con el fin de lograr un acuerdo sobre la elaboración de una lista común de medicamentos esenciales en la subregión andina que satisfaga las necesidades de salud de los países de esta subregión, así como para concretar mecanismos y normas técnicas subregionales que permitan crear un Registro Andino de Medicamentos, en febrero de 1992 se celebró una reunión en la que participaron representantes de los cinco países de la subregión.

Entre las recomendaciones emanadas de la misma destacan la implantación de un registro expedito de medicamentos comercializados dentro de la subregión, la creación de una Comisión Andina Revisora de Medicamentos y la armonización de cuadros básicos de medicamentos. La versión completa del informe puede solicitarse al Programa Regional de Medicamentos Esenciales de la Organización Panamericana de la Salud (OPS).

Armonización de los requisitos para el registro de medicamentos: Primera Conferencia Internacional (Comunidad Europea, Estados Unidos de América y Japón)

La Primera Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Far-

macéuticos para Uso en Humanos se celebró en Bruselas del 5 al 7 de noviembre de 1991.

Hace más de dos años se iniciaron consultas tripartitas preliminares sobre armonización de los requisitos para el registro entre la Comunidad Europea (CE), la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) y el Ministerio de Salud y Asistencia Social del Japón. También se han realizado consultas con

OCTUBRE DE 1992

Política sobre medicamentos

Armonización de cuadros básicos de medicamentos esenciales, armonización de requisitos para el registro de medicamentos, conferencia sobre aspectos económicos de los medicamentos.

Reacciones adversas

Analgésicos e insuficiencia renal, antiinflamatorios no esteroides, quinolonas, terfenadina y ketoconazol, bromocriptina, cloxacilina, flucloxacilina, cefalosporinas, látex.

Registros denegados

Productos en combinaciones de dosis fijas.

Retiros del mercado

Estrógenos conjugados, oxitriptán, glafenina.

Enmiendas a la rotulación

Tetraciclinas, isotretinoína, flunarizina, inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina.

Uso racional

Paracetamol, ibuprofeno, noscapina, analgésicos.

Notas varias

Soluciones de rehidratación oral, implantes de mama de gel de silicona y de solución salina

Publicaciones

Características del consumo de productos farmacéuticos en el Perú; Manual de administración de laboratorios de control de calidad de medicamentos; Normas farmacológicas; Medicamentos y Salud Popular.

la industria farmacéutica, la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Canadá y los países signatarios del Acuerdo Europeo de Libre Comercio.

En sesiones especiales celebradas durante varios talleres se discutieron tres asuntos principales: calidad, inocuidad y eficacia.

Taller sobre calidad

Por acuerdo general, se determinó que, cuando se trata de control de calidad, la principal causa de la carga excesiva de trabajo y de las demoras innecesarias en el registro de medicamentos es la disparidad que existe entre las pautas vigentes.

Durante la sesión sobre especificaciones se acordó que el análisis de impurezas y la estereoquímica serían objeto de armonización en grupos de trabajo apropiados a comienzos de 1992.

Indudablemente, la adopción de requisitos armonizados supondrá un ahorro notable. El Grupo de Trabajo de Expertos en Calidad proseguirá con las discusiones con el fin de armonizar el control de calidad de los productos biológicos y de los derivados de la biotecnología, así como para establecer un formato común para la documentación sobre calidad, buenas prácticas de fabricación y análisis de la biodisponibilidad y la bioequivalencia.

Taller sobre inocuidad

Se llegó a un acuerdo sobre todos los aspectos de los estudios de dosis únicas, especialmente sobre la necesidad de suspender la determinación de la DL_{50} , los estudios de inocuidad de las dosis repetidas en relación con la toxicidad retardada y las dosis apropiadas, así como sobre la reducción de la duración de los estudios a largo plazo (aquellos cuya duración oscila entre 6 y 12 meses). Sin embargo, en circunstancias particulares, se podría solicitar la realización de estudios de 12 meses con animales distintos de los roedores.

Las pautas vigentes en los tres campos relativos a la toxicidad de la repro-

ducción pueden considerarse como equivalentes y, además, en 1992 se recomendará una pauta tripartita.

En lo que atañe a biotecnología, de las discusiones científicas se dedujo que los requisitos para realizar estudios de inocuidad son equivalentes y se subrayaron los principales puntos de convergencia.

Respecto a la época apropiada para realizar estudios de toxicidad en comparación con ensayos clínicos y a los períodos de exposición adecuados para los estudios de carcinogénesis, se identificaron campos particulares de acción con objeto de presentar soluciones armonizadas en un período de dos años.

El principal efecto de esas recomendaciones será reducir el número de animales empleados y mantener al mismo tiempo la integridad de la evaluación de la inocuidad.

El Grupo de Trabajo de Expertos en Inocuidad continuará sus discusiones para preparar una presentación que refleje un consenso sobre buenas prácticas de laboratorio, análisis de genotoxicidad, inmunotoxicología, metabolismo preclínico y farmacocinética.

Taller sobre eficacia

En este taller se dilucidaron los requisitos especiales de estudio para el empleo de medicamentos en ancianos, de manera que se pueda preparar una pauta tripartita con relativa rapidez.

Los principios de la buena práctica clínica vigentes en las tres regiones son mutuamente aceptables y se ajustan a la declaración de Helsinki. Sin embargo, los programas nacionales de cumplimiento continuarían hasta que se puedan hacer arreglos más formales. El complejo asunto del diseño de ensayos de dosis-respuesta exige una discusión más detallada y a este respecto no se espera una definición final hasta 1995.

La armonización de los requisitos para ensayos clínicos de medicamentos y aceptación de información válida de todas las regiones minimizaría la exposición humana innecesaria a los medicamentos objeto de análisis.

El Grupo de Trabajo de Expertos en Eficacia estudiará la armonización más a fondo en lo que se refiere a farmacovigilancia y notificación de reacciones adversas, biodisponibilidad y bioequivalencia, y el formato y la presentación de datos clínicos para registro.

Las autoridades encargadas de la reglamentación de medicamentos en la CE, la FDA y el Ministerio de Salud y Asistencia Social del Japón acordaron, en principio, aplicar en la práctica los resultados de la Conferencia. Cuando proceda, se promulgarán pautas que serán publicadas por las autoridades de reglamentación en documentos oficiales. Los adelantos logrados se analizarán en las conferencias sobre armonización programadas para 1993 (ICH2) y 1995 (ICH3).

La función de la OMS

La OMS tiene la responsabilidad constitucional explícita de promover iniciativas destinadas a la armonización internacional de las normas, siempre y cuando se considere apropiado dentro del sector de la salud. La OMS trabajó activamente en el fomento de normas internacionales para productos farmacéuticos a fines de los años sesenta y setenta y produjo una serie de informes técnicos sobre el tema. Es evidente que los resultados de la consulta tripartita sobre armonización pueden ser útiles en una amplia gama de países. En esta línea de trabajo, la OMS ya ha iniciado consultas destinadas a formular pautas reconocidas en el ámbito internacional sobre buenas prácticas de laboratorio y buenas prácticas clínicas, que sean

compatibles con las disposiciones nacionales vigentes.

Conferencia Latinoamericana sobre Aspectos Económicos y Financieros de los Medicamentos

En un esfuerzo conjunto entre la OPS y la OMS y con la participación de diversos profesionales de reconocida experiencia, en marzo de 1992 se celebró la primera conferencia regional sobre el tema. La reunión concluyó con una resolución en la que se recomendó, como punto central de la estrategia de una política de medicamentos esenciales, que los países latinoamericanos adoptaran programas de medicamentos genéricos. El concepto de medicamentos genéricos comprende, en primer lugar, la comercialización de productos rotulados exclusivamente con su denominación común internacional. Estos productos pueden ser estrictamente genéricos —en los que el laboratorio productor figura solo como responsable técnico— o genéricos de marca, en los cuales el nombre del laboratorio forma parte importante de la identificación del producto. En segundo lugar, la sustitución de medicamentos similares (los que contienen el mismo principio activo) que, aun estando comercializados bajo nombres comerciales diferentes, garantizan su equivalencia en virtud de su formulación. La sustitución puede realizarse a nivel de la prescripción o bien de la dispensación, en función de las condiciones particulares de cada país. Para viabilizar esta recomendación central, se sugirió la adopción de medidas complementarias tales como integrar a los países latinoamericanos en diferentes bloques económicos y facilitar la competencia a través de la coordinación de regulaciones sanitarias y económicas. Para ello, los países deberán formalizar acciones conjuntas de registro sanitario, habilitar instalaciones, inspeccionar la calidad de los medicamentos e implantar la vigilancia farmacológica, adoptando como patrón de referencia las normas de la OMS sobre inspección y control de calidad de los medicamentos. La versión completa del informe de la Conferen-

cia puede solicitarse al Programa Regional de Medicamentos Esenciales de la OPS.

REACCIONES ADVERSAS

Analgésicos e insuficiencia renal: revisión (Nueva Zelanda)

El Comité de Reacciones Adversas a los Medicamentos del Departamento de Sanidad ha recordado recientemente a los médicos que ha habido casos de nefropatía asociados con el uso permanente de analgésicos, sobre todo en ancianos. Las lesiones renales, consideradas en principio como efecto específico de la fenacetina, se han asociado con el consumo de analgésicos recetados y de venta libre, incluidos los antiinflamatorios no esteroideos. La necrosis papilar va seguida de atrofia cortical secundaria. A veces las primeras lesiones se pueden detener interrumpiendo la administración del medicamento, pero, en casos más avanzados, la función renal sigue deteriorándose.

Los estudios sobre la posible asociación entre el uso previo de paracetamol con el deterioro de la función renal no han permitido confirmar dicha asociación de manera definitiva y no están suficientemente documentados para exigir que se incluya una advertencia en los envases.

Antiinflamatorios no esteroideos (Reino Unido, Nueva Zelanda y Alemania)

Desde 1970, el Comité de Reacciones Adversas a los Medicamentos del Departamento de Sanidad de Nueva Zelanda ha recibido 85 informes de reacciones hepáticas asociadas con el uso de antiinflamatorios no esteroideos, incluidos el sulindaco (35), el diclofenaco (20), el fenbufén (8) y la indometacina (6). Siete de los pacientes tratados con diclofenaco presentaron ictericia y uno de ellos falleció.

El Comité advirtió a los médicos y farmacéuticos que deben tener en cuenta la

posibilidad de aparición de reacciones hepáticas adversas a los antiinflamatorios no esteroideos y ha pedido que se le notifiquen todos los casos de presuntas reacciones hepáticas a dichos medicamentos.

En el Reino Unido se han presentado informes en los que se indica que el ibuprofeno y otros antiinflamatorios no esteroideos causan meningitis aséptica, más comúnmente en pacientes con lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades del tejido conjuntivo.

El problema está bien documentado en las publicaciones sobre el tema. El Comité de Inocuidad de los Medicamentos ha recibido solo cinco informes de esa naturaleza en los que se citan el ibuprofeno (2), el naproxeno (1), el ácido mefenámico (1) y la indometacina (1). El ibuprofeno es el medicamento citado con más frecuencia (por lo menos se han publicado 28 casos). También se han citado el sulindaco (5 casos), y la tolmetina (1).

Los pacientes presentan síntomas clásicos de meningitis con pleocitosis polimorfonuclear en el líquido cefalorraquídeo. Los hallazgos clínicos y patológicos desaparecen rápidamente cuando se suspende la administración del medicamento.

Los médicos deben tener presente esta reacción farmacológica, sobre todo cuando recetan ibuprofeno a pacientes con lupus eritematoso sistémico, quienes pueden presentar a veces síntomas similares de forma espontánea. Si aparecen síntomas de meningismo y se descarta la posibilidad de una causa infecciosa, hay que suspender el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos. Se debe avisar a los pacientes que han padecido esas reacciones que varios medicamentos de venta libre contienen ibuprofeno y que es preciso evitarlos.

La meningitis aséptica relacionada con el uso de antiinflamatorios no este-

roideos es una reacción potencialmente grave y se pide a los médicos que notifiquen todo caso presunto al Comité.

La Oficina Federal de Sanidad de Alemania ha decidido que, en vista de los informes recibidos en fecha reciente sobre esos efectos adversos, en la información autorizada de los productos que contengan diclofenaco se debe indicar que su uso se ha asociado con anemia hemolítica.

Quinolonas: causan convulsiones (Reino Unido)

El Comité de Inocuidad de los Medicamentos ha recibido 26 informes de convulsiones asociadas con el uso de las siguientes quinolonas: ciprofloxacina, norfloxacina y ofloxacina. Esta reacción afectó a pacientes con epilepsia confirmada y en otros sin antecedentes de convulsiones.

Se sabe que las convulsiones se producen por una interacción entre las quinolonas y los antiinflamatorios no esteroideos. El Comité ha recibido tres informes de esa naturaleza. Asimismo, recomienda precaución al considerar el uso de quinolonas para el tratamiento de pacientes con antecedentes de convulsiones o epilepsia y de los tratados con antiinflamatorios no esteroideos.

Terfenadina y ketoconazol: advertencia sobre interacción (Estados Unidos de América)

Se han notificado arritmias ventriculares sintomáticas que amenazan la vida asociadas con el uso concomitante de terfenadina, un antihistamínico de los receptores H₁ recomendado para el tratamiento de la rinitis alérgica, y ketoconazol, un antimicótico recomendado para el tratamiento de las micosis superficiales y profundas graves.

Además, se han notificado intervalos QT prolongados y taquiarritmias ven-

triculares (incluidas las *torsades de pointes*) tras la administración exclusiva de terfenadina a dosis excesivas. Estos efectos cardíacos también se han asociado con la administración de una dosis única de terfenadina y con el uso concomitante de ketoconazol.

Los estudios farmacológicos han demostrado que el ketoconazol interfiere en el metabolismo normal de la terfenadina y puede estar asociado con la prolongación del intervalo QT en personas sanas tratadas con este último medicamento.

El fabricante ha enviado a todos los médicos un aviso de los cambios introducidos en la rotulación de productos que contengan terfenadina y una advertencia sobre la posible alteración grave del metabolismo de ese producto, no solo en pacientes tratados con ketoconazol, sino en los que padecen hepatopatías graves y en los tratados con el macrólido oleandomicina.

La etiqueta de los productos que contienen ketoconazol se ha modificado para advertir que este fármaco no se debe administrar junto con la terfenadina a causa del riesgo de aparición de arritmias ventriculares.

Bromocriptina: trastornos pleuropulmonares (Australia)

El Comité Asesor en Reacciones Adversas a los Medicamentos ha recibido nueve informes de trastornos respiratorios graves en pacientes con parkinsonismo tratados con dosis altas de mesilato de bromocriptina. Estas alteraciones comprenden la fibrosis pleural (3), el derrame pleural (4), la fibrosis pleural y pulmonar (1) y dolor pleurítico (1). También se ha notificado un caso de fibrosis retroperitoneal. En las publicaciones sobre el tema se han notificado reacciones fibróticas similares asociadas con el uso de bromocriptina. Los 10 pacientes (ocho hombres y dos mujeres) habían estado tomando dosis de 20 a 30 mg diarios durante períodos que oscilaron entre seis meses y casi cinco años. Solo dos se recuperaron por completo, pero otros tres mostraron mejoría clínica al mes de interrumpir el tratamiento. Se indicó que cuatro de los cinco restantes no se habían

recuperado entre dos y ocho meses después de dicha interrupción.

Cloxacilina: interacción con anticoagulantes (Suecia)

Durante varios años, el Centro Nacional de Vigilancia de Reacciones Adversas a los Medicamentos ha recibido informes de 13 pacientes tratados a largo plazo con anticoagulantes cumarínicos. El tiempo de protrombina de estos pacientes aumentó rápidamente de 50 a 60% cuando se les administró además cloxacilina por vía oral. No hubo ninguna secuela hemorrágica asociada con estos cambios y, en cada caso, el tiempo de protrombina volvió rápidamente a la normalidad tan pronto se suspendió la administración de cloxacilina. Se ha pedido a todos los médicos que notifiquen a las autoridades nacionales competentes cualquier interacción de esa naturaleza, ya sea causada por cloxacilina o por flucloxacilina.

Hepatitis inducida por flucloxacilina (Australia)

El Comité Asesor en Reacciones Adversas a los Medicamentos ha presentado un informe sobre el problema de la hepatitis inducida por flucloxacilina en dos ediciones recientes del boletín que publica. Siguen presentándose informes sobre esta reacción adversa, que hoy día constituye un problema clínico importante. Hasta diciembre de 1991, el Comité había recibido 150 informes de disfunción hepática asociada con flucloxacilina. En 56 de ellos, la flucloxacilina era el único medicamento sospechoso. En muchos de los otros informes, pese a haberse sospechado de otros medicamentos a causa de la asociación temporal, la naturaleza de la lesión hepática fue compatible, al parecer, con la asociada con la flucloxacilina.

La hepatitis inducida por este medicamento es sobre todo colestática y cursa con un aumento de la concentración de la bilirrubina sérica de hasta 30 veces el límite máximo de su valor normal. La enfermedad puede manifestarse a los dos meses de iniciar el tratamiento con flucloxacilina, pero nor-

malmente aparece al cabo de unas tres semanas. En un caso típico, eso equivale a una semana después de interrumpir un tratamiento de dos semanas. La edad de los pacientes osciló entre 18 y 94 años, con una media de 59, y la razón mujer:hombre fue de 4:3. La recuperación es lenta y en muchos informes se registra una concentración anormal de enzimas hepáticas durante más de cuatro meses. Murieron nueve pacientes, si bien se señalaron varios factores contribuyentes a su fallecimiento.

El Comité reconoce que la flucloxacilina es muy valiosa y la considera el medicamento de elección para tratar las infecciones estafilocócicas. Sin embargo, la frecuencia de informes de hepatitis colestática debe servir para recordar a los médicos que el medicamento solo debe usarse para tratar una infección estafilocócica cuando sea necesario administrar un antibiótico. En casos de infección de heridas menores, forúnculos y pústulas, tal vez solo sea necesario colocar un drenaje. El acné no es una indicación de la flucloxacilina. Por otra parte, este medicamento no está indicado para tratar las infecciones de las vías respiratorias superiores, en las cuales *Staphylococcus aureus* es una causa de infección muy poco probable.

El Comité seguirá vigilando de cerca los casos de hepatitis colestática asociados con flucloxacilina.

Cefalosporinas: colitis pseudomembranosa y diarrea (Reino Unido)

La colitis pseudomembranosa es una complicación potencialmente mortal de la antibioticoterapia. Puede aparecer sobre todo durante el tratamiento por vía intravenosa, pero también está asociada con el uso de penicilinas de amplio espectro y de cefalosporinas por vía oral. Cuando se sospecha una colitis, hay que retirar el antibiótico de inmediato e iniciar un tratamiento específico.

El Comité de Inocuidad de los Medicamentos ha recibido un total de 33 informes, seis de los cuales fueron de casos mortales asociados con el uso de cefalosporinas antiguas, tales como la cefalexina, la cefradina, el cefadroxilo y el cefaclor. Sin embargo, las formas más nuevas de administración oral no están exentas de riesgo, ya que se han recibido 12 informes de casos probables o confirmados de colitis pseudomembranosa asociados con el uso de acetilcefuroxima y 15 con el de cefixima, uno de los cuales fue mortal.

En ensayos clínicos, la diarrea fue más común con dosis elevadas de cefixima y de acetilcefuroxima, y parece probable que el riesgo de colitis guarde relación con la dosis. Las dosis más altas se deben reservar para el tratamiento de infecciones graves.

El látex en los dispositivos médicos: reacciones alérgicas (Estados Unidos de América y Canadá)

La Sección de Protección de la Salud (Canadá) y la FDA de los Estados Unidos de América están preocupados por el creciente número de informes recibidos sobre reacciones alérgicas a los dispositivos médicos que contienen látex (caucho natural). Esas reacciones abarcan desde picazón leve hasta la anafilaxis sistémica. En octubre de 1990 se retiró del mercado de América del Norte una marca de cánula para enema de bario con bolsa inflable de látex después de que varios pacientes murieron de choque anafiláctico durante la administración de un enema de bario de este tipo.

El látex se utiliza en la fabricación de muchos dispositivos médicos, incluidos guantes quirúrgicos y de exploración, catéteres, condones, diques empleados en ortodoncia, dispositivos de intubación, máscaras de anestesia, cánulas para enemas, dispositivos para administración de medicamentos y equipo de hemodiálisis. La fuente primaria de reacción alérgica parecen ser las proteínas del látex.

Los profesionales de atención de la salud, así como los pacientes y las perso-

nas que participan en la fabricación de esos dispositivos están expuestos al riesgo de padecer esos trastornos. Los informes publicados indican que de 6 a 7% del personal de cirugía y de 18 a 40% de los pacientes con espina bífida son sensibles al látex.

Los pacientes en más alto riesgo son los que están expuestos con frecuencia a productos hechos de látex. En este sentido, cabe citar a las personas que deben someterse a hemodiálisis o a los niños con espina bífida que son objeto de numerosos tratamientos o procedimientos quirúrgicos y necesitan cateterización urinaria e infusión intravenosa con frecuencia, así como los que son sensibles a alérgenos comunes transportados por el aire o tienen alguna afección cutánea como el eczema. Los procedimientos quirúrgicos, dentales o de diagnóstico pueden permitir que los alérgenos penetren en la mucosa rectal, vaginal o bucal.

La Sección de Protección de la Salud aconseja que los profesionales de atención de la salud identifiquen a los pacientes sensibles al látex y estén preparados para tratar las reacciones alérgicas siguiendo las recomendaciones enumeradas a continuación, con el fin de reducir las posibilidades de una reacción adversa y sus consecuencias:

- obtener información relativa a la sensibilidad al látex, sobre todo cuando se redacta la historia del paciente (entre los posibles síntomas se encuentran la picazón, erupción cutánea y dificultad para respirar cuando se usan guantes de caucho para los quehaceres domésticos o se infla un balón);
- usar otros materiales como el plástico cuando se sospeche o se haya confirmado que existe sensibilidad al látex;
- alertar al personal de los hospitales sobre las posibles reacciones al látex y establecer procedimientos para determinar las diferentes clases de reacciones que pueden producirse;

□ pedir a los pacientes alérgicos al látex que mantengan informado al personal de salud sobre su sensibilidad.

Esta Sección también solicita que se notifiquen las reacciones alérgicas al látex.

REGISTROS DENEGADOS

Se prohíben productos en combinaciones de dosis fijas (India)

El Controlador de Medicamentos de la India ha anunciado la prohibición de los productos farmacéuticos en combinaciones de dosis fijas que figuran a continuación.

1. Las combinaciones de dosis fijas de salbutamol o de cualquier broncodilatador con antitusígenos o con antihistamínicos de acción central.

2. Las combinaciones de dosis fijas de un antitusígeno de acción central y un antihistamínico con una actividad atropínica elevada en los expectorantes.

3. Las preparaciones que presuntamente supriman la tos relacionada con el asma y que contengan un antitusígeno de acción central o un antihistamínico.

4. Las combinaciones de dosis fijas de metoclopramida con otros medicamentos, con excepción de las preparaciones que contengan metoclopramida y ácido acetilsalicílico o paracetamol indicados para la migraña.

5. Las preparaciones líquidas tónicas para administración por vía oral que contengan glicerofosfatos u otros fosfatos estimulantes del sistema nervioso central, y las preparaciones que contengan alcohol de más de 85%.

RETIROS DEL MERCADO

Estrógenos conjugados: retiro del mercado de las formas genéricas (Estados Unidos de América)

Partiendo de los datos que relacionaron la dosis con la inocuidad y la eficacia y de las nuevas pruebas que demuestran la existencia de marcadas diferencias en los perfiles de la concentración plasmática, la FDA ha retirado la autorización de venta de todas las formas genéricas de tabletas de estrógeno conjugado, alegando que no se había determinado que fueran bioequivalentes al producto innovador.

Se exige que en todas las nuevas solicitudes de autorización de venta de las formas genéricas de tabletas de estrógeno conjugado se incluya un estudio del plasma *in vivo* aceptable en que se demuestre su bioequivalencia con el producto innovador. A causa de la complejidad de la farmacocinética de los estrógenos para administración oral, hoy día no se consideran insuficientes los métodos previamente aceptados de análisis de bioequivalencia según la excreción urinaria.

Oxitriptán: se suspende la autorización de venta (Alemania)

La Oficina Federal de Sanidad ha informado a la OMS que ha suspendido por seis meses la autorización de venta de productos que contengan el aminoácido oxitriptán. Esta medida se tomó después de que dicho organismo tuvo noticia de un informe publicado en Italia en 1991 sobre un caso del síndrome migraña-eosinofilia asociado con su empleo.

El período de suspensión se utilizará para considerar más a fondo los antecedentes del caso, así como otras publicaciones pertinentes y, en particular, el proceso de fabricación.

El oxitriptán es el 5-hidroxi-*L*-triptófano y está estrechamente relacionado con el *L*-triptófano, un aminoácido esencial empleado como suplemento dietético. Desde

1989, este último producto se ha asociado con numerosos casos del síndrome citado, incluso con varios casos mortales, y la formulación para su empleo por vía oral se ha retirado del mercado en muchos países.

Glafenina: se recomienda el retiro de la autorización de venta (Comunidad Europea)

El 14 de enero de 1992, el Comité de Productos Medicinales de Marca Registrada celebró una reunión con el fin de revisar el perfil de inocuidad de la glafenina, un analgésico periférico (Glifanar[®]:Roussel). Las principales reacciones notificadas son el choque anafiláctico (a veces mortal) en personas sensibles y la cristalización intrarrenal.

El uso de glafenina en los Estados Miembros se restringió a una receta no renovable y en diciembre de 1989 se introdujeron medidas de precaución en la información sobre el producto. En diciembre de 1990, las autoridades belgas retiraron la autorización de venta y Luxemburgo adoptó la misma medida. Posteriormente, el Comité solicitó a las personas que habían recibido autorización de venta que presentaran un informe actualizado sobre la inocuidad del medicamento. Basándose en la información proporcionada y en los resultados de un estudio epidemiológico sobre la reacción anafiláctica realizado por la autoridad reglamentaria en los Países Miembros, el Comité emitió la siguiente opinión:

"1. El Comité considera que la primera señal identificada durante la vigilancia espontánea se ha confirmado en el estudio epidemiológico holandés y que el riesgo de reacción anafiláctica por glafenina es mayor que el producido por otros analgésicos. Dada la gravedad de la reacción, se considera que la relación beneficio-riesgo del producto es negativa y que se debe retirar la autorización de venta.

2. Francia y Portugal no coinciden con la evaluación científica del Comité. Tampoco comparten las conclusiones del estudio epidemiológico holandés y, por lo tanto, consideran que:

no se dispone de información nueva;

aparte de la reacción anafiláctica, la glafenina no tiene tantos otros efectos secundarios como los compuestos analgésicos-antiinflamatorios.

Por consiguiente, se considera que el producto tiene una razón beneficio-riesgo favorable cuando se usa como tratamiento de segunda línea de los pacientes que no pueden recibir otros analgésicos."

En vista de la falta de unanimidad dentro del Comité de Productos Medicinales de Marca Registrada, el Ministerio de Sanidad de Francia ha solicitado al Comité de Farmacovigilancia que presente, en el plazo de un mes, un informe sobre los riesgos asociados con la glafenina. Mientras tanto, el fabricante ha accedido a retirar provisionalmente el producto del mercado. La decisión definitiva se tomará sobre la base de este informe.

El Comité también solicita a los Países Miembros que notifiquen a la OMS cualquier medida que pueda afectar la protección de la salud en los países que no pertenecen a la Comunidad Europea.

ENMIENDAS A LA ROTULACIÓN

Tetraciclinas: advertencia sobre el uso (Chile)

El Instituto de Salud Pública de Chile ha determinado que las etiquetas de todas las formulaciones de productos farmacéuticos que contengan el antibiótico tetraciclina o alguno de sus derivados, tales como demeclociclina, doxiciclina, metaciclina, oxitetraciclina y otros, deben llevar una advertencia en un lugar conspicuo, en los términos

siguientes: “Este producto no se debe administrar a niños menores de ocho años ni a mujeres embarazadas ni lactantes”.

Isotretinoína: se recomienda modificar la rotulación (Estados Unidos de América)

El Comité Asesor en Medicamentos Dermatológicos y el Comité Asesor en Fecundidad y Salud Materna de la FDA han recomendado conjuntamente que se introduzcan cambios en la etiqueta de la isotretinoína, un agente para el tratamiento del acné, después de examinar los resultados de una extensa campaña educativa hecha por el fabricante. La isotretinoína es un teratógeno conocido y la finalidad de la campaña fue la de garantizar que las mujeres con acné recibieran información sobre los riesgos de defectos congénitos a que están expuestos sus hijos cuando ellas usan ese producto durante el embarazo y la importancia de evitar el embarazo durante el tratamiento y después del mismo.

Aunque existen indicaciones de que la campaña ha sido efectiva, se recomienda modificar la rotulación de la siguiente manera:

se debe efectuar un análisis de orina para confirmar el embarazo en lugar de un análisis de sangre (suero), siempre y cuando el primero sea suficientemente sensible para detectar 50 mUI/ml de β -HCG;

la paciente no debe recibir el producto hasta que se hayan obtenido resultados negativos en la prueba de confirmación del embarazo; se le debe indicar que se abstenga de usar el producto hasta después de dos días del comienzo de la menstruación;

el producto se debe recetar solo a pacientes con casos graves de acné nodular e inflamatorio recalcitrante; la rotulación actual se refiere solo a casos graves de acné quístico recalcitrante.

La FDA trabajará con el fabricante para considerar estas recomendaciones y efectuar los cambios necesarios en la rotulación.

Flunarizina: hoja de datos revisada, advertencias sobre síntomas extrapiramidales (Japón)

La Oficina de Asuntos Farmacéuticos ha decidido que conviene incluir una advertencia en la rotulación autorizada de los productos que contengan flunarizina, un vasodilatador periférico, en la que se indique que su uso está asociado a menudo con trastornos extrapiramidales reversibles. Estos productos se recomiendan para el tratamiento sintomático de las secuelas del infarto cerebral, la hemorragia cerebral y la arteriosclerosis cerebral.

La Oficina expresó su preocupación por la posibilidad de que los síntomas extrapiramidales de esos pacientes se puedan atribuir a la afección subyacente. El texto revisado dirá ahora lo siguiente:

se debe mantener a los pacientes bajo cuidadosa observación e instarlos a que notifiquen cualquier dificultad que puedan experimentar en su vida diaria, como subir y bajar escaleras o cambiarse de ropa;

es preciso examinarlos de nuevo tres meses después de iniciar el tratamiento y a intervalos mensuales de ahí en adelante, así como retirar o suspender la flunarizina si no se observa una respuesta terapéutica o si esta no se puede determinar con exactitud;

se debe advertir a los pacientes que el medicamento puede causar somnolencia y poner en peligro la seguridad de los conductores de vehículos u operadores de maquinaria;

hay que tener especial cuidado al tratar a los ancianos, ya que son el grupo con mayor tendencia a desarrollar síntomas extrapiramidales y depresión.

Inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (Estados Unidos de América)

La FDA anunció que todos los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina, un grupo de antihipertensivos de amplio uso, deberán llevar una advertencia enmarcada en la etiqueta destinada a las mujeres en etapas avanzadas del embarazo.

A petición de dicho organismo, seis compañías farmacéuticas han decidido enviar simultáneamente una carta abierta a los médicos en la que se indica que las mujeres que toman el medicamento en el segundo y tercer trimestre del embarazo exponen al feto al riesgo de sufrir graves deformidades, por ejemplo, de la cara y del cráneo, e insuficiencia renal.

Durante muchos años se han advertido dichos riesgos en las etiquetas de esos productos, pero se siguen notificando otros casos. En los últimos años se han notificado más de 50 casos de lesiones fatales. Por tanto, se ha decidido subrayar la advertencia incluida en la etiqueta, enmarcándola e introduciendo otros cambios.

USO RACIONAL

Paracetamol: control de las recetas de las formulaciones de altas dosis (Suiza)

La Oficina Intercantonal de Fiscalización para el Control de Medicamentos ha decidido controlar las recetas de las formulaciones de paracetamol de altas dosis para administración oral y rectal. Esta decisión abarcará todas las preparaciones de administración oral que contengan 500 mg en dosis única, todos los paquetes de más de 20 tabletas y todas las formulaciones para administración rectal que contengan más de 750 mg.

Las tabletas que contengan hasta 500 mg se pueden comprar sin receta, siempre y cuando se vendan en paquetes que no contengan más de 20 tabletas y que la dosis

diaria máxima no sea de más de 4 g. Rige la misma exención para las formulaciones de 750 mg para administración por vía rectal, siempre y cuando el paquete no contenga más de 12 supositorios y la dosis diaria máxima no sobrepase los 6 g.

Ibuprofeno: se proponen modificaciones de la información para pacientes y médicos (Alemania)

La Oficina Federal de Sanidad ha propuesto, con sujeción a comentarios recibidos de los fabricantes, que la información autorizada sobre productos que contengan ibuprofeno, un antiinflamatorio no esteroideo, se modifique de la siguiente manera:

1. En el prospecto del envase se advertirá a los pacientes que deben consultar al médico:

- antes de usar el producto, si padecen lupus eritematoso sistémico o una enfermedad mixta del tejido conjuntivo;
- si presentan casos graves de dolor de cabeza, náusea, vómito, fiebre, rigidez de los músculos de la nuca o sopor;
- si presentan síntomas de deterioro agudo de la función renal, como una reducción del volumen de orina, inflamación de los tobillos o de la cara o sensación de fatiga.

2. Se aconseja a los médicos que:

- receten ibuprofeno a los pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conjuntivo solo después de haber considerado cuidadosamente los posibles riesgos y beneficios;
- tengan en cuenta que el uso de ibuprofeno se ha asociado en muy raras ocasiones con síntomas de meningitis aséptica, como rigidez de los músculos de la nuca, do-

lor de cabeza, náusea, vómito, fiebre y sopor mental, y que los pacientes con trastornos autoinmunitarios, incluso con lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conjuntivo, pueden ser propensos a esta complicación;

□ tengan presente que el uso de ibuprofeno también se ha asociado con casos raros de insuficiencia renal aguda, síndrome nefrótico, nefritis intersticial y necrosis papilar.

Noscapina: advertencia sobre el uso durante el embarazo (Alemania)

La Oficina Federal de Sanidad ha informado a los fabricantes de productos farmacéuticos que contengan el antitusígeno noscapina que es necesario enmendar la información autorizada, para indicar que se debe descartar la posibilidad de embarazo antes de iniciar el tratamiento, durante el cual es necesario evitar la concepción. La lactancia natural debe suspenderse hasta las 24 horas siguientes al tratamiento y sustituirse con alimentación con biberón si es necesario administrar noscapina durante la lactancia.

La información proporcionada a los médicos debe contener los resultados de estudios toxicológicos sobre el potencial mutagénico y carcinógeno de la noscapina.

Analgésicos (de uso pediátrico): prohibida la propaganda (Chile)

El Instituto de Salud Pública ha prohibido todas las formas de notificación o de propaganda de productos farmacéuticos de uso pediátrico que contengan uno o varios analgésicos.

NOTAS VARIAS

Soluciones de rehidratación oral: composición normal (Chile)

El Instituto de Salud Pública del Ministerio de Salud ha decidido que se debe uniformar la composición de las sales de re-

hidratación oral para que cada sobre del producto en polvo contenga los siguientes ingredientes por litro:

cloruro sódico	3,5 g
glucosa anhidra	20,0 g
citrato trisódico dihidratado	2,9 g
cloruro potásico	1,5 g

Esta composición se ha basado en su uso en la terapia de rehidratación oral en casos de infecciones que cursan con diarrea y está de acuerdo con las recomendaciones de la OMS.

Implantes de mama a base de gel de silicona y de solución salina (Estados Unidos de América)

Un estudio realizado por la FDA en el que se ha demostrado que la espuma de poliuretano puede degradarse en condiciones simuladas *in vivo* y convertirse en tolueno-2-diamina, un potente carcinógeno, ha llevado al fabricante de un implante de mama revestido de espuma a retirar su producto voluntariamente del mercado en espera de la publicación de la evaluación del riesgo definitiva.

La FDA insta encarecidamente a los médicos a que expliquen a las mujeres que piensen someterse a cirugía reconstructiva los posibles efectos adversos y los beneficios de toda clase de implantes de silicona. Sin embargo, basándose en las pruebas existentes, no estima necesario extirpar las prótesis ya implantadas, incluso las revestidas con espuma de poliuretano, puesto que los riesgos de la extirpación quirúrgica podrían ser mayores que los de la retención del implante.

Muchos de estos dispositivos ya se usaban antes de 1976 cuando, por primera vez, se obligó a los fabricantes por medio de una ley a obtener autorización antes de la venta. Sin embargo, hace más de dos años, la FDA manifestó su preocupación por los po-

sibles riesgos carcinogénicos e inmunógenos asociados con los implantes de mama hechos de silicona y por otros riesgos, como infección, dolor, induración fibrótica de los tejidos adyacentes, escapes de silicona, fracaso del implante y dificultad de detección de lesiones mamarias en las radiografías. Los fabricantes de los dispositivos de esa naturaleza vendidos en los Estados Unidos tuvieron que presentar a la FDA, antes del 9 de julio de 1991, datos sobre la evaluación, inocuidad y aceptabilidad de sus productos.

En una reunión celebrada en noviembre de 1991, el grupo asesor de la FDA descubrió que la información presentada por los fabricantes no era suficiente para determinar la inocuidad de los implantes y recomendó que se les diera más tiempo para recolectar más información sobre su inocuidad y eficacia dentro de un plazo establecido por ese organismo. El grupo recomendó que se permitiera la venta de implantes durante el período interino, con ciertas restricciones como el consentimiento informado de la paciente y el registro de pacientes.

Después de dicha reunión, la FDA recibió más informes en los que se subrayaron las preocupaciones sobre la inocuidad de los implantes. Esa institución pidió una prórroga del plazo concedido para la distribución y el uso de implantes de gel hasta que pudiera convocarse otra reunión del grupo asesor. Dicha reunión se celebró del 18 al 20 de febrero de 1992. El grupo reconoció que no se había determinado con seguridad el número de implantes que se perforan y que la tasa de ruptura podía ser más alta que la prevista, que los dispositivos no duran toda la vida, que la ruptura puede pasar inadvertida por algunas pacientes y que los implantes "excretan" silicona, pero que la importancia de la excreción no se conoce. El grupo afirmó también que todavía no existen suficientes pruebas para establecer una relación de causa-efecto entre los implantes de mama rellenos de gel y las afecciones del sistema inmunitario o del tejido conjuntivo o, en otras palabras, que se desconoce si las mujeres con dichos implantes corren más riesgo de padecer esas afecciones que otras.

A causa de la constante preocupación por la falta de información sobre la inocuidad de los implantes de mama rellenos de gel de silicona, el grupo recomendó que los nuevos implantes solo se colocaran a mujeres participantes en protocolos científicos. Por ejemplo, después de una mastectomía o una lesión de la mama, las mujeres que necesiten reconstrucción con implantes rellenos de gel (y para quienes no son apropiadas otras posibilidades) deben poder participar en dichos protocolos.

El grupo fue más restrictivo en su recomendación a las mujeres que deseen hacerse implantes por razones estéticas tales como aumentar el tamaño o modificar la forma de los senos. Asimismo, recomendó que se hicieran estudios para responder a preguntas científicas sobre la inocuidad de los implantes y que solo se incluyera a un número suficiente de pacientes que quisieran aumentar el volumen de los senos para poder responder a esas preguntas.

El grupo recomendó también que la mujer portadora de un implante relleno de gel de silicona debe ser examinada regularmente por su médico particular o cirujano plástico, aun si no presenta síntomas relacionados con el mismo. Además, confirmó la regla general de que cualquier implante perforado debe retirarse. Reconoció que el implante se puede perforar sin que la mujer presente síntomas, pero desaconsejó las mamografías de rutina (radiografías de mama) para explorar esas rupturas "silenciosas". Observó que se está estudiando la posibilidad de usar otros métodos de exploración de rupturas de implantes, como la ecografía, la tomografía axial computadorizada y la resonancia magnética nuclear, aunque estos métodos no se recomiendan para el tamizaje de rutina.

Aunque el grupo asesor se concentró principalmente en los asuntos relacionados con la ruptura de implantes y la posible conexión entre el escape de silicona y las

Características del consumo de productos farmacéuticos en el Perú

Esta publicación analiza los 200 medicamentos más consumidos en el Perú durante el período 1988–1989. En ella se describen su composición química, grupo farmacológico, valor terapéutico y la categoría a la que pertenecen: sintomático, específico o mixto. Según las conclusiones del estudio, el consumo de medicamentos en el Perú es irracional, tanto el gasto en medicamentos como los patrones de consumo son cuestionables y se observa una tendencia al mayor consumo de productos caros, relativamente nuevos, así como de algunos de riesgo inaceptable. El documento puede solicitarse a: Servicios de Medicina Pro Vida, General Garzón, 2170 Jesús María, Lima 11, Perú.

Manual de administración de laboratorios de control de calidad de medicamentos

Se trata de una publicación del Programa Regional de Medicamentos Esenciales de la OPS, elaborada en colaboración con el Instituto Nacional de Salud Pública de México y auspiciada por la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional. En el primer capítulo se describe el marco general de la administración de laboratorios y se introduce al lector en las buenas prácticas de laboratorio y los programas de control de calidad y de seguridad. El segundo capítulo aborda en profundidad las funciones sustantivas de la administración de laboratorios, que incluyen planeación, programación, organización, dirección, control y evaluación. El último capítulo hace referencia a

afecciones del sistema inmunitario o del tejido conjuntivo, se conocen otros efectos adversos de los implantes. El más común es la contracción capsular, un estrechamiento del tejido cicatrizal que se forma normalmente alrededor del implante, la cual puede endurecer el seno y causar dolor y cambios en la apariencia del mismo. Otros efectos adversos conocidos incluyen depósitos de calcio en el tejido mamario circundante y cambios en la sensibilidad del seno y del pezón. En la actualidad, se desconoce el porcentaje de mujeres que padecen esos efectos. Si se realizan los estudios que ha recomendado el grupo asesor, será posible responder a estas preguntas.

Para la FDA, las recomendaciones del grupo no son de cumplimiento obligatorio, pero las considerará cuidadosamente al adoptar cualquier decisión. La actual prórroga concedida para el uso de implantes seguirá vigente hasta que dicha institución adopte la decisión pertinente.

Fuentes: La información proporcionada en los apartados anteriores procede de las siguientes fuentes:

Armonización de cuadros básicos en el Grupo Andino. Informe final de reunión. Bogotá, Colombia, Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, febrero, 1992.

Pharmaceutical Newsletter Nos. 11 y 12 (noviembre, diciembre), 1991.

Conferencia Latinoamericana sobre Aspectos Económicos y Financieros de los Medicamentos. Informe final de reunión. Caracas, Venezuela, Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, marzo, 1992.

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 10, octubre, 1991.

WHO Drug Information Vol 5, No. 3, 1991.

Organización Mundial de la Salud, PHA Information Exchange Service. ALERT No. 24, febrero, 1992.

Organización Mundial de la Salud, PHA Information Exchange Service. ALERT No. 23, enero, 1992.

US Department of Health and Human Services, *HHS News*, P912–8 For Immediate Release, marzo, 1992.

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 8, agosto, 1991.

Australian Adverse Drug Reaction Bulletin Vol II, No. 1, febrero, 1992.

Comunicación de la FDA (Department of Health and Human Services), 23 de marzo, 1992.

la administración de recursos clave. Esta publicación ha sido ampliamente distribuida a los laboratorios miembros de la Red Latinoamericana de Instituciones de Regulación y Control de Calidad.

Normas farmacológicas. Dirección General Técnica. Ministerio de Salud. República de Colombia

A lo largo de los 23 capítulos que componen la sexta edición de esta publicación, se presentan detalladamente las normas vigentes que rigen el registro de los medicamentos en el país. La información que contiene puede ser de interés para otros países de la Región.

Medicamentos y Salud Popular. Servicio de Medicina Pro Vida

Esta publicación, que regularmente edita el Servicio de Medicina Pro Vida, está dirigida a los profesionales de la salud. En el volumen 5, número 18, publicado en diciembre de 1991, aparece un trabajo original sobre la calidad de la prescripción en farmacias y boticas, en el que se analiza la consulta y prescripción de medicamentos en los establecimientos farmacéuticos. Los resultados indican que la prescripción es inadecuada. Además, se subraya la necesidad de emprender acciones de capacitación que corrijan el

problema, así como el importante papel que el profesional farmacéutico puede desempeñar en este proceso. La publicación puede solicitarse a: Servicios de Medicina Pro Vida, General Garzón, 2170 Jesús María, Lima 11, Perú.



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.