

POLÍTICA SOBRE MEDICAMENTOS

En la Argentina, mediante el Decreto 150-92, se dictan nuevas normas para el registro, elaboración, fraccionamiento, prescripción, expendio, comercialización, exportación e importación de medicamentos, del cual reproducimos los siguientes artículos:

Art. 2°. La comercialización de especialidades medicinales o farmacéuticas en el mercado local estará sujeta a la autorización previa de la autoridad sanitaria nacional. Las especialidades medicinales o farmacéuticas autorizadas para su expendio en el mercado nacional serán las inscriptas en un registro especial en el MINISTERIO DE SALUD Y ACCIÓN SOCIAL de acuerdo a las disposiciones del presente decreto y su reglamentación. Prohíbese en todo el territorio nacional la comercialización o entrega a título gratuito de especialidades medicinales o farmacéuticas no registradas ante la autoridad sanitaria, salvo las excepciones que de acuerdo a la reglamentación disponga la autoridad sanitaria.

Art. 4°. Los medicamentos autorizados para su consumo público en el mercado interno en al menos uno de los países que se indican en el Anexo I del presente serán automáticamente inscriptos en el registro de la autoridad sanitaria nacional, con el requisito de presentar certificación oficial vigente de dicha autorización y la documentación indicada en los incisos c) y d) del artículo precedente e información sobre biodisponibilidad. La presente disposición se aplicará tanto a las especialidades medicinales o farmacéuticas

que ya se encontraran inscriptas como a los nueve principios activos o nuevas especialidades medicinales o farmacéuticas que aún no se encontraren inscriptos en el registro local.

ANEXO I

ALEMANIA	ESTADOS UNIDOS
AUSTRIA	FRANCIA
BÉLGICA	ISRAEL
CANADÁ	ITALIA
CONFEDERACIÓN HELVÉTICA	JAPÓN
DINAMARCA	PAÍSES BAJOS
ESPAÑA	REINO UNIDO
	SUECIA

Art. 5°. Los interesados en inscribir especialidades medicinales que constituyen una asociación a dosis fija o una novedad por contener una droga nueva en su composi-

JULIO DE 1992

Política sobre medicamentos
Nuevas normas sobre medicamentos.

Reacciones adversas
Antagonistas H₁, antagonistas H₂, sulfasalazina, quinolonas, bendazaco, alopecia por medicamentos, interferón, tibolona.

Limitación de las indicaciones
Benzodiazepinas, glafenina.

Retiros del mercado
Terodilina.

Enmiendas a la rotulación
Contenido de sodio de los medicamentos, corticoides, plantas medicinales chinas (Sho-saiko-to), temperaturas de almacenamiento, benzodiazepinas.

Notas varias
Terapia de rehidratación oral.

Publicaciones
Métodos en Farmacología Clínica; Guías para centros de distribución de suministros médicos.

ción o aplicación o por ofrecer una ventaja en su acción terapéutica o en su forma de administración, cuyo expendio y consumo no se encuentre autorizado en los países indicados en el Anexo I, deberán acompañar a su solicitud la información y la documentación que acredite la eficacia y la inocuidad del producto para el uso propuesto, según lo determine la reglamentación del presente.

Art. 7°. Los establecimientos dedicados a la producción o fraccionamiento de medicamentos y de drogas destinadas a ser utilizadas en la preparación de medicamentos deberán:

a) funcionar bajo la dirección técnica de profesionales universitarios farmacéuticos o químicos u otros profesionales con títulos habilitantes, según la naturaleza de los productos.

b) disponer de locales e instalaciones adecuados a la naturaleza de los productos a fabricar o fraccionar.

c) disponer de equipos y elementos de prueba normalizados para el ensayo, control y conservación de los productos.

d) asegurar condiciones higiénico-sanitarias de acuerdo con las necesidades y requisitos de los procesos de elaboración o fraccionamiento.

e) respecto a las drogas que determine la reglamentación del presente, llevar los libros de fabricación, control y egreso y protocolos por partida, conservando la documentación, y suministrar al Ministerio de Salud y Acción Social información sobre existencias y egresos.

f) entregar únicamente drogas o medicamentos a personas físicas o ideales habilitadas para su utilización, tenencia, o expendio al público, tomando en todos los casos los recaudos necesarios que justifiquen su destino asegurado.

Art. 10. Declárase obligatorio el uso de los nombres genéricos:

a) En todos los textos normativos, inclusive registros y autorizaciones relativas a la elaboración, fraccionamiento, comercialización e importación de medicamentos.

b) En rótulos, prospectos o cualquier documento utilizado por la industria farmacéutica para información médica o promoción de las especialidades medicinales.

c) En las adquisiciones que sean realizadas por o para la Administración Pública Nacional.

d) En todas las prescripciones de profesionales autorizados a prescribir medicamentos, en todo el territorio nacional, y sin excepciones, a partir de los CIENTO OCHENTA (180) días corridos de la publicación del presente.

Art. 11. Los centros de expendio de medicamentos deberán ofrecer al público las especialidades medicinales que correspondan a cada nombre genérico prescripto, según el listado indicado en el inciso b) del Artículo 6°, el que deberá estar a disposición del público indicando los precios de venta en lugar visible.

Art. 12. En los rótulos de los medicamentos registrados ante el MINISTERIO DE SALUD Y ACCIÓN SOCIAL, se deberá, dentro del plazo de CIENTO OCHENTA (180) días corridos de la publicación del presente, incorporar, cuando se comercialicen con nombre de fábrica o comerciales, los nombres genéricos en igual tamaño y realce.

Art. 13. Autorízase la venta de medicamentos a granel y en envase de tipo hospitalario a las farmacias que cuenten con laboratorio acreditado ante la autoridad sanitaria, y el fraccionamiento por parte de éstas para su expendio comercial.

Capítulo V: Comercio Exterior

Art. 14. Autorízase a laboratorios, entes prestadores de servicios de salud públicos y privados, obras sociales, farmacias y droguerías a importar aquellas especialidades medicinales o farmacéuticas inscriptas en el registro de la autoridad sanitaria nacional.

El importador deberá contar con un director técnico universitario, farmacéutico, químico u otro profesional con título ha-

bilitante según la naturaleza del producto, el que asegurará las condiciones higiénico-sanitarias, de calidad y acondicionamiento, eliminando los productos que no reúnan las cualidades exigibles por la autoridad sanitaria.

El importador y el director técnico serán igual y solidariamente responsables.

Art. 15. Los importadores podrán reenvasar productos a granel para su expendio y venta siempre que la unidad mínima de reempaque respete la hermeticidad del continente de origen. El fraccionamiento deberá realizarse en laboratorios con arreglo a las normas vigentes.

Art. 17. Libérase la exportación de especialidades medicinales y otros productos de la industria farmacéutica. Derógase el Decreto No. 32.128/44.

REACCIONES ADVERSAS

Antagonistas de los receptores H₁ de la histamina: reacciones del sistema nervioso central (Australia)

El Comité Asesor sobre Reacciones Adversas de los Medicamentos de Australia ha recibido los siguientes informes que sugieren que el uso de astemizol y terfenadina, antagonistas de los receptores H₁ de la histamina, puede provocar reacciones adversas del sistema nervioso central, pese a alegarse que dichos productos carecen de efectos centrales. (*Pharm Newsl.* No. 8, agosto 1991.)

Reacción	Astemizol	Terfenadina
Somnolencia	7	5
Depresión o apatía	4	8
Confusión/ despersonalización	5	7
Agitación/ansiedad	3	5
Parestesia	2	4
Temblo/hipercinesia	3	4
Insomnio	4	2

Antagonistas de los receptores H₂ de la histamina: se revisa la información sobre el producto tras la notificación de convulsiones (Japón)

Se sabe que la confusión, el dolor de cabeza y la somnolencia son reacciones psiconeurológicas adversas comunes durante el tratamiento con histamina.

La Oficina de Asuntos Farmacéuticos del Ministerio de Salud y Asistencia Social ha recibido siete informes de convulsiones asociadas con el uso de cimetidina, clorhidrato de ranitidina o famotidina desde 1982, cuando se introdujo la cimetidina, el primer antagonista de los receptores H₂ de la histamina. En otros países se ha notificado un número de casos similar, pero todavía no se ha determinado definitivamente la existencia de una relación causal.

En 10 de los casos citados, los pacientes padecían insuficiencia renal. Puesto que los antagonistas de los receptores H₂ de la histamina se excretan sobre todo por la orina, se recomienda evaluar la función renal con análisis apropiados de laboratorio antes de iniciar el tratamiento y modificar la dosis de acuerdo con los resultados.

La Oficina ha decidido modificar la información autorizada sobre el producto, con el fin de incluir una declaración en la que se indique que los pacientes con insuficiencia renal deben tratarse con precaución y que las convulsiones se han de incluir en la lista de reacciones adversas. (*Pharm Newsl.* No. 8, agosto 1991.)

Sulfasalazina y reacciones graves

La sulfasalazina se receta para el tratamiento de las afecciones intestinales inflamatorias crónicas y, cada vez con más frecuencia, para el de la artritis reumatoide.

La sangre. Hasta agosto de 1991, el Comité Asesor sobre Reacciones Adversas de los Medicamentos de Australia (ADRAC) había recibido 78 informes de discrasias sanguíneas asociadas con el uso de sulfasalazina. En el cuadro 1 se resumen las reacciones descritas en 48 de los informes (razón mujer:hombre = 28:18) en los cuales la sulfasalazina fue el único medicamento sospechoso.

Los informes de hemólisis o de anemia hemolítica exigen especial consideración. La lisis de los hematíes se considera un efecto farmacológico de los medicamentos con propiedades oxidantes (por ejemplo, las sulfonamidas) y, por tanto, es de esperar que el fenómeno sea dependiente de la dosis. Sin embargo, entre los pacientes que presentaron hemólisis, cuyo caso se notificó al ADRAC, 63% tomó dosis diarias del medicamento relativamente bajas, de 1,5 a 3 g. Es posible que esta aparente paradoja guarde relación con el estado de acetilador de los pacientes en cuestión. Das, et al. examinaron a 28 pacientes a los que se administró sulfasalazina para tratar la enfermedad intestinal inflamatoria y descubrieron que los 11 que presentaron hemólisis eran acetiladores lentos. Aunque los informes del ADRAC no indicaron su estado de acetilador, las observaciones de Das, et al. también pueden ser aplicables a estos casos. Los informes sirven de recordatorio oportuno de que la dosis y el estado de acetilador de un paciente influirán en la aparición de este y de otros efectos adversos relacionados de la sulfasalazina.

Los pacientes que desarrollaron trastornos leucocitarios tuvieron complicaciones infecciosas con frecuencia, pero, al suspender el tratamiento, en los informes de los que se dispuso de información se comprobó la recuperación de todos los casos excepto uno. El único fallecimiento se produjo por muerte súbita. Las discrasias sanguíneas no mostraron ninguna correlación con la dosis diaria y la mayoría (70%) se produjeron en el curso del primer mes de tratamiento.

CUADRO 1. Reacciones adversas a la sulfasalazina notificadas al ADRAC, Australia, 1991

Trastorno hematológico	Número de informes ^a
Hemólisis o anemia hemolítica	20
Trastornos leucocitarios	
Neutropenia, leucopenia o linfopenia	9
Agranulocitosis	9
Pancitopenia	4
Trombocitopenia	5
Anemia	4

^a Se notificaron dos trastornos hematológicos distintos en tres informes

El hígado. Se sabe que las reacciones hepáticas se producen como parte de una reacción de hipersensibilidad a la sulfasalazina.

Hasta agosto de 1991, el ADRAC había recibido 39 informes de reacciones hepáticas asociadas con la sulfasalazina. En 28 de esos casos (razón hombre:mujer = 15:13), la sulfasalazina fue el único medicamento sospechoso. El cuadro clínico de los 28 informes fue variado: hubo ocho informes de anomalías asintomáticas de la función hepática, ocho de hepatitis, cinco de colestasis, dos de insuficiencia hepática mortal, uno de hepatomegalia y otro de lesión hepatocelular.

La edad de los pacientes osciló entre 19 y 72 años (con una media de 47,2 años) y las dosis diarias variaron entre 0,5 y 5 g. La reacción comenzó dentro de los 90 días siguientes al inicio del tratamiento con sulfasalazina en casi todos los casos, pero la mayoría se produjo al cabo de algunas semanas. Se proporcionaron datos confirmatorios de los análisis bioquímicos de laboratorio correspondientes a 15 de los 28 informes y se practicó una biopsia a cuatro pacientes. En uno de ellos se diagnosticó hepatitis granulomatosa.

Once pacientes presentaron, además, erupciones cutáneas, 11 experimentaron fiebre y cinco padecieron discrasias sanguíneas concomitantes. Veintidós pacien-

tes se recuperaron, hubo tres con resultados desconocidos y otros tres murieron, dos de insuficiencia hepática y uno de paro cardíaco. Un paciente volvió a presentar la misma reacción que antes al recibir de nuevo el fármaco.

Los médicos deben ser conscientes de que las reacciones de hipersensibilidad a la sulfasalazina pueden afectar al hígado y ser graves o mortales. (*Aust Adverse Drug Reaction Bull.* No. 4, 1991.)

Quinolonas: reacciones anafilácticas (Bélgica)

El Centro Nacional de Vigilancia de las Reacciones Adversas a los Medicamentos ha recibido 25 informes de reacciones anafilácticas asociadas con el uso de antibióticos de la clase de las quinolonas. Estos incluyen 19 informes de choque anafiláctico y seis de edema de Quincke.

Las reacciones adversas a los antibióticos quinolonas notificadas previamente incluyen trastornos gastrointestinales, síntomas del sistema nervioso central (vértigo, confusión, agitación y alucinaciones) y reacciones cutáneas (urticaria, prurito y fotosensibilización). (*Pharm Newsl.* No. 9, septiembre 1991.)

Bendazaco: hepatotoxicidad (España)

La formulación del antiinflamatorio no esteroideo bendazaco para administración oral se recomienda solamente para el tratamiento de cataratas. Se afirma que previene cambios degenerativos en la cápsula del cristalino. Desde que se comercializó en 1983, el Instituto Catalán de Farmacología ha recibido informes de 15 presuntas reacciones adversas, incluso cuatro casos de disfunción hepática. Los pacientes habían recibido dosis de 1 a 1,5 g diarios por períodos de 1 mes a 3,5 años. Se sabe que por lo menos tres pacientes se recuperaron en un período de 4 a 6 meses. Un paciente con hepatitis tuvo una recaída tras tomar de nuevo accidentalmente el medicamento al cabo de tres meses de suspender el tratamiento.

El Instituto desea recibir información sobre todas las reacciones adversas al bendazaco y considera que la eficacia del producto no está completamente demostrada y que su potencial hepatotóxico crea la necesidad de reevaluarlo. (*Pharm Newsl.* No. 9, septiembre 1991.)

Alopecia provocada por medicamentos (España)

La alopecia es una reacción bien conocida a los agentes antineoplásicos empleados en quimioterapia, pero puede ser provocada por otros medicamentos. La Comisión Nacional de Farmacovigilancia ha recibido 13 informes de alopecia causada por medicamentos distintos de los antineoplásicos, como la famotidina (2), heparina, acenocumarol, acetazolamida, albendazol, calcitonina, clorpropamida/diosmina, anti-conceptivos orales, indometacina, ketoprofeno/naproxeno, minoxidil (para uso tópico) y una vacuna vírica triple.

La Comisión ha solicitado a los médicos que notifiquen cualquier caso que observen. (*Pharm Newsl.* No. 9, septiembre 1991.)

Interferones: se revisa la información sobre el producto tras notificación de convulsiones (Japón)

Se han notificado 38 casos de convulsiones (11 en el Japón y 27 en otros países) ocurridas durante el tratamiento con preparaciones que contienen interferón. En cada caso, el paciente afectado se ha recuperado después de suspender el tratamiento. La Oficina de Asuntos Farmacéuticos subraya que los interferones deben administrarse con discreción y que todos los pacientes que los reciban se habrán de mantener bajo rigurosa observación. Los párrafos pertinentes de las hojas de datos se han modificado de acuerdo con ello. (*Pharm Newsl.* No. 9, septiembre 1991.)

Tibolona: análisis de reacciones adversas (Reino Unido)

En un período de un mes, el Centro de Notificación de Reacciones Adversas de los Medicamentos de Midlands Occidental recibió 11 informes de reacciones adversas de la tibolona, un compuesto de hormonas sintéticas recientemente introducido al mercado que se receta para tratar los trastornos posmenopáusicos.

Los informes incluyeron dolor de cabeza (2), un número elevado de episodios de migraña (1), trastornos gastrointestinales (1), dermatitis seborreica (1), glucosuria asintomática (1), aumento de peso (2) y flujo vaginal (3). Todos los efectos fueron reversibles al suspender el tratamiento. (*Pharm Newsl.* No. 9, septiembre 1991.)

LIMITACIÓN DE LAS INDICACIONES

Benzodiazepinas: información normalizada sobre recetas (Consejo de Europa)

El Comité de Ministros del Consejo de Europa ha aprobado una resolución en la que se insta a los médicos a cumplir con las siguientes pautas al recetar benzodiazepinas:

1. En caso de insomnio persistente, es preciso hacer una investigación concienzuda en lugar de recetar sencillamente un hipnótico, ya que no todo estado de ansiedad ni caso de insomnio exige la prescripción de tranquilizantes, en especial, benzodiazepinas. Antes de recetar cualquier medicamento, se recomienda que el médico comente con el paciente los riesgos y beneficios (y cualquier efecto indeseable) del tratamiento.

2. Las benzodiazepinas se deben recetar solo cuando sirven para atender una necesidad precisa y durante el menor tiempo posible. Se han de emplear como sedantes o hipnóticos solo cuando la afección subya-

cente es grave, causa incapacidad o está relacionada con malestar inaceptable. El uso de benzodiazepinas para tratar casos leves de ansiedad de origen reciente es inapropiado e incluso inconveniente. Si es posible, el tratamiento debe ser intermitente.

3. En ninguna situación clínica el tratamiento debe extenderse más allá de cuatro semanas y es preciso reevaluar con regularidad la respuesta del paciente. Hay que reducir la dosis de la primera semana de tratamiento o aumentar paulatinamente el intervalo entre las dosis. El tratamiento con dosis elevadas debe reservarse para los casos graves de ansiedad.

4. El tratamiento prolongado con dosis elevadas puede causar dependencia física. Hay que reducir la dosis gradualmente, para evitar síntomas de abstinencia como agitación, ansiedad, insomnio, trastornos de la percepción, confusión, delirio, crisis, convulsiones y estados espasmódicos. Aun cuando son solo leves, esos síntomas pueden obligar al paciente a reiniciar el tratamiento. Las benzodiazepinas le pueden causar somnolencia y alteración de los reflejos (lo que puede comprometer su capacidad para conducir vehículos o usar maquinaria), reacciones paradójicas, sequedad de boca, gusto metálico y dolores de cabeza.

Se han observado otros efectos indeseables con determinadas benzodiazepinas. Entre ellos cabe citar cambios de la personalidad, depresión, amnesia anterógrada, delirio de persecución, agresividad y conducta hostil. Se puede producir acumulación del fármaco al administrar compuestos de acción prolongada, sobre todo en ancianos y pacientes con deterioro de la función hepática. Existe el peligro de tolerancia y farmacodependencia cruzadas entre las benzodiazepinas, el alcohol y otros medicamentos psicotrópicos.

5. El uso aislado de benzodiazepinas para tratar la depresión o la ansiedad causada por la depresión ha dado como resultado intentos imprevistos de suicidio. Las benzodiazepinas están contraindicadas en casos de miastenia grave y glaucoma de ángulo cerrado. Se recomienda tener sumo cuidado al recetar benzodiazepinas a los niños. Hay que adaptar la dosis según la edad y el grado de tolerancia, que varía de una benzodiazepina a otra.

No se deben usar benzodiazepinas en los tres primeros meses del embarazo. En embarazos más avanzados, pueden recetarse solo en caso de extrema necesidad y durante el período más breve posible. Hay que evitar la administración de dosis elevadas, especialmente en las semanas anteriores al parto, porque pueden causar hipotonía, dificultad respiratoria, problemas de alimentación y alteración de los reflejos en el recién nacido.

6. Los pacientes deben recibir instrucciones precisas sobre la necesidad de limitar el tratamiento, la posibilidad de recidiva, el riesgo de dependencia, los síntomas de somnolencia y el peligro de consumir alcohol o cualquier medicamento sedante al mismo tiempo. Es preciso advertirlos, además, que no tomen dosis que superen a la recetada, aun en caso de empeoramiento de la afección existente, y que nunca den benzodiazepinas a otras personas. (*Pharm Newsl.* No. 8, agosto 1991.)

Glafenina: se restringe su uso (España)

La Comisión Nacional de Farmacovigilancia ha accedido a hacer las siguientes modificaciones de las condiciones de venta y de la información autorizada para los productos que contengan el analgésico glafenina, que son compatibles con las resoluciones pertinentes aprobadas por las Comunidades Europeas.

Las preparaciones de combinación de dosis fija deberán retirarse del mercado y la receta de las preparaciones restantes estará sujeta a control. Estos productos se

recomendarán exclusivamente para el tratamiento sintomático del dolor cuando se considere inapropiado el uso de otros analgésicos. La dosis inicial recomendada será de 400 mg y la dosis diaria máxima, de 1 200 mg.

La glafenina está contraindicada en pacientes que hayan tenido una reacción de hipersensibilidad a la glafenina propiamente dicha o a alguno de sus derivados (por ejemplo, antrafenina o floctafenina) y en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Se exige advertir que debe evitarse durante los tres primeros meses de embarazo y que no se dispone de información sobre su empleo para el tratamiento de niños menores de 12 años. Se aconseja a los pacientes que tomen toda el agua que deseen durante el tratamiento para disminuir el riesgo de cristalización renal.

Se hará hincapié en lo siguiente:

Pueden aparecer reacciones alérgicas cutáneas y alergia generalizada, que algunas veces se convierten en choque anafiláctico. Esas reacciones van precedidas a menudo de hormigueo en las palmas de las manos y las plantas de los pies, enrojecimiento repentino de la cara y la piel, erupción cutánea, irritación de la laringe y malestar general.

Es importante determinar cualquier reacción previa a la glafenina o a sus derivados, con el fin de comprobar la contraindicación absoluta en pacientes hipersensibles.

Hay que interrumpir el tratamiento y vigilar las enzimas hepáticas cuando el paciente presente dolor abdominal y piroxia o astenia de origen desconocido. (*Pharm Newsl.* No. 9, septiembre 1991.)

RETIROS DEL MERCADO

Terodilina [aviso de alerta y actualización]: reacciones cardíacas adversas llevan a su retiro del mercado mundial (Reino Unido, Austria y Alemania)

El Comité de Seguridad de los Medicamentos del Reino Unido ha publicado recientemente una advertencia destinada a todos los médicos y farmacéuticos en la que se les informa que ha habido 17 informes de casos de taquicardia ventricular en pacientes tratados con el anticolinérgico terodilina, indicado para el tratamiento de la incontinencia urinaria. Trece fueron casos de *torsades de pointes*, trastorno que afecta normalmente a pacientes con un intervalo QT prolongado en el electrocardiograma y que puede ser mortal. Otros tres informes se refirieron a bloqueo cardíaco y cuatro, a bradicardia.

Aunque todos los pacientes se recuperaron al interrumpir el tratamiento, tres de los afectados por taquicardia ventricular necesitaron reanimación después de un paro cardíaco y cinco, colocación de marcapasos. Es importante señalar que el momento del comienzo de las reacciones cardíacas adversas varió entre una semana tras el inicio del tratamiento y dos años de uso continuo del medicamento.

El riesgo de arritmias está relacionado con los siguientes factores predisponentes:

- edad de más de 75 años,
- cardiopatía isquémica,
- prescripción simultánea de medicamentos cardioactivos, diuréticos, anti-depresivos tricíclicos y antipsicóticos,
- hipopotasemia.

El Comité ruega a los médicos y farmacéuticos que notifiquen todas las presuntas reacciones adversas asociadas con la terodilina.

El Ministerio de Salud, Deportes y Protección del Consumidor de Austria ha informado a la Organización Mundial de la Salud (OMS) que ha suspendido la distribución y el uso de tabletas de terodilina de 12,5 mg después de recibir informes de otros países sobre varios casos de arritmias cardíacas relacionadas con su uso. Se solicita a las respectivas Direcciones Estatales de Salud que envíen la información pertinente a los profesionales de salud lo antes posible.

[Aviso de alerta PHA/JFD/IEA.19 del 4 de septiembre de 1991.]

Actualización. Desde que se publicó el aviso de alerta anterior, la OMS ha recibido la siguiente información:

Alemania. La Oficina de Salud Federal ha suspendido la autorización de comercialización de la terodilina hasta el 29 de febrero de 1992.

La Oficina Intercantonal de Fiscalización de Medicamentos de Suiza ha informado a la OMS que la firma responsable de la venta de terodilina ha retirado este producto provisionalmente del mercado mundial hasta que se encuentre una explicación de las reacciones cardíacas adversas notificadas.

Al mismo tiempo, el fabricante ha llegado a un acuerdo con la Agencia de Productos Médicos de Suecia para retirar el producto del mercado mundial. (*Pharm Newsl.* No. 9, septiembre 1991.)

ENMIENDAS A LA ROTULACIÓN

Contenido de sodio de los medicamentos: se propone su inclusión en las etiquetas de los productos de venta libre (EUA)

Dentro del marco de su actual revisión de los productos farmacológicos de venta libre, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) se propone enmen-

dar las disposiciones en materia de rotulación de los productos que contengan sodio, de la siguiente manera:

- el contenido de sodio de todos los productos farmacológicos de venta libre administrados por vía oral se debe incluir en la etiqueta cuando contengan 5 mg o más de sodio por cada dosis individual recomendada;
- los productos farmacológicos de venta libre administrados por vía oral que contengan más de 140 mg de sodio en la máxima dosis diaria recomendada deben llevar en la etiqueta una advertencia general en la que no se recomiende su uso a las personas con restricciones dietéticas de sodio, a menos que lo indique el médico.

Para describir los productos citados de administración oral en los que se indica el contenido de sodio de la máxima dosis diaria recomendada, se pueden emplear los siguientes términos:

- "No contiene sodio" = 5 mg diarios o menos.
- "Contiene muy poco sodio" = 35 mg diarios o menos.
- "Contiene poco sodio" = 140 mg diarios o menos.

El término "sal" no es sinónimo de "sodio" y, por tanto, no se debe usar indistintamente ni reemplazar a este último. (*Pharm Newsl.* No. 8, agosto 1991.)

Revisión de las advertencias en las etiquetas sobre graves complicaciones víricas causadas por los corticosteroides (EUA)

Pronto se añadirá a las etiquetas de los productos una nueva advertencia sobre las consecuencias potencialmente graves de los corticosteroides administrados a dosis inmunosupresoras. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha recibido un creciente número de informes sobre niños que toman corticosteroides para el tra-

tamiento de enfermedades como el asma, la rinitis alérgica y la artritis juvenil y que sufren graves complicaciones cuando padecen viriasis comunes de la infancia como la varicela y el sarampión.

Los corticosteroides tienen ciertos efectos inmunosupresores a casi cualquier dosis, pero los problemas suelen ocurrir incluso cuando se toman a dosis moderadas durante períodos breves o dosis bajas durante períodos prolongados.

Tanto los niños como los adultos (incluso quienes ya padecen inmunodeficiencia) son vulnerables a las complicaciones graves o mortales de la varicela o el sarampión al tomar corticosteroides. Sin embargo, los médicos deben percatarse sobre todo de las posibles complicaciones en los niños, puesto que las viriasis infantiles comunes se consideran generalmente benignas.

La FDA ha recibido informes de casos graves de varicela cuando los pacientes se tratan con corticosteroides por vía intravenosa, intramuscular, oral y en aerosol. No obstante, cualquier vía de administración puede permitir la absorción sistémica con los consiguientes efectos inmunosupresores.

La FDA recomienda que los niños o los adultos tratados con dosis inmunosupresoras de corticosteroides eviten exponerse a la varicela o al sarampión. En caso de exposición, se puede recomendar el tratamiento con inmunoglobulina de la *varicela zoster* o con inmunoglobulina intravenosa combinada. Si se desarrolla la varicela, se puede tratar al paciente con agentes antivíricos. (*FDA Medical Bull.*, diciembre 1991.)

Plantas medicinales chinas (Sho-saiko-to): se revisa la información tras la notificación de neumonía intersticial (Japón)

Se cree comúnmente que las reacciones adversas graves a las plantas medicinales chinas son acontecimientos raros. Sin embargo, la Oficina de Asuntos Farmacéuticos ha recibido dos informes de neumonía intersticial en pacientes que tomaron uno de esos medicamentos, un extracto conocido con

el nombre de Sho-saiko-to, que ya se había asociado con un informe de disfunción hepática. Por tanto, la Oficina aconseja una cuidadosa vigilancia de los pacientes, para determinar la aparición de signos incipientes de neumonía intersticial como tos, dificultad para respirar y fiebre. Si se observa alguna anomalía, hay que suspender el tratamiento con el medicamento de inmediato y tomar las medidas apropiadas.

Ahora se exige la inclusión de una advertencia en la información autorizada sobre el producto en la que se indique que puede causar neumonía intersticial y se insta a los médicos a notificar sin demora a dicha Oficina cualquier presunta reacción adversa a las plantas medicinales. (*Pharm Newsl.* No. 8, agosto 1991.)

Temperaturas de almacenamiento: requisitos en materia de rotulación (Suiza)

La Oficina Intercantonal de Fiscalización de Medicamentos ha publicado la siguiente lista de términos, definidos por la *Pharmacopoea Helvetica*, para su inclusión en las etiquetas de los productos farmacéuticos que se deben guardar en condiciones especiales con el fin de conservar su validez hasta la fecha de expiración. La temperatura se ha expresado numéricamente. La Oficina señala que esos términos se usan a veces incorrectamente y se dice, por ejemplo, "Manténgase en un lugar fresco" en vez de guárdese a una temperatura de 2 a 8 °C. La Oficina ha indicado también que los usuarios entienden con mayor facilidad la temperatura expresada en números. (*Pharm Newsl.* No. 9, septiembre 1991.)

Término	Temperatura equivalente
Congelado o en el congelador	Menos de -15 °C
Refrigerado o en el refrigerador	2-8 °C
Enfriado	8-15 °C
Temperatura ambiente	15-25 °C

Benzodiazepinas: advertencia sobre el riesgo de dependencia (Suiza)

La Oficina Intercantonal de Fiscalización de Medicamentos ha decidido que en la información autorizada sobre los productos que contienen benzodiazepinas se debe incluir una advertencia sobre el riesgo de dependencia. Esta decisión no se aplica a las preparaciones inyectables para uso durante períodos breves ni a las benzodiazepinas empleadas como antiepilépticos.

Es preciso incluir la siguiente información:

"Las benzodiazepinas pueden causar dependencia, particularmente cuando se toman durante períodos prolongados, se administran a dosis elevadas o los pacientes son sensibles al medicamento. Los síntomas de abstinencia tienen mayores posibilidades de ocurrir después de discontinuar el tratamiento de forma brusca. En casos leves, estos síntomas se limitan a temblor, agitación, perturbación del sueño, ansiedad, dolor de cabeza y dificultad para concentrarse. Sin embargo, en otros casos, la abstinencia puede ocasionar sudor, calambres musculares y abdominales, trastornos de la visión e incluso, en casos raros, delirio y crisis epilépticas.

Con el fin de minimizar el riesgo de dependencia, las benzodiazepinas deben recetarse solo después de efectuar un cuidadoso examen y diagnóstico y durante el menor tiempo posible (por ejemplo, no más de cuatro semanas cuando se administra como hipnótico). Es preciso estudiar la necesidad de continuar el tratamiento a intervalos regulares.

El tratamiento debe interrumpirse reduciendo gradualmente la dosis. Si se observan síntomas de abstinencia a pesar de esta precaución, el paciente debe ser hospitalizado y permanecer bajo estricta supervisión médica hasta que termine la reacción". (*Pharm Newsl.* No. 9, septiembre 1991.)

Terapia de rehidratación oral: su lugar en el mundo desarrollado

En los países desarrollados se han realizado pocos ensayos controlados para evaluar la eficacia relativa de la terapia de rehidratación oral e intravenosa administrada a niños con diarrea aguda. Los efectuados fortalecen, en general, el gran número de pruebas obtenidas en los países en desarrollo de que la rehidratación oral es segura y eficaz, siempre y cuando el niño no presente signos de choque y aunque la deshidratación sea grave. Sin embargo, muchos médicos prefieren todavía la terapia intravenosa, pese a su costo y al traumatismo que le causa al niño. En parte, ello puede reflejar una tendencia a estimar en exceso el grado de deshidratación y la creencia de que la rehidratación oral es un procedimiento muy laborioso. Obviamente, el potencial de la rehidratación oral en medios muy desarrollados merece explorarse más, y un ensayo aleatorio controlado realizado hace poco en el Royal Children's Hospital de Victoria, Australia, ofrece algunos datos interesantes. Los objetivos se centraron en evaluar la eficacia de la rehidratación oral y en comparar las complicaciones asociadas con el tratamiento por vía oral e intravenosa. A causa de los efectos perjudiciales de la hospitalización de los niños y de la escasez de camas de hospital, una meta específica del estudio fue determinar si era posible corregir la deshidratación por vía oral en un período de seis horas para poder tratar a los niños como pacientes ambulatorios o limitar su estancia a un período muy breve. En conjunto, en el estudio se admitieron 104 niños de 3 a 36 meses de edad con gastroenteritis aguda y deshidratación moderada. Se pretendía sustituir el déficit de líquidos de la mitad de los sujetos por vía oral en un período de seis horas con una solución de glucosa y electrolitos que contenía 50 mmol/l de

sodio, 20 mmol/l de potasio, 40 mmol/l de cloruro, 10 mmol/l de citrato y 111 mmol/l de glucosa. Para el resto se planeó rehidratación intravenosa en un período de 24 horas con una infusión de dextrosa al 4% en suero salino fisiológico al que se agregaron 20 mmol/l de cloruro potásico.

La rehidratación oral solo fracasó en dos niños a causa del vómito persistente. Aunque el vómito fue dos veces más frecuente entre los niños tratados por vía oral, tal vez como resultado de la velocidad a la que se intentó sustituir los líquidos, no se consideró que eso tuviera importancia clínica. Al cabo de seis horas, la mitad de los niños tratados por vía oral y 75% de los tratados por vía intravenosa estaban rehidratados casi por completo. Con excepción de dos, todos los niños de cada uno de los grupos de tratamiento quedaron completamente rehidratados a las 48 horas. La acidosis se corrigió en la misma proporción en ambos grupos de tratamiento y no se observaron otras diferencias bioquímicas importantes.

Los autores calcularon que, por lo menos, 85% de los niños que habían recibido terapia intravenosa fueron tratados efectivamente con la solución oral. Según lo indican los análisis bioquímicos, las respuestas fueron completamente equivalentes a las obtenidas con la sustitución de líquidos por vía intravenosa. Se llegó a la conclusión de que durante la terapia de rehidratación oral no es preciso medir regularmente la concentración de electrolitos ni el equilibrio ácido-base, y se sugirió que la reducida proporción de fracasos relacionados con el tratamiento por vía oral en el ensayo podría haber sido aun menor si los dos niños con vómito persistente hubieran recibido la solución con una sonda nasogástrica.

En un contexto más amplio, los autores hacen un llamamiento a los lectores del *British Medical Journal* en los siguientes términos:

"Las actitudes arraigadas en materia de tratamiento no son fáciles de superar. En el presente estudio se llegó a un punto decisivo cuando un médico supervisó per-

sonalmente el grado de rehidratación de un lactante que padecía deshidratación moderada durante las primeras seis horas. El personal quedó tan impresionado con el éxito de la rehidratación oral de ese niño que su actitud en cuanto al tratamiento cambió, y se hizo necesario justificar la rehidratación intravenosa. La educación del personal reviste una importancia decisiva si los países desarrollados desean ponerse al día con los adelantos logrados en el mundo en desarrollo.

Ha llegado la hora de que el personal de los hospitales universitarios de los países desarrollados se familiarice con la terapia de rehidratación oral, que incluye la alimentación temprana y el uso de la solución en todos los casos de deshidratación, excepto en los más graves. A largo plazo, las soluciones de rehidratación oral se emplearían más en la comunidad y eso reduciría en gran medida la incidencia de deshidratación y la necesidad de hospitalizar a los niños". (*WHO Drug Information*. Vol. 5, No. 3, 1991.)

Fuentes: La información proporcionada en los apartados anteriores procede de las siguientes fuentes: Argentina, Ministerio de Salud y Acción Social, Decreto 150-92.

Pharmaceutical Newsletter Nos. 8 y 9 (agosto, septiembre), 1991.

FDA Medical Bulletin diciembre, 1991.

Australian Adverse Drug Reaction Bulletin Vol. 4, noviembre, 1991.

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

PUBLICACIONES

Métodos en Farmacología Clínica, Organización Panamericana de la Salud (OPS)

Es un documento publicado en español por el Programa Regional de Medicamentos Esenciales de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en el marco de los proyectos subregionales de medicamen-

tos esenciales que se desarrollan en Centroamérica. Representa un aporte a la formación de profesionales en el área de la farmacología clínica y abarca aspectos de regulación y ensayos clínicos de medicamentos: protocolos y metodología de los ensayos clínicos controlados, farmacocinética clínica, interacciones entre medicamentos, reacciones adversas, monitoreo de su concentración plasmática e información y uso de los medicamentos.

Guías para centros de distribución de suministros médicos (OPS)

Estas guías, también publicadas por el Programa Regional de Medicamentos Esenciales de la OPS, está constituida por cuatro tomos en los que se describen las normas sobre planificación, diseño y construcción de almacenes de medicamentos de acuerdo con las pautas que se deben seguir en todo proyecto de ingeniería (Tomo 1), las especificaciones técnicas para materiales, productos, equipos y técnicas (Tomo 2), planos de referencia (Tomo 3) y la planificación, diseño y construcción de almacenes en centros locales de distribución. Esta guía se ha publicado en español e inglés.

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.