

Información Farmacológica

Abril 1985

Asuntos generales de política

En esta sección se informa sobre el alcance y el desarrollo de la legislación relativa a productos medicinales dentro de los Estados Miembros.

Transferencia internacional de información

En los últimos años se ha insistido cada vez más dentro del sistema de las Naciones Unidas y en otros organismos internacionales en que se aumente el volumen de información a disposición de los Gobiernos Miembros sobre los productos químicos potencialmente peligrosos disponibles en el mercado internacional. La Asamblea General de las Naciones Unidas ha adoptado

varias resoluciones pertinentes que culminaron en una solicitud presentada en diciembre de 1982 al Secretario General para que "prepare y actualice regularmente una lista consolidada de productos cuyo consumo y venta han prohibido, eliminado, restringido rigurosamente o, en el caso de los productos farmacéuticos, desaprobado los gobiernos". En términos similares, la creación de sistemas de notificación del intercambio internacional de información relativa a las decisiones de eliminar o restringir el uso de sustancias químicas por razones de inocuidad, ha sido propuesta recientemente por el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente y la Organización de Cooperación y Desarrollo Económicos. En cada uno de estos programas se incluyen provisionalmente los productos farmacéuticos.

De conformidad con lo solicitado por la Asamblea, el 30 de diciembre de 1983 se promulgó la primera lista preparada por las Naciones Unidas. En dicha lista se dan detalles sobre las decisiones nacionales que restringen el uso de unas 150 sustancias farmacéuticas que, en su mayoría, habían sido previamente notificadas a los gobiernos por parte de la OMS. No obstante, la lista exige una cuidadosa interpretación. Por ejemplo, en seis casos se citan sustancias farmacéuticas incluidas en la lista modelo de medicamentos esen-

En este número:

- Transferencia internacional de información
- Anticonceptivos orales
- Bendectín
- Decisiones sobre reglamentación de medicamentos en varios países

Información Farmacológica resume los antecedentes científicos y las decisiones oficiales que han llevado a retirar del mercado determinados fármacos, o a restringir su uso en los países miembros. Se publica como una sección especializada del *Boletín* en enero, abril, julio y octubre. Las referencias bibliográficas y las separatas pueden solicitarse a Programa de Desarrollo de Tecnología de Salud, Organización Panamericana de la Salud, 525 Twenty-third St., N.W., Washington, D.C. 20037, EUA.

ciales de la OMS. En una nota preliminar, la Secretaría indica, de manera enfática, que la lista *per se* no es suficiente fundamento para la acción reglamentaria; su finalidad consiste en alertar a los gobiernos sobre la posible necesidad de adoptar esa medida.

Esa tendencia sirve de estímulo y desafío a la OMS. Por cierto, en el curso de este año la Asamblea Mundial de la Salud solicitó al Director General que "revisara el mecanismo existente dentro de la OMS en lo que respecta a difusión de información imparcial sobre el uso apropiado de medicamentos esenciales y de otra índole e introdujera las mejoras apropiadas en ese campo".

Son alentadores los resultados que comienzan a obtenerse como consecuencia de las dos iniciativas adoptadas en épocas recientes, que han llevado a las administraciones nacionales a reconocer sus responsabilidades internacionales:

- el nombramiento oficial de funcionarios nacionales especializados en información farmacológica;
- el patrocinio de conferencias internacionales de autoridades de reglamentación farmacológica, que se celebra cada dos años.

Sin embargo, queda mucho por hacer para idear los medios que permitan a los países en desarrollo con una limitada potencialidad administrativa, manejar la información existente de la manera más provechosa. En años anteriores, algunos gobiernos se han visto forzados a archivar los planes para implantar controles basados en las disposiciones legislativas obligatorias de países muy desarrollados. Las respuestas a un

cuestionario administrado recientemente por la OMS indican que en algunos países todavía no se han introducido sistemas nacionales de registro de medicamentos. Esos países dependen de la colaboración internacional para crear los recursos técnicos que les permitan ejercer una medida de control eficaz dentro de las asignaciones presupuestarias disponibles. Un objetivo importante e inmediato de la OMS consiste en ofrecer ese recurso, no solo en términos de información sino también mediante la extensión y posible adaptación del sistema de certificación de la OMS y fomento del enfoque realista que debe emplearse en lo que respecta a la garantía de la calidad.

Informes sobre determinados medicamentos

En esta sección se exponen los antecedentes de las decisiones adoptadas por Estados Miembros respecto de suspender o restringir el uso de medicamentos específicos.

Anticonceptivos orales y cáncer

Hace cinco años, cuando se discutieron en este *Boletín* los efectos a largo plazo de los anticonceptivos orales, se desconocía su efecto sobre la enfermedad maligna subordinada al sistema endocrino. Hoy en día, aproximadamente 20 años después de iniciarse el uso general de esos anticonceptivos, se están acumulando datos que motivarán una evaluación epidemiológica adicional de muchos años. En la actualidad, el uso de preparaciones a base de

una combinación de estrógeno y progestágeno, parece conferir protección contra el cáncer en algunos sitios pero es posible que provoque su desarrollo en otros. Sin embargo, la investigación de estos postulados es dificultosa porque en las clases de cáncer en cuestión pueden influir no solo la composición exacta de las preparaciones y la intensidad de su uso sino otros factores que pueden desorientar; entre ellos, la producción hormonal de la usuaria, su patrón de actividad sexual y su historia obstétrica.

No obstante, es un hecho irrefutable que el estrógeno tiene una gran potencialidad carcinogénica cuando se administra solo. Más de 15 000 casos de cáncer endometrial notificados entre 1971 y 1979 en pacientes posmenopáusicas de los Estados Unidos se han atribuido a la terapia sustitutiva de estrógeno. Los anticonceptivos orales secuenciales, que suministran estrógeno solo durante la fase prolifera del ciclo menstrual, se retiraron rápidamente del mercado en 1971 tan pronto los informes sobre casos y los datos del registro de cáncer indicaron que podrían entrañar el mismo peligro. Surgió, en consecuencia, la urgente necesidad de determinar si las preparaciones mixtas, en las que el estrógeno se administra siempre junto con progestágeno, también representan un peligro. A esos efectos, las pruebas epidemiológicas han sido totalmente tranquilizadoras; cinco estudios retrospectivos realizados en los Estados Unidos indican que tienen un efecto protector. En cada caso, la incidencia de cáncer del endometrio entre las usuarias de anticonceptivos orales se redujo en un

50%, al menos durante el período de exposición.

Hipotéticamente, siempre ha parecido probable que los anticonceptivos orales, al igual que el embarazo, ejerzan un efecto protector contra el cáncer ovárico. En ambos casos se inhibe la ovulación suprimiendo la secreción pituitaria de gonadotropina, y se ha pensado que el traumatismo repetido que ocasiona la "ovulación incesante" puede ser un factor causativo del desarrollo de neoplasmas en el epitelio ovárico. Hasta ahora, los hallazgos epidemiológicos son compatibles con las expectativas: de tres estudios de casos y testigos notificados en los Estados Unidos se desprende que el uso prolongado de anticonceptivos orales reduce el riesgo de cáncer ovárico en proporción de 2 a 5 veces, posiblemente hasta muchos años después de haberse suspendido. En uno de esos estudios, sin embargo, ese efecto pudo demostrarse solo entre las mujeres que habían empleado anticonceptivos en una etapa tardía de su vida reproductiva cuando la excreción de gonadotropina es relativamente elevada.

Inevitablemente, es a los posibles efectos adversos de los anticonceptivos orales que se presta mayor atención y dos publicaciones recientes han suscitado tanto la especulación científica como la preocupación del público por la posibilidad de que, en algunos casos, dichos anticonceptivos agraven el riesgo de desarrollar cáncer de mama y del cuello uterino.

La primera se refiere a un estudio de casos y testigos realizado en California, Estados Unidos, entre 314 pacientes de cáncer de mama, el cual se interpretó

como demostración de que el uso prolongado de preparaciones compuestas con un "elevado contenido" de progestágeno antes de los 25 años de edad representa un factor de riesgo. Esa conclusión fue ulteriormente desautorizada. La actividad del progestágeno se midió en términos de la reacción observada en el endometrio por medio de una prueba ideada en 1962. Los resultados no pueden extrapolarse a las preparaciones bajas en estrógeno que actualmente predominan, ni a las reacciones observadas en otros órganos. La preocupación se ha mitigado a raíz de una declaración preliminar de los Centros para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos a efectos de que un nuevo análisis de sus propios datos no apoya en forma alguna las conclusiones del grupo de California y reconfirma su previa interpretación de que, en general, las usuarias de anticonceptivos orales no están expuestas a un mayor riesgo de cáncer de mama.

Sin embargo, el asunto no se puede dar por concluido. Un grupo de investigadores británicos, que anteriormente había dejado constancia de que los anticonceptivos orales tenían un efecto protector insignificante en la mama, ha sometido a nuevo análisis su base de datos sobre 7 000 usuarias. Entre las participantes recientes, hay una proporción elevada de usuarias de anticonceptivos orales durante cuatro años o más antes del primer embarazo. Un análisis preliminar sugiere que esas mujeres pueden estar expuestas a un mayor riesgo de cáncer de mama. Los investigadores subrayan que, dada la variación temporal y geográfica en las modalidades de uso de anticonceptivos, es de esperar que haya resultados epide-

miológicos conflictivos. Quizás convendría advertir además, que aun en un estudio exploratorio de esta magnitud, hay que formular conclusiones que, por necesidad, se basan en un número muy reducido de casos de cáncer.

No es esta la primera ocasión en que un grupo de investigadores de reconocida autoridad haya cambiado de opinión sobre este asunto. En 1975, un informe originado en California declaraba que el uso de anticonceptivos orales por períodos de más de seis años exponía a las mujeres ya afectadas por tumores de mama benignos a un riesgo once veces mayor; cuatro años más tarde, en una serie de casos mucho más amplia, no se pudo demostrar que existiera tal relación. En la actual controversia, es sorprendente que se haya prestado tan poca atención a la posible influencia de la dosificación de estrógeno. Las mujeres más expuestas al riesgo del cáncer de mama hoy día, por lo general han usado anticonceptivos orales con contenidos de estrógeno más elevados que los que se prefieren actualmente. Es probable que cualquier secuela resultante de este cambio no pueda observarse aún por muchos años.

Entré tanto, en sus declaraciones públicas sobre el riesgo del cáncer de mama, varias autoridades nacionales encargadas de la reglamentación de medicamentos han señalado la preponderancia de los resultados negativos y son muy cautelosas al dar seguridades. Todas reconocen, sin embargo, que la continua observación ulterior de las mujeres que han usado anticonceptivos orales antes de su primer embarazo reviste suma importancia.

No se da tanta seguridad respecto del

cáncer del cuello uterino. Un estudio exploratorio realizado en gran escala entre mujeres británicas que han tenido uno o más hijos y emplean anticonceptivos orales o dispositivos intrauterinos ha proporcionado datos que, al parecer, "respaldan la opinión de que el uso prolongado de anticonceptivos orales puede aumentar el riesgo de neoplasmas del cuello uterino". Cabe recalcar que, por lo visto, el riesgo guarda una relación directa con el tiempo de uso: 9 de 13 casos de cáncer invasivo del cuello uterino notificados entre antiguas usuarias de anticonceptivos orales ocurrieron en mujeres expuestas por seis años o más.

Desde que un grupo científico de la OMS examinó en 1978 la literatura sobre el cáncer del cuello uterino, los estudios de casos y testigos han acusado resultados positivos y negativos, mientras que otros dos estudios de cohortes han dado resultados positivos. Efectuado el examen de esas publicaciones, el grupo británico señala que las inconsistencias que puedan mostrar esos datos en su mayoría se resuelven al suponer que las mujeres quedan expuestas a un mayor riesgo solo cuando han usado anticonceptivos orales por 2 ó 3 años, como mínimo.

La importancia de la evidencia obtenida hasta la fecha ha llevado a la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) a exigir que en la etiqueta de todos los anticonceptivos orales se incluya un aviso a efectos de que su uso puede ser un factor que aumenta el riesgo de cáncer de cuello uterino. La FDA acepta que los resultados epidemiológicos pueden estar influidos por otras variables como el hábito de fumar o la activi-

dad sexual, pero reitera su recomendación previa de que todas las mujeres que tomen anticonceptivos orales deben someterse a un reconocimiento médico completo y a un examen citológico cervicouterino al menos una vez al año y que se les debe indicar el uso de un producto que contenga las dosis mínimas de estrógeno y progestágeno compatibles con sus necesidades.

Las autoridades europeas especializadas en reglamentación han emitido recomendaciones semejantes. Hasta ahora, la Junta Asesora sobre Medicamentos de Irlanda es la única entidad que ha propuesto modificar la manera de usar los anticonceptivos orales. Suponiendo que el riesgo puede guardar una relación con el uso continuo a largo plazo, la Junta ha recomendado que se descontinúe el uso por un período de 1 a 3 meses al menos cada año para permitir que se restablezca el equilibrio endocrino.

Por ahora, esas recomendaciones solo pueden ser provisionales. Las repercusiones de los datos existentes son inciertas principalmente porque se basan, en parte, en el uso de preparaciones que contenían dosis de estrógeno y progestágeno más elevadas que las de los productos hoy en uso común. El testimonio epidemiológico que, en último análisis, determinará el destino de la anticoncepción oral todavía está por acumularse. Es insólito que tan pocos países se esfuercen por realizar las investigaciones necesarias. La evolución de métodos para el estudio de casos y testigos permite a muchos otros países contribuir a ese empeño. En este sentido, desde 1977 la OMS se ha ocupado energicamente de organizar estudios de colaboración en los países en desarrollo

y es de esperar que los resultados iniciales de esa actividad estén a disposición de los interesados dentro de poco.

Bendectín: nueva discusión sobre su potencialidad teratógena

Al producto Bendectín (que se vende también bajo los nombres de Debendox, Lenotán y Merbental) le cupo la distinción de ser el único medicamento específicamente autorizado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos para el tratamiento de las náuseas y el vómito durante el embarazo. Introducido en ese país en 1956 como una mezcla de dicicloverina, doxilminio y piridoxina, el medicamento se reformuló en 1977 a fin de excluir la dicicloverina que, al parecer, no contribuía a su eficacia. Es probable que cerca de una cuarta parte de las mujeres embarazadas de los Estados Unidos hayan usado el producto en esa época.

Sin embargo, en junio de 1983, Merrell Dow, la compañía fabricante, anunció el cese de la producción. El litigio motivado por la imputación no confirmada de teratogenicidad se había convertido en algo agobiante e inaceptable, pese a la conclusión previa de un grupo asesor de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos a efectos de que no se había podido establecer ningún vínculo entre el producto y el mayor riesgo de defectos congénitos. La inconsistencia de las pruebas alegadas fue objeto de discusión en el boletín de la OMS, *Drug Information*, en 1980.

De hecho, el producto puede recetarse en los Estados Unidos hasta que se

agoten las existencias actualmente en la cadena de distribución. Mientras tanto, sigue atrayendo la atención de los epidemiólogos. Partiendo del estudio de casos y testigos emprendido en 1982, se agregó a la lista de riesgos previamente alegados una posible asociación con la estenosis pilórica infantil. El estudio fue reducido pero provocó comentarios de la FDA porque los resultados preliminares y aún inéditos de un estudio independiente de cohortes son, al parecer, compatibles con esa conclusión. Esta era la primera vez que se notificaban posibles efectos adversos del Bendectín en dos estudios independientes aunque, como indica la FDA, las náuseas y el vómito durante el embarazo podrían ser, de por sí, un factor causal. Sin embargo, en la actualidad, esa relación se ha puesto en tela de juicio por no haberse confirmado en un segundo estudio de casos y testigos realizado por la Unidad de Epidemiología de Medicamentos de la Universidad de Boston.

La futura desaparición de Debendox se determinó antes de surgir esta controversia pero las publicaciones al respecto siguen siendo importantes porque reflejan, una vez más, la naturaleza caprichosa de los estudios de casos y testigos. Al discutir sus resultados negativos, el grupo de investigadores de Boston señala las posibles fuentes de error y sesgo del estudio inicial que arrojó resultados positivos. Se cuestionó su autoridad particularmente por basarse en informes de solo seis lactantes expuestos con estenosis pilórica en contraste con el total de 56 casos similarmente afectados en la serie realizada en Boston. Además, en el estudio inicial se

escogieron testigos normales mientras que en el estudio de Boston se seleccionaron lactantes con otras malformaciones, por suponerse que las madres de los niños normales recuerdan el uso de medicamentos desde un punto de vista distinto al de las madres de niños malformados. El grupo alega que su decisión se justifica por la evidencia epidemiológica convincente de que el Bendectín no aumenta el riesgo general de malformaciones. Habría sido instructivo, no obstante, que se hubieran hecho comparaciones con testigos tanto positivos como negativos en lugar de permitir la especulación respecto de estas hipótesis.

Las malformaciones del feto constituyen uno de los mayores peligros potenciales del uso de medicamentos. Muchos millones de mujeres gestantes han tomado Bendectín. Considerados como un todo, los datos epidemiológicos sobre su inocuidad son tranquilizadores. Los resultados aberrantes se han derivado típicamente de los estudios de casos y testigos basados en unos pocos casos. En lo que se refiere a la formulación e interpretación de dichos estudios hay asuntos muy importantes que todavía están por resolver.

Decisiones reglamentarias recientes

En esta sección se ofrecen detalles sobre las decisiones adoptadas recientemente para eliminar o restringir el uso de medicamentos específicos por razones de inocuidad o eficacia, en varios Estados Miembros de la OMS.

Acido acetilsalicílico

La Oficina Federal de Salud de la República Federal de Alemania ha revisado las hojas de especificaciones de las preparaciones que contienen ácido acetilsalicílico. Las indicaciones para el uso de ese medicamento se han restringido al dolor relacionado con inflamación y fiebre, dolor de cabeza, dismenorrea, trastornos reumáticos e inflamación de las venas superficiales. Las contraindicaciones comprenden ulceración gastrointestinal y diátesis hemorrágicas. Se ha extendido la advertencia a las personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato, asma o insuficiencia renal, a los pacientes que reciben anticoagulantes y a las mujeres durante el último trimestre del embarazo.

Acido acetilsalicílico en combinación con otros productos

A partir del 21 de noviembre de 1983, la Oficina Federal de Salud de la República Federal de Alemania retiró del mercado 43 preparaciones que contenían ácido acetilsalicílico en combinación con otros productos, por considerarlos posiblemente nocivos y sin ningún mérito terapéutico. Los ejemplos incluyen mezclas de barbitúricos y bromuros que pueden causar dependencia. Otras mezclas que contienen corticosteroides pueden aumentar el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Antiácidos

La Junta Asesora sobre Medicamentos de Irlanda ha solicitado que se incluyan las siguientes advertencias en la

rotulación de las preparaciones de antiácidos comúnmente usados, que se venden sin receta médica:

- Las preparaciones que contienen iones de magnesio y aluminio absorben las sales biliares y otros medicamentos de uso concomitante. Se recomienda a los pacientes bajo tratamiento médico y particularmente a los que sufren trastornos de la función renal o a los que deben tomar otros medicamentos, que consulten con el médico antes de usarlos.

- El contenido de magnesio de estas preparaciones debe indicarse claramente por la posibilidad que tienen de provocar hipermagnesemia, especialmente en pacientes con nefropatías.

Antibióticos

Para reducir la posibilidad de que se produzcan microorganismos resistentes como resultado del uso indebido de antibióticos, La Comisión de Licencias de Productos de Francia ha dispuesto que todas las preparaciones que contengan antibióticos se dispensen únicamente por receta médica. La renovación de la receta está sujeta a la indicación explícita del médico.

Antibióticos y colitis

El Comité Asesor en Reacciones Adversas a los Medicamentos de Australia ha señalado a la atención de los médicos la posibilidad de que muchos antibióticos causen colitis por la proliferación excesiva de *Clostridium difficile* en el colon. Se recomienda a los médicos que eviten el uso innecesario de antibióticos

y que consideren la posibilidad de colitis toda vez que la diarrea se presente en pacientes tratados con esos medicamentos.

Antitusivos

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos ha revisado la posología y rotulación de varias preparaciones antitusivas. Las siguientes pueden actualmente obtenerse sin receta médica:

- alcanfor al 5% en una base de ungüento para uso tópico;

- clorhidrato de clofedanol (DCI: clofedanol);

- mentol en pastillas o tabletas que suministran una dosis de 5 a 10 mg por hora, y en ungüentos que contienen 2,6-2,8%.

Se recomienda a los adultos que no usen esos productos para tratar la tos crónica o productiva, salvo cuando el médico lo recomiende. Los pacientes deberán consultar al médico si la tos es recurrente o persiste por más de una semana.

Las preparaciones que contienen codeína deben llevar una advertencia en la que se indique que:

- pueden causar estreñimiento o agravarlo;

- no deben tomarlas los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas o dificultad al respirar.

Aprindina

El Gobierno de Austria ha indicado a los médicos que deben recetar la aprin-

dina solo en casos de disritmia cardíaca en que pelagra la vida del paciente. No debe administrarse a pacientes con disfunción hepática o discrasia sanguínea. Durante el tratamiento debe vigilarse la función hepática y el recuento de glóbulos sanguíneos.

Aspartamo

El Departamento de Salud y Seguridad Social del Reino Unido ha indicado a los médicos que los pacientes con fenilcetonuria no deben emplear el edulcorante artificial aspartamo. Su incorporación en las bebidas gaseosas, tabletas edulcorantes o alimentos elaborados previamente endulzados puede resultar en una cantidad excesiva de fenilalanina. Se reconoce, sin embargo, que en circunstancias normales el consumo diario total tiene pocas probabilidades de exceder de 1,0 mg.

Barbitúricos

Preocupada por los muchos casos de abuso indebido e intoxicación con barbitúricos, la Junta Sueca de Medicamentos ha retirado del mercado los productos de administración oral que contienen esas sustancias, excepto las preparaciones de fenobarbital destinadas al tratamiento de la epilepsia.

Benzodiazepinas

Teniendo en cuenta las manifestaciones de dependencia y reacciones paradójicas recientemente observadas, la Junta Asesora sobre Medicamentos

de Irlanda ha indicado que el tratamiento con benzodiazepina no debe prolongarse por más de cuatro semanas y que los ancianos deben recibir la mitad de la dosis recomendada para adultos más jóvenes.

La Comisión de Estupefacientes de las Naciones Unidas, en el octavo período extraordinario de sesiones celebrado en Viena del 6 al 10 de febrero de 1984 votó por la inclusión de 33 sustancias a base de benzodiazepina en la Lista IV del Convenio Sobre Sustancias Sicotrópicas. Los medicamentos allí incluidos deben dispensarse solo con receta médica y los fabricantes y distribuidores deberán tener la licencia correspondiente.

Esas advertencias se incluirán en la hoja de especificaciones que además desaconsejará el empleo de estos medicamentos durante el embarazo y la lactancia así como su uso por pacientes que reciban otros deprimentes del sistema nervioso central o que tienen afecciones renales o hepáticas, insuficiencia pulmonar crónica o debilidad general. Están contraindicados en casos de hipersensibilidad e insuficiencia pulmonar aguda.

Peróxido de benzoilo

Habiéndose determinado en condiciones experimentales que las aplicaciones tópicas de peróxido de benzoilo pueden provocar cáncer epitelial en ratones, la Junta Asesora sobre Medicamentos de Irlanda ha recomendado que las preparaciones de venta libre que contengan ese ingrediente deben rotularse para indicar a los pacientes que:

- debe discontinuarse el uso del producto y consultar al médico si no se nota ninguna mejoría al cabo de dos semanas;

- un esquema de tratamiento debe limitarse a un período máximo de tres meses;

- las personas de tez muy blanca son más propensas a irritaciones de la piel y deben evitar el uso de esos productos, particularmente si están muy expuestas a la luz del sol o a la luz ultravioleta.

Alcohol bencílico

Enterada de que la infusión intravenosa de agua conservada con alcohol bencílico ha causado la muerte de varios lactantes, la Junta Asesora sobre Medicamentos de Irlanda ha solicitado a los fabricantes que distingan claramente en las etiquetas el "agua para inyección" de otras soluciones parecidas que contengan sustancias conservadoras.

Sales de bismuto

El retiro provisional de preparaciones que contienen sales de bismuto insolubles, vigente en Francia, se ha prolongado por dos años más hasta septiembre de 1985, como consecuencia de una posible relación con casos de encefalopatía.

Preparaciones que contienen borato

Teniendo en cuenta la toxicidad sistémica de los boratos y del ácido bórico y el grado de absorción de esas sustancias a través de la piel escoriada cuando se administran en aplicaciones tópicas,

la Oficina Federal de Salud de la República Federal de Alemania ha cancelado las licencias de los productos que contienen esas sustancias, ya sea para uso general o tópico. Se han eximido de esa disposición las preparaciones oftalmológicas en las que el ácido bórico se emplea como agente amortiguador.

La Junta Asesora sobre Medicamentos de Irlanda ha anunciado una decisión similar y ha retirado del mercado todas las preparaciones para empleo por vía oral. Algunas preparaciones para aplicación tópica pueden emplearse bajo estricta supervisión médica odontológica, siempre y cuando lleven rotulación indicativa de que no deben administrarse a los lactantes.

Mesilato de bromocriptina

La hoja de especificaciones aprobada para la bromocriptina en los Estados Unidos de América se modifica de la manera siguiente:

- el medicamento se identifica como una ergotamina y se recalca el riesgo de la administración simultánea con alcaloides similares o medicamentos que afectan la tensión arterial;

- a las reacciones adversas se han agregado la hipertensión, el choque y los ataques;

- se incluye un aviso de alerta específico sobre la hipertensión.

Bupivacaína

Según la presente opinión de tres fabricantes (Abbot, Astra y Breon), el uso de concentraciones de 0,75% está

contraindicado en la anestesia epidural obstétrica. Esas concentraciones están contraindicadas también en el caso del bloqueo pericervical obstétrico y ya no se recomiendan para la anestesia regional intravenosa (bloqueo de Bier).

Las hojas de especificaciones modificadas, que afectarán a todos los países donde se venden esas preparaciones, contienen instrucciones precisas para el uso de la bupivacaína al 0,5% o al 0,25% en la anestesia epidural.

Clorhidrato de buprenorfina

En vista de los informes recibidos sobre el uso indebido de buprenorfina, esta se ha reclasificado como medicamento controlado en virtud del Reglamento sobre el Uso Indebido de Drogas de Nueva Zelanda. La cantidad que se ha de dispensar en las recetas debe expresarse en palabras al igual que en cifras.

Cafeína

Dada la evidencia obtenida recientemente que confirma la propensión de la cafeína a inducir disritmia cardíaca, particularmente en personas con anomalías cardíacas previas, la Junta Asesora Nacional sobre Medicamentos de Irlanda ha recomendado que:

- ninguna formulación farmacológica debe contener más de 50 mg de cafeína en cada dosis recomendada;
- la dosis diaria total debe modificarse según las fuentes de cafeína incluidas en la alimentación.

Alcanfor

La Comisión Nacional de Farmacovigilancia de Francia ha recomendado que todas las preparaciones que contengan alcanfor sean contraindicadas en el tratamiento de lactantes menores de 30 meses y se empleen con precaución para niños de mayor edad. Esta medida se ha tomado a raíz del recibo de nueve notificaciones de convulsiones al parecer relacionadas con la aplicación tópica o la inhalación del medicamento. Siete de esos casos ocurrieron en lactantes. Se recomienda especial precaución en el uso de preparaciones que contengan más de 5% de alcanfor y a los pacientes con una historia de convulsiones o lesiones de la piel que puedan acelerar la absorción tópica del medicamento.

Esta decisión recae sobre más de 200 preparaciones patentadas, muchas de las cuales se consideran como remedios caseros tradicionales.

Clioquinol

El Consejo de Control de Medicamentos de Zimbabwe ha anunciado que todas las preparaciones que contengan clioquinol para uso humano se retirarán del mercado.

Derivados de la cumarina: teratogenicidad

Teniendo en cuenta la potencialidad teratogena de los derivados de la cumarina, el Comité Técnico de Control de Medicamentos de Egipto ha recomendado que en las hojas de especifica-

ciones que acompañan los productos que contengan esos compuestos se incluya un aviso de contraindicación durante el embarazo. En caso de que se necesite administrar un anticoagulante durante el embarazo, se prefiere la heparina.

Mezclas de productos

El Gobierno de la India ha retirado del mercado las mezclas de productos que contienen las siguientes sustancias:

- vitaminas con agentes antiinflamatorios y tranquilizantes;
- atropina con analgésicos y anti-piréticos;
- estricnina y cafeína en tónicos;
- yohimbina y estricnina con testosterona y vitaminas;
- hierro con estricnina, arsénico y yohimbina;
- bromuro de sodio o hidrato de cloral con otros medicamentos;
- antihistamínicos con agentes anti-diarreicos;
- penicilina con sulfonamidas;
- vitaminas con analgésicos;
- tetraciclina con vitamina C;
- medicamentos del grupo de la hidroxiquinolina, excepto las preparaciones que se emplean para el tratamiento de la diarrea o de la disentería o para uso externo únicamente;
- esteroides con otros medicamentos de uso general, excepto preparaciones indicadas para el tratamiento de asma;
- cloranfenicol para uso interno, excepto mezclas de cloranfenicol y estreptomina;
- ergotamina;

- vitaminas con medicamentos anti-tuberculosos, excepto mezclas de isoniazida con clorhidrato de piridoxina (vitamina B₆).

Fluoruros y caries dental

El Departamento de Salud de Nueva Zelanda ha puesto en práctica la fluoruración del agua potable. Para los niños que viven en zonas donde el agua tiene un bajo contenido de fluoruro, se recomienda la administración suplementaria de tabletas de ese compuesto. Sin embargo, como el fluoruro en los dentífricos sirve para atender esa necesidad, las dosis recomendadas para las tabletas de fluoruro se han reducido de la manera siguiente:

de 0,5 a 2 años	0,25 mg diarios de fluoruro;
de 2 a 4 años	0,5 mg diarios de fluoruro;
de 4 a 14 años	1,0 mg diarios de fluoruro.

No se recomienda administrar tabletas de fluoruro a las madres en período de lactancia ni a los niños menores de 6 meses.

Heparina

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos ha modificado la rotulación de las preparaciones que contienen heparina. En dichas indicaciones se incluye ahora la prevención secundaria de trombosis en casos de apoplejía inminente y de infarto agudo del miocardio.

Indometacina

En vista de los informes de ulceración y perforación intestinal relacionadas con la formulación de la indometacina de acción lenta (Osmosín: Merck, Sharpe & Dohme), el fabricante ha retirado el producto del mercado en todo el mundo. Cada cápsula de Osmosín contenía 138 μg adicionales de cloruro potásico que puede haber contribuido al efecto ulcerógeno. La decisión no implica ni afecta a ninguna otra preparación de indometacina.

Indoprofeno

Reino Unido. En diciembre de 1983 se retiraron del mercado las preparaciones que contienen indoprofeno, a raíz de varios informes sobre graves reacciones gastrointestinales adversas.

Italia. La rotulación de este producto se ha enmendado de la manera siguiente:

- Las indicaciones se limitan exclusivamente a: artritis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y dolor causado por neoplasma.
- La inyección intramuscular se recomienda solo cuando no es posible administrar el medicamento por vía oral. La dosificación debe limitarse generalmente a 600 mg diarios divididos en varias dosis.

Anticonceptivos inyectables

La Oficina Federal de Salud de la República Federal de Alemania ha revisado las hojas de especificaciones correspondientes al acetato de medroxiprogesterona de depósito (Depo-Clinovir) y al enantato de noretisterona (Noristerat) después de haber adoptado la decisión de aprobarlo únicamente para fines de anticoncepción a largo plazo en mujeres que no toleran otras preparaciones.

En la actualidad el producto está contraindicado en caso de embarazo, tromboembolia, en el período postoperatorio inmediato, hipertensión, carcinoma de mama o del útero, perturbaciones del metabolismo de lípidos, disfunción hepática grave, enfermedades metabólicas, ictericia y prurito.

Se recomienda que los pacientes con porfiria, disfunción hepática e historia de trombosis y las madres en período de lactancia tengan cuidado al usar ese producto. Entre sus reacciones adversas están trastornos menstruales, goteo intermenstrual y amenorrea. Cabe recalcar que a veces puede inhibir la ovulación hasta por un año después de dejar de usarlo.

En Zambia se ha prohibido el uso del acetato de medroxiprogesterona como anticonceptivo inyectable.