

<b>POLÍTICA SOBRE MEDICAMENTOS</b>	Políticas nacionales sobre medicamentos en América Latina.
<b>RETIROS DEL MERCADO</b>	Albúmina humana y fracción de proteína plasmática, factor VIII, Tolrestat.
<b>ENMIENDAS A LA ROTULACIÓN</b>	Calcio, magnesio y potasio, dexfenfluramina, desogestrel y gestodeno.
<b>REACCIONES ADVERSAS</b>	Terbinafina; clormezanona; cisaprida; fiebre, mialgia e hipereosinofilia; alendronato sódico; amiodarona; mefloquina.
<b>USO RACIONAL</b>	Heparina, desogestrel y gestodeno, ziperol, Halcion y Xanax, crema de belleza.
<b>DECISIONES DIVERSAS</b>	Talidomida, colorantes, reglamentos de prescripción y dispensación, fitomenadiona, aspartamo, gentamicina, tratamiento del cáncer cerebral, de próstata y colorrectal avanzado, Nofetumomab para el diagnóstico por imagen del cáncer de pulmón.

### POLÍTICA SOBRE MEDICAMENTOS

#### Políticas nacionales sobre medicamentos en América Latina

Durante 1996, en varios países de la Región de las Américas se han tomado medidas importantes en políticas sobre medicamentos. En Chile, por ejemplo, se aprobó la Política Nacional de Medicamentos en la resolución 1248 del 6 de agosto de 1996. Dicha política hace referencia, entre otras áreas, a las de selección, control de la cadena de producción, distribución y uso, prescripción, dispensación, información, capacitación e investigación. En Paraguay se aprobó una ley según la cual la dispensación de medicamentos corresponderá exclusivamente a las farmacias de hospitales autorizadas por la ley y a los servicios de farmacia de hospitales, clínicas y centros de salud. Esta ley también estipula que el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social reglamentará el procedimiento de evaluación, concesión o denegación de autorización e inscripción en el registro de

especialidades farmacéuticas, que se controlará la publicidad de los medicamentos y que se creará la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria como dependencia de dicho Ministerio.

#### RETIROS DEL MERCADO

##### Retiro de Albuminar® y Plasma Plex® fabricados por Centeon, L.L.C. (Estados Unidos de América)

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) ha anunciado al público que la albúmina humana de la marca Albuminar® y la fracción de proteína plasmática (PPF) de la marca Plasma Plex® han sido retiradas voluntariamente del mercado por el fabricante. Estos productos son distribuidos con etiquetas de Centeon y Armour por Centeon L.L.C. de King of Prussia, PA, Estados Unidos de América. El retiro del mercado se aplica solo a estos y no a otros productos de Centeon. Tampoco afecta a la albú-

mina ni a la PPF producidas por otras compañías.

En las últimas semanas, Centeon ha retirado del mercado 10 lotes de Albuminar que pueden haber estado expuestos a la contaminación por bacterias que podrían causar infección sistémica. La compañía, en consulta con la FDA, decidió ampliar su decisión de retiro del mercado a todos los productos de las marcas Albuminar® y Plasma Plex® como medida de precaución. Los lotes retirados distintos de Albuminar®-25 P61205 no se han señalado directamente como causa de sepsis bacteriana ni de otras reacciones adversas imprevistas. No se deben usar los siguientes lotes: Albuminar® 5% (P18607, L8212) y Albuminar® 25% (M60902, M54512, L58211, M61403, M63204, M54912, P61805, P62906).

##### Retiro del factor antihemofílico (factor VIII) (Estados Unidos de América)

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

de América (FDA) ha recibido solicitudes de información sobre el retiro voluntario del mercado de un lote de Monoclate-P, el factor antihemofílico usado para tratar la hemofilia A. El producto es fabricado por Centeon L.L.C, King of Prussia, PA, y puede haberse alterado como consecuencia de un problema de fabricación que originó un riesgo de contaminación. Como medida de precaución, este lote del producto se ha retirado del mercado, pese a que no se ha notificado a la FDA ningún caso de enfermedad asociada con él. El lote de factor antihemofílico retirado del mercado es el P72304, cuya fecha de vencimiento es el 12 de abril de 1998.

El 23 de septiembre de 1996, Centeon retiró del mercado un lote de albúmina humana, Albuminar®-25, y el 3 de octubre de 1996, otros nueve. Estos lotes se retiraron del mercado como consecuencia de los informes que vinculaban a uno de ellos con septicemia. Aunque se cree que ambos productos de Centeon pueden tener problemas de fabricación similares, la FDA no ha recibido informes de enfermedad relacionada con Monoclate-P.

### **Necrosis hepática relacionada con Tolrestat® (Argentina)**

Tolrestat® es un nuevo inhibidor de la aldosa-reductasa desarrollado para tratar las complicaciones graves de la diabetes: neuropatía, retinopatía y nefropatía. En marzo de 1995, a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Argentina, se recibió una notificación de necrosis hepática y defunción de una paciente tratada con Alrestin N.R. (Tolrestat®, 200 mg por cápsula, John Wyeth Laboratory). La paciente, una mujer de 41 años de edad, recibía 200 mg diarios de este medicamento y murió 80 días después de comenzar el tratamiento y 30 días después de suspenderlo a causa de los primeros síntomas hepáticos (dolor abdominal e ictericia). Las pruebas de diagnóstico de la hepatitis A, B, C y de la infección por el virus de Epstein Barr fueron negativas y la paciente no

tenía antecedentes de alcoholismo, enfermedad hepática previa ni elevación de las enzimas hepáticas. Los valores del último análisis de laboratorio de la paciente mostraron un tiempo de protrombina de 13%, bilirrubina total de 26 mg/100 mL y GPT de 2169 U. La biopsia del hígado reveló necrosis hepática masiva. Este fue el primer caso grave relacionado con Tolrestat que se notificó al fabricante.

Después de realizar una consulta al Centro Colaborador de la OMS sobre Farmacovigilancia Internacional de Uppsala para averiguar si se habían notificado otros casos relacionados con Tolrestat® y anomalías hepáticas, se constató que, aunque el banco de datos de ese centro tiene información heterogénea, esta era la primera información recibida sobre anomalías hepáticas.

El medicamento se vendió en los siguientes países (se cita el año de su comercialización): Argentina, noviembre de 1992; Chile, noviembre de 1994; Grecia, junio de 1991; Irlanda, febrero de 1988; Italia, enero de 1990; México, abril de 1989; Filipinas, enero de 1991, y Uruguay, agosto de 1992.

El fabricante estima que el número de pacientes tratados en Argentina asciende a 3 000. Se evaluó la hoja de datos internos y se indicó que era necesario realizar análisis de laboratorio de la función hepática antes de comenzar el tratamiento con Tolrestat® y durante su administración.

En una reunión mantenida con el Director Médico del fabricante, para preparar una circular a todo el cuerpo médico especializado que estaba prescribiendo el medicamento, se explicó la grave reacción hepática adversa notificada y la necesidad de realizar análisis de laboratorio mensuales (en particular, de la GPT). En octubre de 1996, el Director Médico del fabricante decidió suspender la venta mundial de ese fármaco, ya que se habían producido dos defunciones más relacionadas con Tolrestat® y dos casos de necrosis hepática (uno en el Canadá y otro en Italia), y habida cuenta de la baja eficacia demostrada en ensayos clínicos. El fabricante envió una circular sobre la suspensión de la venta

del producto a los médicos y farmacéuticos.

## **ENMIENDAS A LA ROTULACIÓN**

### **Productos de venta libre que contienen calcio, magnesio y potasio (Estados Unidos de América)**

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) ha propuesto una enmienda a las disposiciones generales de rotulación de los productos de venta libre que contienen calcio, magnesio y potasio, para exigir que las etiquetas de todos esos productos que se administran por vía oral incluyan lo siguiente:

- el contenido de calcio por unidad de dosis cuando una sola dosis del producto contiene 20 mg o más;
- una advertencia de que las personas con cálculos renales y las que sigan una dieta con restricción de calcio no deben tomar el producto, a menos que sea bajo supervisión médica, cuando la dosis diaria máxima indicada en la etiqueta del producto excede 3,2 g de calcio;
- el contenido de magnesio por unidad de dosis cuando una sola dosis del producto contiene 8 mg o más;
- una advertencia de que las personas con cálculos renales y las que sigan una dieta con restricción de magnesio no deben tomar el producto, a menos que sea bajo supervisión médica, cuando la dosis diaria máxima indicada en la etiqueta del producto excede 600 mg de magnesio;
- el contenido de potasio por unidad de dosis cuando una sola dosis del producto contiene 5 mg o más;
- una advertencia de que las personas con cálculos renales y las que sigan una dieta con restricción de potasio no deben tomar el producto, a menos que sea bajo supervisión médica, cuando la dosis diaria máxima indicada en la etiqueta del producto excede 975 mg de potasio.

El organismo ha propuesto que el contenido de calcio, magnesio y pota-

sio se exprese en la etiqueta en miligramos (mg) por unidad de dosis redondeada al número entero más cercano.

### **Actualización de la etiqueta de dexfenfluramina (Estados Unidos de América)**

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) ha solicitado que Interneuron Pharmaceuticals, Inc. y Wyeth-Ayerst Laboratories, respectivamente, el fabricante y el distribuidor de la dexfenfluramina (Redux<sup>®</sup>), un medicamento supresor del apetito, actualicen la etiqueta del producto para informar a médicos y pacientes del mayor riesgo de hipertensión pulmonar primaria, enfermedad pulmonar rara pero grave y potencialmente mortal.

En el informe final de un amplio estudio epidemiológico señaló que el riesgo de hipertensión pulmonar primaria supera el notificado en un principio. Sin embargo, la incidencia estimada de esta enfermedad en usuarios de medicamentos supresores del apetito sigue siendo baja. La siguiente información se puede utilizar para responder a las preguntas que puedan formularse. La dexfenfluramina está indicada en pacientes con obesidad clínica, como parte de un régimen general que incluya una dieta baja en calorías. La decisión de la FDA de autorizar el medicamento se basó en un criterio de ese organismo según el cual sus beneficios sobrepasan los riesgos cuando se usa en la población apropiada.

### **Anticonceptivos orales que contienen desogestrel o gestodeno. Enmienda del prospecto del producto (Suiza)**

Varios estudios recientes indican la posibilidad de que los nuevos anticonceptivos orales que contienen dosis bajas de gestodeno o desogestrel aumenten el riesgo de trombosis veno-

sas en comparación con otros anticonceptivos orales de la misma clase. Al recetarlos, hay que tomar medidas de precaución (determinar los factores de riesgo, como antecedentes personales o familiares de flebitis o trombosis venosas, obesidad, etc.). La Oficina Intercantonal para la Fiscalización de Medicinas exige ahora que los fabricantes incluyan una advertencia apropiada en el prospecto del producto para profesionales y usuarios.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Reacciones adversas de la terbinafina (Australia)**

El Comité Asesor en Reacciones Adversas a los Medicamentos ha examinado los informes de reacciones adversas recibidos sobre la terbinafina, un antimicótico, desde que se introdujo en el mercado a fines de 1993. El Comité ha recibido 168 informes que documentan un total de 323 presuntas reacciones adversas a este medicamento. Considerando que la terbinafina se usa a menudo para tratar afecciones menores y por un período prolongado, el Comité está preocupado por el número y la naturaleza de esos problemas.

Hay dos grupos principales de reacciones adversas: las de las vías gastrointestinales (87 informes), específicamente alteración o pérdida del gusto (29 informes), y las de la piel (106 reacciones), que incluyen muchas erupciones compatibles con reacciones de hipersensibilidad o fotosensibilidad.

Hasta la fecha, el Comité ha recibido dos informes de presuntos casos de neutropenia (ambos pacientes se recuperaron) y un caso de agranulocitosis (el paciente no se había recuperado en el momento de la notificación). Por último, se notificaron 11 reacciones hepáticas adversas, que incluyeron anomalías de la función hepática (5), ictericia (4) y hepatitis (2).

Todas las reacciones citadas se mencionan en el prospecto. Sin embargo, el uso potencialmente amplio de la terbinafina ha llevado al Comité a hacer

este análisis general temprano para instar a los médicos a recetarla con cuidado y a vigilar de cerca sus efectos adversos.

### **Reacciones cutáneas graves a la clormezanona (Trancopal<sup>®</sup>) (Francia)**

La Unidad de Farmacovigilancia de la Agencia Francesa de Medicamentos ha analizado varios informes de efectos adversos asociados con la clormezanona, un relajante muscular que se administra solo o en combinación (Trancopal<sup>®</sup>, Trancogesic<sup>®</sup>: Sanofi Winthrop; Alinam<sup>®</sup>: Therabel Lucien Pharma), con objeto de reevaluar su toxicidad cutánea.

El riesgo más notable que acarrea es el comienzo de necrólisis epidérmica tóxica potencialmente mortal (15 informes) y de formas ampollosas limítrofes. Todos estos casos fueron graves y precisaron hospitalización. Ocho casos fueron mortales y en tres se observaron secuelas. Se observaron otras reacciones graves, incluso el síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, erupción fija de origen medicamentoso, formas menores de ampollas limítrofes y ampollas genitales. Se notificaron resultados positivos en 49% de los casos a los que se provocaron de nuevo estas reacciones.

Estos resultados se han confirmado en un reciente estudio de casos y testigos (estudio ELYS-SCAR), que demuestra que el uso de clormezanona está asociado con un gran aumento de la frecuencia del síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica.

Otras preocupaciones son la aparición de reacciones potencialmente graves, sobre todo alérgicas, que se notificaron con la monoterapia en 19% de los casos y obligaron a hospitalizar a 40,5% de los casos, y trastornos hepáticos graves.

Por tanto, puesto que algunas medidas, como la restricción de las indicaciones o de la duración del tratamiento y la contraindicación del uso con otros medicamentos, no se consideraron

suficientes para reducir el riesgo, los fabricantes, de acuerdo con la Agencia Francesa de Medicamentos, decidieron suspender la venta de los productos que contienen clormezanona, y el 10 de octubre de 1996 retiraron del mercado todos los lotes. Las compañías enviaron una circular a médicos y farmacéuticos el mismo día. Acto seguido, Sanofi, el fabricante, decidió retirar el medicamento del mercado mundial.

### **Cisaprida y arritmias cardíacas (Australia)**

La cisaprida (Prepulsid<sup>®</sup>) es una benzamida sustituida que está indicada para el tratamiento de los trastornos de la motilidad gastrointestinal, incluida la esofagitis por reflujo. Hasta julio de 1996, el Comité Asesor en Reacciones Adversas a los Medicamentos había recibido 170 informes relacionados con el producto. De ellos, 9 describen posibles arritmias cardíacas, y la cisaprida fue el único fármaco presuntamente asociado con ellas en 7 (4 hombres y 3 mujeres entre 46 y 69 años de edad [mediana = 65]). En cinco de esos informes se describieron palpitations o taquicardia, en uno se documentó fibrilación auricular y en uno, un caso detallado de bradicardia.

En 6 de los 7 casos, la arritmia se manifestó durante la primera semana del tratamiento (de 5 a 40 mg diarios) e incluso hubo un caso en que la arritmia apareció 2 horas después de la primera dosis. En tres de esos casos la presunta arritmia fue el único efecto adverso observado. Las palpitations se acompañaron de dolor abdominal en un caso y de disnea en otro. La taquicardia se acompañó de temblor e hipertensión en un caso y el informe de bradicardia documentó fatiga, pesadillas e insomnio. En cinco casos hubo recidiva de síntomas después de que se volviera a provocar la reacción. Se han notificado casos similares en el extranjero.

Ha habido informes recientes de una interacción de la cisaprida con otros medicamentos que inducen el desarrollo de arritmias cardíacas, y el prospecto de este medicamento se ha enmendado para indicar que "se han

observado casos aislados de prolongación del intervalo QT y *torsades de pointes* en pacientes tratados con otros medicamentos y con cardiopatía previa o factores de riesgo de arritmia". La cisaprida es metabolizada sobre todo por el sistema enzimático del citocromo P4503A4, que es inhibido por imidazoles como itraconazol, ketoconazol y fluconazol y por macrólidos como la eritromicina y la claritromicina. Por tanto, debe evitarse administrar simultáneamente estos medicamentos con cisaprida. El Comité ha recibido un informe de prolongación del intervalo QT y de *torsades de pointes* asociados con el uso concomitante de eritromicina y cisaprida. La prolongación del intervalo QT también puede ocurrir tras la administración exclusiva de cisaprida a dosis altas.

Los prescriptores deben tener presente que la cisaprida puede interactuar con otros medicamentos y provocar arritmias cardíacas y que, en casos aislados, puede provocar arritmias de comienzo temprano incluso sin que se hayan administrado otros fármacos y en ausencia de factores de riesgo conocidos.

### **Fiebre, mialgia e hipereosinofilia. Un síndrome de alerta (Francia)**

La manifestación simultánea de fiebre, mialgia e hipereosinofilia puede ser una señal de alerta en farmacovigilancia y toxicovigilancia. A continuación se citan dos ejemplos.

En España, a comienzos de los años ochenta, el consumo de aceite adulterado causó un síndrome tóxico que afectó a unas 20 000 personas; la fase aguda se caracterizó por fiebre, mialgia, erupciones cutáneas e hipereosinofilia (la principal anomalía biológica). En 1989, en los Estados Unidos de América y luego en Francia y otros países, la ingestión de L-triptófano causó reacciones adversas en cuya fase inicial también predominaron la fiebre alta, la mialgia intensa e incapacitante (que es una característica constante) y la eosinofilia. En algunos casos estos síntomas y signos se asociaron con tos, erupción cutánea y artralgia. Ese sín-

drome también puede observarse en la fiebre inducida por medicamentos.

En la práctica, se debe buscar el origen medicamentoso o tóxico en todos los casos de fiebre, mialgia e hipereosinofilia. Los ejemplos del aceite adulterado y del L-triptófano subrayan la necesidad de hacer una meticulosa indagación con fines diagnósticos.

### **Reacciones esofágicas al alendronato sódico (Fasamax<sup>®</sup>) (Reino Unido)**

Es posible prevenir reacciones adversas graves al alendronato sódico y sumamente importante seguir las recomendaciones sobre su dosificación. Este medicamento (Fosamax<sup>®</sup>) es un difosfonato empleado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Entre septiembre de 1995 y marzo de 1996 se recibieron 116 informes espontáneos de 197 reacciones adversas. De ellas, 10 afectaron al esófago: reflujo esofágico (4), esofagitis (4) y ulceración esofágica (2). En el Reino Unido se han tratado con este medicamento unos 9 000 pacientes.

Se estima que en todo el mundo 445 000 pacientes han recibido alendronato sódico y se han notificado 211 reacciones esofágicas, de las cuales 36 fueron graves. Los estudios precomercialización indicaron que hubo reacciones esofágicas en 1,5% de los pacientes. Sin embargo, algunas reacciones ocurridas después de la comercialización han sido más graves que las reconocidas antes. En cerca de la mitad de los casos notificados de los que se había obtenido información pertinente, el alendronato sódico no se había tomado tal como se prescribió.

Para minimizar el riesgo de reacciones esofágicas, el alendronato sódico debe tomarse acompañado de un vaso lleno de agua (no menos de 200 mL ó 7 onzas líquidas) inmediatamente después de levantarse por la mañana. Además, los pacientes no deben acostarse al menos durante los 30 minutos posteriores a la toma de las tabletas y hasta que hayan ingerido su primera comida del día. Por último, se debe indicar específicamente a los pacientes

que no tomen las tabletas al acostarse ni antes de levantarse por la mañana.

El alendronato sódico no ha de recetarse a pacientes con anomalías del esófago (por ejemplo, estenosis o acalasia) ni con otros factores que retrasan el vaciamiento esofágico. Debe usarse con precaución en pacientes con problemas de las vías gastrointestinales superiores (por ejemplo, disfagia, enfermedad esofágica, gastritis, duodenitis y úlcera péptica).

La frecuencia de las reacciones adversas del aparato digestivo alto parece ser mayor cuando el alendronato sódico se administra junto con antiinflamatorios no esteroideos y aspirina.

### Reacciones adversas de la amiodarona (Reino Unido)

El Comité de Inocuidad de los Medicamentos ha revisado los informes de reacciones medicamentosas adversas asociadas con el uso del antiarrítmico amiodarona desde su introducción en el mercado en 1980.

La amiodarona se ha autorizado para uso oral e intravenoso y es efectiva para tratar las arritmias supraventriculares y ventriculares. Se debe comenzar a administrar solamente bajo supervisión hospitalaria o de un especialista, para tratar trastornos graves del ritmo que no responden a otro tratamiento o cuando no se pueda usar otro fármaco. Aunque la amiodarona es un medicamento efectivo, se conocen varios tipos de reacciones adversas graves. En el cuadro 1 se enumeran los principales órganos afectados.

El Comité recibió 1 383 informes en los cuales se describieron 2 084 reacciones (65 mortales) a la amiodarona oral y 117 (4 mortales) a la amiodarona intravenosa.

### Reacciones psiquiátricas adversas a la mefloquina (Países Bajos)

Desde 1992, el Departamento de Farmacovigilancia ha recibido 132 informes de efectos neuropsiquiátricos asociados con la administración del

**CUADRO 1. Morbimortalidad asociada con las reacciones adversas a la amiodarona**

Órgano afectado	Número de informes	Número de muertes
Pulmón	125	27
Hígado	78	17
Sistema nervioso periférico	84	
Ojo	101	
Tiroides	185	4
Piel	35	
Total	608	48

antimalárico mefloquina (Lariam®: Roche). Las reacciones notificadas con más frecuencia fueron ansiedad (50), depresión (40), agitación (31), pesadillas (20), insomnio (15) y deterioro de la capacidad de concentración (12). Tres personas que recibieron el medicamento intentaron suicidarse y hubo que repatriar a seis. En más de 80% de los casos los síntomas aparecieron en las 3 primeras semanas que siguieron al inicio del tratamiento.

La Inspección de Salud Pública aconseja iniciar la profilaxis con mefloquina 3 semanas antes de viajar a una zona donde la malaria sea endémica, para poder identificar cualquier reacción adversa y, de ser necesario, emplear otro fármaco antimalárico. Otra ventaja que ofrece este esquema es la posibilidad de lograr concentraciones sanguíneas suficientemente altas y a tiempo para conferir protección contra la malaria.

### USO RACIONAL

#### Complicaciones hemorrágicas de la heparina (Alemania)

Como parte de su revisión de los productos comercializados, el Instituto Federal de Medicamentos y Dispositivos Médicos ha pedido a los fabricantes de los medicamentos que contengan heparina que suministren información sobre las complicaciones hemorrágicas en pacientes expuestos a anestesia cerca de la médula espinal o a los que se practicó una punción lumbar durante la profilaxis de la trombo- sis con heparina.

Se estima que esto es importante porque existe mayor riesgo de complicaciones neurológicas graves, incluso paraplejía, cuando no se detecta a tiempo la compresión medular que produce la hemorragia en el lugar de la intervención quirúrgica.

#### Declaración sobre anticonceptivos orales que contienen desogestrel o gestodeno (Comisión Europea)

Después de una reunión celebrada del 16 al 18 de abril de 1996 como seguimiento de los debates mantenidos el 17 de octubre de 1995 sobre los riesgos tromboembólicos asociados con los anticonceptivos orales combinados que contienen desogestrel o gestodeno, el Comité de Productos Medicinales de Marca Registrada expidió la siguiente declaración sobre su postura al respecto.

La tromboembolia venosa constituye un riesgo grave pero raro del uso de anticonceptivos orales. Por ser muy poco frecuente, el estudio de esta complicación es difícil y las estimaciones de su incidencia no son precisas.

Todos los estudios presentados hasta la fecha al Comité indican que el riesgo de tromboembolia venosa es mayor en usuarias de anticonceptivos orales que contienen desogestrel o gestodeno que en las que toman los que contienen levonorgestrel. Hasta ahora no se puede evaluar con rigor la influencia que ciertos sesgos y factores de confusión puedan tener en esa diferencia.

Los datos de estudios de los factores hemostáticos indican que existen diferencias entre los anticonceptivos ora-

les que contienen levonorgestrel (denominados de segunda generación) y los que contienen desogestrel o gestodeno (llamados de tercera generación), aunque aun no se conoce su importancia clínica.

Todavía no se han realizado los análisis combinados del infarto agudo del miocardio solicitados y los datos disponibles actualmente no permiten concluir que, en ese sentido, los anticonceptivos orales que contienen desogestrel o gestodeno ofrecen alguna ventaja frente a los fabricados con levonorgestrel.

Desde el punto de vista de la salud pública no se ha comprobado que otros beneficios o riesgos importantes (por ejemplo, fiabilidad del efecto anticonceptivo) de los anticonceptivos orales que contienen desogestrel o gestodeno sean diferentes. Sin embargo, puede mejorar la calidad de vida de la persona.

Algunos factores distintos de la "generación" a la que pertenece la píldora usada, tales como herencia e inmovilización, también desempeñan un papel importante en la manifestación de accidentes tromboembólicos venosos.

Para evaluar más detenidamente hasta qué punto han influido sesgos y factores de confusión en la diferencia de riesgo de accidentes tromboembólicos venosos en usuarias de anticonceptivos orales que contienen desogestrel y gestodeno y de los fabricados con levonorgestrel, respectivamente, y aclarar si hay diferencias en las tasas de infarto del miocardio, el Comité solicitará un análisis más detallado de los datos presentados y seguirá con cuidado los estudios en curso.

El Comité concluyó que el mensaje enviado antes a los médicos y usuarias es todavía válido y, además, recordó a los médicos lo siguiente:

- Se debe considerar seriamente la posibilidad de suspender la administración de anticonceptivos orales en situaciones asociadas con mayor riesgo de tromboembolismo venoso, como la inmovilización, el traumatismo grave y la cirugía mayor.

- Debido a la vaga sintomatología de muchas tromboembolias venosas, es preciso considerar la suspensión de la administración de los anticonceptivos orales en presuntos casos de trombosis en pacientes que toman anticonceptivos orales, mientras se realizan pruebas diagnósticas.
- En casos de diagnóstico incierto de tromboembolia venosa, se deben considerar otras estrategias anticonceptivas con la paciente, ya que la tromboembolia puede representar la primera señal de trombofilia asociada con el uso de anticonceptivos orales.

### **Zipeprol: un antitusígeno de abuso (España)**

El zipeprol (RESPIREX®) es un antitusígeno de síntesis derivado de la piperazina, comercializado desde hace más de 20 años y considerado hasta la fecha como medicamento antitusígeno de acción central y periférica no opiáceo y menos tóxico que la codeína.

El zipeprol es comercializado como antitusígeno en otros países como Argentina, Chile, Francia, Italia y Suiza. En Brasil existían en 1990 cuatro especialidades farmacéuticas con zipeprol, pero se retiraron cuando en ese año fallecieron tres niños por sobredosis.

Desde 1993, se ha obtenido información sobre el uso indebido de este medicamento en distintos países sudamericanos y se ha trasladado el caso a la OMS. En 1995, la Comisión de Estupefacientes de las Naciones Unidas tomó la decisión de incluirlo en las listas del anexo I del Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas, aprobado en Viena el 21 de febrero de 1971.

Recientemente, se ha publicado el orden ministerial de 27 de diciembre de 1995 por el cual el zipeprol se incluye en la lista II del anexo I del Real Decreto 2829/1977 del 6 de octubre, que regula las sustancias y preparados psicotrópicos. Así, desde el 31 de enero de 1996, las especialidades farmacéuticas con zipeprol se consideran en España preparados psicotrópicos. De esta forma, queda incluido junto con

los derivados anfetamínicos y el metilfenidato, la metacualona y los tetrahidrocannabinoides. Será imprescindible la receta médica para su dispensación.

### **Enmienda de la información sobre Halcion® y Xanax® (Estados Unidos de América)**

Pharmacia y Upjohn han enviado una circular a los médicos en la que se actualiza la información de las recetas de Halcion® y Xanax®. Actualmente, está contraindicado administrar el primero junto con ketoconazol, itraconazol y nefaxodona, y el segundo, con ketoconazol e itraconazol. El fabricante recomienda tener cautela cuando estos productos se receten con otros medicamentos.

### **Advertencia de la FDA a los consumidores sobre el uso de crema de belleza (Estados Unidos de América)**

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) ha advertido a los consumidores que no deben comprar ni usar una crema facial mexicana llamada "Crema de Belleza - Manning", porque contiene mercurio y puede poner en riesgo la salud. Cualquier persona que use el producto debe dejar de hacerlo inmediatamente, comunicarse con la autoridad de salud local y ver al médico para someterse a un examen médico.

La crema es fabricada en México por los Laboratorios Vide Natural SA de CV, Tampico, Tamaulipas. En la etiqueta del producto se afirma que la crema reduce el aceite facial y que quita barros y espinillas. Asimismo, se indica que contiene el ingrediente calomel, que es cloruro mercurioso (una sal de mercurio). Se ha determinado que las muestras del producto contienen de 6 a 10% de mercurio por peso.

La exposición crónica a las sales de mercurio puede causar varios síntomas y reacciones adversas, incluidos nerviosismo, irritabilidad, temblores, debilidad, fatiga, pérdida de memoria,

cambios de la audición, de la vista y el gusto, náusea, vómito, diarrea, lesiones renales y la muerte de la persona.

## DECISIONES DIVERSAS

### Talidomida en el tratamiento del sida (Estados Unidos de América)

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) ha hecho una declaración sobre el uso de la talidomida como nuevo medicamento de investigación para el posible tratamiento de varios trastornos relacionados con la infección por el VIH y el sida.

La talidomida se vendió en los años cincuenta y sesenta como tranquilizante y llegó a conocerse por causar graves malformaciones fetales cuando las mujeres embarazadas la tomaban para reducir las náuseas.

En la actualidad se realiza uno de los estudios relacionados con el VIH y el sida, para determinar si la talidomida puede emplearse para tratar las aftas. La FDA también ha facilitado el acceso a la talidomida de los pacientes de sida con aftas que no reúnen los requisitos para inscribirse en este ensayo clínico, a través de sus médicos de cabecera. Estas solicitudes de uso cuidadosamente vigilado de nuevos medicamentos de investigación en pacientes individuales están disponibles porque los datos preliminares indican que el medicamento puede ser efectivo para tratar las aftas.

Para los pacientes que padecen caquexia como consecuencia de la infección por VIH, hay dos ensayos con talidomida. En un estudio, que consiste en un ensayo aleatorio y controlado con placebo, los participantes que reciben el placebo pasan a ser tratados con talidomida después de 8 semanas si su estado no mejora. Los pacientes que no reúnen los requisitos para participar en este ensayo clínico pueden inscribirse en un estudio sobre el uso compasivo que acaba de iniciar Celgene, el fabricante de la talidomida, en el cual a los participantes se les administra una de las dos dosis posibles del medicamento.

En otro estudio se investiga el uso de talidomida como tratamiento para infecciones micobacterianas como la tuberculosis y la enfermedad causada por *M. avium* (CMA) en personas infectadas por el VIH. Esta investigación, realizada en la Universidad Rockefeller en Nueva York, es de carácter piloto.

En otro ensayo con 36 participantes se estudiará el efecto de la talidomida en pacientes de sida cuando se toma a diario, a fin de determinar la inocuidad, actividad antivírica y tolerabilidad de la talidomida en personas infectadas por el VIH.

### Colorantes aditivos (Estados Unidos de América)

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) ha propuesto una regla para elaborar la lista permanente de ciertos aditivos colorantes como productos de uso apropiado en alimentos, medicamentos y cosméticos. Dicho organismo propone que se permita usar más de un color en la preparación de un colorante, modificar la nomenclatura de los colorantes y simplificar el procedimiento de certificación de los lotes de colorantes. Como parte de esta medida, la FDA propone que se enmiende su reglamento para exigir la preparación de lotes certificados de colorantes de un solo color; proporcionar una nomenclatura simplificada para declarar los aditivos colorantes en los productos cosméticos; exigir la declaración de los productos Amarillo No. 5 y No. 6 y del FD&C en todos los productos alimentarios y en algunos medicamentos que contienen colorantes de esos colores solos, y terminar la lista de ciertos componentes de colorantes para uso en medicamentos y cosméticos, así como la sales de calcio como componentes de los colorantes para uso alimentario.

Con la regla propuesta la FDA pretende dar por terminada la lista provisional de aditivos colorantes establecida en virtud de las disposiciones de las Enmiendas de los Aditivos Colorantes de 1960, y establecer reglamen-

tos que prescriban las condiciones en que se pueden preparar, rotular y usar colorantes inocuamente en los alimentos, medicamentos y cosméticos.

### Nuevos reglamentos de prescripción y dispensación (Finlandia)

El Ministerio de Bienestar Social y Salud de Finlandia ha promulgado un reglamento revisado que los médicos y dentistas deben seguir al recetar medicamentos, con efecto retroactivo al 1 de marzo de 1996. Ahora el reglamento permite dar recetas de forma electrónica, siempre y cuando se puedan identificar el prescriptor y el receptor sin ambigüedad. Otras órdenes más detalladas relativas al formato de la receta electrónica se omitieron a propósito de las normas para evitar introducir elementos que puedan ser inflexibles a medida que se desarrolla más la tecnología de información.

Aunque se puede seguir usando la marca registrada de un medicamento, tal vez en el futuro se expida una receta de su ingrediente activo, es decir, un producto genérico. En este último caso, la farmacia dispensará el producto más barato o uno de precio similar.

### Fitomenadiona (vitamina K): recomendaciones para el recién nacido (Nueva Zelandia)

El Ministerio de Salud ha respaldado las recomendaciones del Comité del Feto y del Recién Nacido de la Sociedad de Pediatría de Nueva Zelandia sobre la administración intramuscular rutinaria de fitomenadiona (vitamina K) a los recién nacidos como profilaxis de la enfermedad hemorrágica.

El Comité evaluó datos sobre la posibilidad de un aumento de riesgo de cáncer asociado con la fitomenadiona intramuscular, y señaló que los datos recientes no confirman los resultados de estudios anteriores.

El Comité recomienda la profilaxis de todos los recién nacidos con vitamina K, administrada en inyección intramuscular de 1 mg en el momento de nacer. Si los padres no concuerdan

con que se administre una inyección intramuscular, se debe dar una formulación oral de 2 mg en el momento de nacer y repetir la dosis para lactantes a los 5 días y a las 6 semanas. Sin embargo, la administración oral no es apropiada para los lactantes en alto riesgo y puede ser una profilaxis inadecuada sobre todo por falta de cumplimiento. Los signos de carencia de fitomenadiona incluyen sangrado leve espontáneo en los 6 primeros meses de vida, y los médicos deben saber que puede ser causado por enfermedad hemorrágica.

Muchos casos de enfermedad hemorrágica tardía ocurren cuando hay disfunción hepática. Es preciso investigar la ictericia prolongada en el recién nacido. En caso de que el niño tenga hiperbilirrubinemia conjugada, se debe considerar la posibilidad de continuar la profilaxis con fitomenadiona.

### **Declaración de la FDA sobre el aspartamo (Estados Unidos de América)**

En un artículo publicado recientemente en una revista médica se formula como interrogante si cualquier aumento de la incidencia de tumores cerebrales en los Estados Unidos de América guarda relación con la venta de aspartamo, un edulcorante artificial, después de que la Administración de Alimentos y Medicamentos de este país (FDA) autorizó su venta en 1981.

El análisis de la base de datos públicos del Instituto Nacional del Cáncer —el Programa SEER— sobre la incidencia de cáncer en los Estados Unidos no respalda la existencia de una asociación entre el uso de aspartamo y la mayor incidencia de tumores cerebrales. Los datos del Programa SEER muestran que la incidencia general de cáncer cerebral y del sistema nervioso central comenzó a aumentar en 1973 y siguió haciéndolo hasta 1985 en los Estados Unidos. Desde el último año citado, la tendencia de esos tipos de cáncer se ha estabilizado y en los últimos 2 años registrados (de 1991 a 1993) la incidencia se ha reducido un poco. La FDA respalda su decisión ori-

ginal de autorización, pero está lista a actuar si se le presentan pruebas científicas dignas de credibilidad.

### **Gentamicina caducada (Países Bajos)**

El 12 de abril de 1996 se impuso una multa de 3 000 florines holandeses (equivalentes a unos US\$ 2 000) a un hombre de negocios belga por almacenar y poner a la venta productos farmacéuticos sin registrar, que consistían en 4,2 millones de ampollas de gentamicina cuya fecha había caducado unos 4 años antes. Estas ampollas se habían puesto a la venta por un valor de 7 a 17 millones de florines. Las existencias se destruyeron.

El producto había sido fabricado en la India y había llegado a los Países Bajos a través de Bélgica después de pasar por muchas manos y haberse ofrecido para la venta a muchas instituciones, incluso organizaciones de asistencia humanitaria de América del Sur y del Norte, África y Europa Oriental.

La Inspección de Medicamentos de los Países Bajos estima que esta acción legal es importante por haber prevenido un peligro potencialmente grave para la salud pública, es decir, que los pacientes usen productos sin autorización y, por tanto, no fiscalizados. La esterilidad del producto no pudo garantizarse. La gentamicina mal usada puede causar efectos adversos graves (como sordera y disfunción renal).

Este caso también demuestra que, por medio de la debida acción legal, los organismos de reglamentación farmacéutica pueden frenar las actividades ilícitas relacionadas con productos farmacéuticos e incluso el comercio de productos falsificados.

### **Nuevo tratamiento para el cáncer cerebral (Estados Unidos de América)**

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) ha autorizado la

venta de Gliadel<sup>®</sup>, una lámina impregnada de carmustina, un medicamento anticanceroso, para utilizarlo como implante después de la extirpación quirúrgica de un glioblastoma multiforme recurrente, un tumor cerebral agresivo. Las láminas de gliadel, que se implantan en el cerebro, constituyen una nueva forma de tratamiento local de un tumor con menor exposición del resto del cuerpo.

### **Nuevo medicamento para tratar el cáncer de próstata (Estados Unidos de América)**

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) ha autorizado un nuevo uso de Novantrone<sup>®</sup> (inyección de mitoxantrona) como quimioterapia para el dolor causado por el cáncer de próstata avanzado que ha progresado a pesar del tratamiento hormonal. Novantrone<sup>®</sup> fue autorizado en los 6 meses siguientes a su presentación como quimioterápico inicial para pacientes con cáncer de próstata avanzado que se ha propagado a los huesos.

El cáncer de próstata avanzado suele ir acompañado de intenso dolor a medida que las células cancerosas se multiplican e invaden los huesos. Se ha demostrado que la administración de Novantrone<sup>®</sup> junto con esteroides alivia el dolor de los huesos y estabiliza o reduce la dependencia de analgésicos.

### **Nuevos medicamentos para tratar el cáncer colorrectal avanzado (Estados Unidos de América)**

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) ha autorizado el uso de Camptosar<sup>®</sup> (irinotecán), el segundo de una nueva clase de medicamentos antitumorales prometedores para tratar el cáncer colorrectal metastásico. El nuevo medicamento está indicado en pacientes con cáncer recurrente o progresivo después de recibir quimioterapia estándar con fluorouracilo (5-FU).

El tratamiento primario de ese cáncer es la cirugía con o sin quimioterapia o radioterapia coadyuvantes. Sin embargo, la enfermedad recidiva en 50% de esos pacientes y en 50% de los que tienen metástasis en el momento del diagnóstico inicial. El 5-FU, con o sin leucovorina, compuesto relacionado con el ácido fólico, se considera quimioterápico de primera elección en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Las opciones terapéuticas para los pacientes cuya enfermedad no responde al tratamiento de primera elección son muy limitadas.

### Un producto de diagnóstico por imagen del cáncer de pulmón (Estados Unidos de América)

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) ha autorizado el empleo de un nuevo producto de diagnóstico por imagen que permite conocer la extensión de la enfermedad en pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP). Como este producto permite detectar tumores en diferentes partes del cuerpo al mismo tiempo, puede ayudar a los médicos a asesorar a ciertos pacientes que presentan formas avanzadas de la enfermedad sobre las posibilidades terapéuticas sin exigir más pruebas diagnósticas.

El nuevo producto, Nofetumomab<sup>®</sup>, es un fragmento de un anticuerpo monoclonal que, cuando se marca con el radioisótopo tecnecio, permite detectar una proteína que se encuentra en la superficie de la mayor parte de los car-

cinomas pulmonares de células pequeñas. El estuche del Nofetumomab<sup>®</sup> está autorizado para utilizarlo en pacientes a los que se ha diagnosticado este tipo de cáncer mediante una biopsia confirmada, pero que aún no han recibido tratamiento. El producto debe usarse solo una vez y no emplearse para descartar un presunto cáncer pulmonar o su propagación en pacientes sin CPCP confirmado. Tampoco debe usarse para evaluar la efectividad del tratamiento subsiguiente.

### REFERENCIAS

- Alerta de Farmacovigilancia*. Junta de Andalucía, España. No. 12. 1996.
- Australian Adverse Drug Reactions Bulletin*. Vol. 15, No. 3, agosto de 1996.
- American Society of Hospital Pharmacists Newsletter*. Vol. 29, No. 10, octubre de 1996.
- Current Problems in Pharmacovigilance*. Vol. 22, julio de 1996.
- Comunicación de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia. ANMAT. Argentina, noviembre de 1996.
- Comunicación de la Representación de la OPS/OMS en Paraguay del 1 de noviembre de 1996.
- Food and Drug Administration. *Talk Paper*. 17 de junio de 1996.
- Food and Drug Administration. *Talk Paper*. 20 de agosto de 1996.
- Food and Drug Administration. *Talk Paper*. 22 de junio de 1996.
- Food and Drug Administration. *Talk Paper*. 24 de septiembre de 1996.
- Food and Drug Administration. *Talk Paper*. 4 de octubre de 1996.
- Food and Drug Administration. *Talk Paper*. 9 de octubre de 1996.

- Food and Drug Administration. *Talk Paper*. 13 de noviembre de 1996.
- Food and Drug Administration. *Talk Paper*. 18 de noviembre de 1996.
- Food and Drug Administration Press Office. *Statement*. Julio de 1996.
- Prescrire International*. Vol. 5, No. 25, octubre de 1996.
- WHO Drug Information*. Vol. 10, No. 2, 1996.
- WHO DRS Information Exchange Service. *Alert*. 18 de octubre de 1996.
- WHO Pharmaceuticals Newsletter*. Nos. 5 y 6, mayo y junio de 1996.
- WHO Pharmaceuticals Newsletter*. No. 7, julio de 1996.
- WHO Pharmaceuticals Newsletter*. No. 8, agosto de 1996.

---

**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 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 limitar el uso irracional de medicamentos y fomentar su uso racional en la Región de las Américas. La sección está a cargo del Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología para la Salud (HSE) de la OPS y se publica en la *Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health* 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.