

cerebrales en pacientes tratados simultáneamente con ribavirina e interferón  $\alpha$ -2b, que el riesgo de hemorragia cerebral es elevado en pacientes con hipertensión y diabetes, y que esos medicamentos deben administrarse con cuidado a pacientes con antecedentes personales o familiares de hipertensión y diabetes, y a pacientes con alteración de la tolerancia a la glucosa. También se harán enmiendas similares al prospecto del interferón  $\alpha$ -2b (Intron A).

### **Etanercepto e infliximab: Posible relación con trastornos linfoproliferativos (Estados Unidos)**

Una reseña de varios informes de MedWatch hecha por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y el Instituto Nacional del Cáncer, ambos de los Estados Unidos de América, indica que etanercept e infliximab pueden estar asociados con trastornos linfoproliferativos. Entre noviembre de 2001 y septiembre de 2002, el sistema de notificación de reacciones adversas recibió informes de 68 casos de linfomas “posible o probablemente” asociados con estos dos medicamentos. Entre mayo de 1999 y 2000 se recibieron 26 informes, 18 de ellos vinculados con la administración de etanercepto, y se diagnosticó linfoma al cabo de una mediana de 8 semanas de haber iniciado el tratamiento. Según los investigadores, en este momento no es posible llegar a conclusiones definitivas. Sin embargo, la gran similitud del período de latencia con el observado en casos de linfoma que se manifiestan con el tratamiento inmunodepresor en pacientes sometidos a trasplante de órganos es otro factor que permite atribuir la causa a esos productos. Los investigadores observaron también que dos pacientes, uno tratado con etanercepto y otro con infliximab, presentaron regresión del linfoma al discontinuar el tratamiento. Se aconseja observar a los pacientes para determinar si hay “remisión espontánea” después de suspender el medicamento, para determinar la posibilidad de evitar la

quimioterapia citotóxica siempre que el estado clínico de los pacientes lo permita.

## **USO RACIONAL**

### **El uso de fibrinolíticos en pacientes diabéticos (Unión Europea)**

Los agentes fibrinolíticos intravenosos<sup>1</sup> están indicados para el tratamiento del infarto agudo del miocardio. Los pacientes con diabetes mellitus están expuestos a un mayor riesgo de esa clase de infarto —con la morbilidad y mortalidad subsiguientes— por lo que obviamente pueden beneficiarse del tratamiento fibrinolítico. No obstante, todos los tratamientos fibrinolíticos intravenosos autorizados actualmente en la Unión Europea van acompañados de una contraindicación o advertencia sobre el uso en pacientes con retinopatía hemorrágica diabética. Teniendo en cuenta que para proporcionar el máximo beneficio, el tratamiento fibrinolítico debe administrarse lo más pronto posible después del diagnóstico de infarto agudo del miocardio, a menudo es imposible tener una historia clínica completa o practicar un examen médico detallado, incluso una oftalmoscopia.

La razón médica para la contraindicación en esos pacientes se basó en el riesgo teóricamente mayor de hemorragia retiniana debido a retinopatía diabética proliferativa y no en hallazgos de estudios clínicos o de farmacovigilancia. En ese sentido, el Comité de Productos Medicinales Patentados de la Unión Europea realizó hace poco una amplia reseña de los datos publicados y de las bases de datos sobre farmacovigilancia y descubrió que es muy reducido el número de informes espontáneos y de estudios clínicos de hemorragia retiniana después de la administración intravenosa de agentes fibrinolíticos para el tratamiento del infarto agudo del miocardio. Por otra parte, hay pruebas fehacientes de re-

ducción de la morbilidad y mortalidad por cardiopatía y de la mortalidad total después del uso de fibrinolíticos en pacientes con infarto agudo del miocardio.

A partir de la totalidad de los datos a su disposición, el Comité llegó a la conclusión de que el riesgo de hemorragia intraocular es superado por la mayor posibilidad de supervivencia y la reducción de la morbilidad por cardiopatía para el paciente diabético que recibe pronto un tratamiento fibrinolítico. El Comité también observó que en las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología, publicadas en septiembre de 2002, y en las Directivas de Cardiología de los Estados Unidos se recalca que la diabetes y, en particular, la retinopatía diabética, no constituyen una contraindicación para administrar el tratamiento fibrinolítico.

Por ende, es importante proporcionar orientación clara e inequívoca al personal médico y paramédico con respecto al uso del tratamiento fibrinolítico intravenoso en este entorno clínico.

Dentro del marco del tratamiento del infarto agudo del miocardio, el Comité recomienda que se suspendan las contraindicaciones y advertencias sobre el uso de fibrinolíticos intravenosos en pacientes diabéticos o con retinopatía diabética.

### **La FDA exige rotulación que alerte sobre la resistencia a los antibióticos**

La FDA anunció recientemente la publicación en el *Federal Register* de una decisión final que delinea el nuevo reglamento de rotulación destinado a reducir la proliferación de cepas bacterianas farmacorresistentes. Dicha regla tiene por fin disminuir la prescripción inapropiada de antibióticos a niños y adultos para padecimientos comunes, como infecciones del oído y tos crónica.

A menudo se recetan antibióticos a los niños pequeños con síntomas de dolor o presión en el oído, acompañados de fiebre leve a veces, aun cuando la causa de los síntomas sea viral y no bacteriana. El peligro de recetar antibióticos a los niños con infecciones vi-

<sup>1</sup> Los fibrinolíticos intravenosos actualmente autorizados para la venta en la Unión Europea comprenden tenecteplasa, reteplasa, alteplasa, anistreplasa, estreptocinasa y urocinasa.

rales está en la posibilidad de acelerar la proliferación de cepas bacterianas resistentes a esos antibióticos. Además, esos niños pueden transmitir bacterias farmacorresistentes a otros, con lo que se complicaría aun más el tratamiento de sus enfermedades.

El uso de antibióticos en adultos de mayor edad para tratar la tos crónica cuando el esputo se espesa es un ejemplo frecuente de la receta excesiva de antibióticos. Ese espesamiento es con frecuencia debido a infecciones virales, no a infecciones bacterianas, como bronquitis. Muchos de esos pacientes mejorarían sin tratamiento antibiótico.

Muchas especies bacterianas —incluso las causantes de neumonía y de otras infecciones respiratorias, meningitis e infecciones de transmisión sexual— son cada vez más resistentes a los antibacterianos empleados para tratarlas. Varias especies de bacterias han producido cepas resistentes a todos los antibióticos de uso autorizado.

Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos de América, la mitad de los 100 millones de recetas anuales expedidas por los médicos en los consultorios de ese país son innecesarias, porque se emplean para el tratamiento del resfriado común y de otras infecciones virales contra las cuales los antibióticos carecen de actividad. El uso innecesario de antibióticos en los hospitales también es un problema frecuente, según se informa.

### **El Departamento de Salud y Servicios Sociales de los EUA escoge medicamentos para pruebas en pediatría**

El Secretario de Salud y Servicios Sociales, Tommy G. Thompson, anunció en enero pasado que 12 medicamentos de uso frecuente deben someterse a pruebas para su uso en niños. Afirmó que las pruebas en cuestión, costeadas con apoyo gubernamental, comenzarán en el presente año y que se dispondrá de un monto de hasta US\$ 25 millones para su realización durante el año 2003. Para su continua-

ción se han incluido hasta US\$ 50 millones más en el anteproyecto de presupuesto del país para el año 2004. También se proporcionarán otros US\$ 18 millones para su revisión por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EUA.

Las pruebas son parte de las disposiciones de la Ley sobre Mejores Productos Farmacéuticos para los Niños, aprobada en ese país el año pasado. Esta ley dispone que los organismos de la Secretaría de Salud y Servicios Sociales patrocinen la realización de pruebas sobre el uso pediátrico de ciertos medicamentos de venta autorizada que nunca han sido sometidos a pruebas específicas para determinar sus efectos en los niños. La lista publicada contiene 12 medicamentos cuyo uso pediátrico debe ser evaluado con la mayor prioridad.

Los niños suelen reaccionar a los medicamentos de una forma diferente de la observada en los adultos. Según el Secretario Thompson, estos medicamentos se autorizaron para la venta hace mucho tiempo y a menudo se recetan a los niños, aunque solo han sido probados en adultos. Ahora se deberán realizar pruebas para entender claramente sus efectos en los niños.

Esta lista de medicamentos publicada fue preparada por el Instituto Nacional para la Salud Infantil y el Desarrollo Humano (NICHD, por sus siglas en inglés), que forma parte de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) del Departamento de Salud y Servicios Sociales, en consulta con la FDA e investigadores especialistas en pediatría. La lista se actualizará cada año.

Una vez que se haya autorizado un medicamento para un uso particular, los médicos pueden recetarlos para otros usos, según lo estimen necesario. Los 12 medicamentos de la lista se recetan actualmente a los niños, pero su seguridad y eficacia han sido establecidas solo en adultos.

- Azitromicina. Antibiótico empleado para tratar diversos tipos de infección bacteriana.
- Baclofeno. Relajante muscular empleado para aliviar los espasmos, calambres y rigidez de los músculos

causados por ciertos trastornos, como esclerosis múltiple, o lesiones de la columna vertebral.

- Bumetanida. Agente empleado para reducir la inflamación y la retención de líquido causadas por varios padecimientos, incluso enfermedades del corazón o del hígado. También se usa para tratar la hipertensión. Hace que los riñones eliminen por la orina el agua y la sal que el cuerpo no necesita.
- Dobutamina. Estimulante cardíaco.
- Dopamina. Producto empleado para tratar la enfermedad de Parkinson y la esquizofrenia.
- Furosemida. Agente empleado para tratar la inflamación y la retención de líquidos.
- Heparina. Reduce la capacidad de coagulación de la sangre y ayuda a prevenir la formación de coágulos en los vasos sanguíneos.
- Litio. Tratamiento del trastorno bipolar (alteraciones extremas del estado de ánimo que van desde depresión o ira hasta exaltación).
- Lorazepam. Tratamiento de la ansiedad.
- Rifampicina. Empleado junto con otros medicamentos para tratar la tuberculosis y a los portadores de bacterias causantes de meningitis.
- Nitroprusiato de sodio. Tratamiento de la hipertensión arterial.
- Espironolactona. Tratamiento de la hipertensión arterial.

Cada medicamento se someterá a pruebas por alrededor de dos años, seguido de evaluación de los resultados correspondientes por la FDA. El NICHD supervisará la realización de las pruebas en estrecha consulta con otros institutos de los NIH y la FDA.

Estos medicamentos ya no están bajo patente y, por ende, no son de propiedad de ninguna compañía farmacéutica. Por esa razón, en la ley citada se determinó que el gobierno patrocinaría esos estudios para el uso pediátrico de dichos productos.

Al mismo tiempo, el Departamento de Salud y Servicios Sociales ha tomado otras medidas para evaluar el uso de nuevos medicamentos en niños. En diciembre de 2002, el Secretario

Thompson anunció que el gobierno buscará la promulgación de nuevas leyes para establecer claramente la autoridad que tiene la FDA para exigir a los fabricantes de productos farmacéuticos la realización de estudios clínicos apropiados para el uso pediátrico de nuevos medicamentos y sustancias biológicas. Afirmó que se buscaría la concesión de autoridad legislativa, por ser una medida más rápida y decisiva que las apelaciones por medio del sistema judicial. La FDA ya ha reafirmado su derecho a exigir esas pruebas, pero el Tribunal de Distrito de los Estados Unidos con jurisdicción en el Distrito de Columbia falló en contra de ese organismo en octubre pasado.

## DECISIONES DIVERSAS

### **La FDA propone normas de rotulación y fabricación para todos los suplementos alimentarios (Estados Unidos)**

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos de América ha tomado medidas que permitirán a los consumidores comprar suplementos alimentarios rotulados con exactitud y sin adulterar, para lo que ha propuesto un nuevo reglamento que exigirá la observancia de las buenas prácticas de fabricación vigentes en el proceso de elaboración, envase y almacenamiento. La reglamentación propuesta establecería, por primera vez, normas para garantizar que los suplementos e ingredientes alimentarios no estén adulterados con contaminantes ni impurezas y se rotulen con exactitud para indicar el principio activo y otros ingredientes del producto.

La reglamentación propuesta comprende los requisitos para el diseño y construcción de las instalaciones, el establecimiento de procedimientos de control de calidad y la realización de pruebas a los ingredientes y suplementos alimentarios fabricados. También incluye los requisitos para mantener los registros y atender las quejas de los consumidores relacionadas con las buenas prácticas de fabricación vigentes.

Los análisis de suplementos alimentarios realizados por un laboratorio del sector privado recientemente indican que un considerable número de los suplementos alimentarios analizados podrían no tener la cantidad de ingredientes que se esperaría encontrar según la información de su etiqueta.

Según la propuesta para la observancia de las buenas prácticas de fabricación vigentes, se exigiría a los fabricantes que evaluaran la identidad, pureza, calidad, potencia y composición de sus ingredientes y suplementos alimentarios.

Esta propuesta abarca toda clase de suplementos alimentarios. Sin embargo, para reducir posibles problemas en la producción de esos suplementos por pequeñas empresas, la FDA ha propuesto la introducción gradual de una reglamentación definitiva para las pequeñas empresas en un período de tres años. La propuesta comprende normas flexibles que puedan evolucionar con los adelantos científicos logrados en campos como la validación de pruebas de identidad, pureza, calidad, potencia y composición de los ingredientes alimentarios.

### **La FDA autoriza la venta de Prozac® de uso pediátrico para tratar la depresión y el trastorno obsesivo-compulsivo (Estados Unidos)**

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos de América ha autorizado nuevas formas de empleo del antidepresivo Prozac® (fluoxetina) para tratar la depresión (trastorno depresivo mayor) y el trastorno obsesivo-compulsivo en niños y adolescentes de 7 a 17 años. Esta es la primera autorización de uno de los tipos de antidepresivos más nuevos (inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina) para tratar la depresión en esa población.

La autorización del uso de Prozac para tratar a niños y adolescentes se basó en dos estudios clínicos controlados con placebo, realizados con pacientes ambulatorios con depresión, cuyo diagnóstico correspondió a los criterios de clasificación habituales

(según el Manual de Diagnóstico y Estadística de la Asociación de Psiquiatría de los Estados Unidos). Los síntomas de depresión comprenden abatimiento emocional generalizado, introversión y desasosiego que suele alterar el funcionamiento diario e incluye por lo menos cinco de los nueve síntomas siguientes: depresión del estado de ánimo, pérdida de interés en las actividades habituales, marcado cambio de peso y del apetito, insomnio o hipersomnio (sueño anormalmente excesivo), agitación psicomotora o retraso del desarrollo psicomotor, aumento de la fatiga, sentimientos de culpa o falta de autoestima, raciocinio lento o concentración deficiente, e intento o idea de suicidio.

Los estudios del tratamiento de la depresión mostraron que Prozac tuvo un efecto significativamente superior al placebo en la escala (modificada) de clasificación de la depresión en la infancia.

En niños de 7 a 13 años y en adolescentes de 13 a 18 años con trastorno obsesivo-compulsivo, los resultados con Prozac fueron también significativamente superiores que con el placebo, según la escala pediátrica de medición del trastorno obsesivo de Yale-Brown. Ese trastorno se caracteriza por ideas, pensamientos, impulsos o imágenes (obsesiones) recurrentes y persistentes que son repetitivos y determinados, y por patrones de comportamiento intencional (compulsiones) reconocidos por la persona, uno de sus padres o su tutor como excesivos o irrazonables.

Los efectos secundarios más frecuentes del uso de Prozac en los niños y adolescentes fueron similares a los experimentados por los adultos e incluyeron náuseas, cansancio, nerviosismo, mareo y dificultad para concentrarse. En un estudio clínico con niños y adolescentes de 8 a 17 años, después de 19 semanas de tratamiento con fluoxetina, los pacientes registraron, como promedio, cerca de 1,1 cm menos de estatura y alrededor de 1 kg menos de peso en comparación con sus homólogos tratados con placebo. Se desconoce la importancia clínica de esta observación en el crecimiento a largo plazo. Los Laboratorios Lilly han