

RETIROS DEL MERCADO	Iodixanol e iotrolán; nifedipina; ampicilina y cloxacilina; quinina; indinavir, ritonavir y saquinavir; dietilenglicol.
ENMIENDAS A LA ROTULACIÓN	Interferón alfa y beta, clorzoxazona.
REACCIONES ADVERSAS	Epinefrina concentrada, vacuna contra el sarampión y la rubéola, cumarina, ticlopidina, antimicrobianos con quinolona.
USO RACIONAL	Bromocriptina, cisaprida y antimicóticos con imidazol, sulfametoxazol/trimetoprima, paracetamol, mifepristona, errores de medicación con productos de venta libre, esmolol.
DECISIONES DIVERSAS	Tratamiento de la apoplejía.

RETIROS DEL MERCADO

Iodixanol e iotrolán: solicitud de datos y suspensión de la venta por reacciones de hipersensibilidad (Alemania)

El Instituto Federal de Medicamentos y Dispositivos Médicos ha solicitado al fabricante de iodixanol (Visipaque®, Schering) y iotrolán (Isovist® 280, Schering), medios de contraste no iónicos, que proporcione más información sobre las reacciones adversas a esos productos.

El Instituto señala que se han observado más reacciones de hipersensibilidad después de la administración de iodixanol o iotrolán, algunas de las cuales tardan varias horas en manifestarse. Las principales reacciones fueron eritema, prurito, hinchazón edematosa y urticaria. En algunos casos se observaron tumefacción de las vías respiratorias y broncoespasmos y, en casos raros, hipotensión. Las reacciones de hipersensibilidad retardadas no suelen ser tan graves como una reacción anafiláctica de tipo inmediato; sin

embargo, suponen un grave riesgo para los pacientes que puedan atravesar situaciones potencialmente mortales cuando no se encuentren bajo supervisión médica.

El fabricante ha suspendido provisionalmente la venta de iotrolán (Isovist® 280) en espera de la reevaluación de esos productos.

Nifedipina: restricción de las indicaciones y retiro del mercado de la formulación en cápsulas (Australia)

De común acuerdo con el Comité Australiano de Evaluación de Medicamentos, el fabricante ha retirado del mercado la formulación de nifedipina (Adalat®: Bayer Australia), bloqueador de los canales de calcio de acción breve, en cápsulas de 10 mg por haberse autorizado la venta de la formulación en tabletas.

Esta acción conjunta se basó en informes sobre efectos adversos graves relacionados con la liberación más rápida y el aumento de la concentra-

ción sanguínea máxima de la formulación en cápsulas, una posible confusión entre el uso de cápsulas y tabletas y la idea de que el perfil farmacocinético y farmacodinámico de la formulación en tabletas es más deseable. El fabricante también restringió las indicaciones de la nifedipina para la angina de pecho a la estable crónica y vasoespástica, y ahora las cápsulas de nifedipina están contraindicadas en los 8 días siguientes a un episodio agudo de infarto del miocardio.

En el intervalo transcurrido entre este acuerdo y su puesta en práctica, se han obtenido datos que crean preocupación por la inocuidad de los bloqueadores de los canales de calcio en general y de la nifedipina de liberación inmediata en particular. Por tanto, se estudia también la posibilidad de retirar del mercado la formulación restante en cápsulas (5 mg). Sin embargo, el Comité ha señalado que algunos médicos especialistas apoyan su uso para ciertas indicaciones no autorizadas, como para bajar rápidamente la tensión arterial en casos de preeclampsia e hipertensión pediátrica. El Comité

ha pospuesto 12 meses su decisión sobre la cápsula de 5 mg hasta que se puedan presentar y analizar los datos pertinentes.

Ampicilina y cloxacilina: retiro del mercado de combinaciones en dosis fijas (Malasia)

La Administración para el Control de los Medicamentos ha cancelado el registro de las combinaciones de ampicilina y cloxacilina en dosis fijas, por no cumplir los criterios para productos medicamentosos de esa índole establecidos por dicho organismo. Se dio a las compañías un año (hasta el 1 de junio de 1996) para retirar del mercado los productos señalados.

Quinina para prevenir la malaria: se propone prohibir su venta libre (Estados Unidos de América)

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) ha propuesto que se revoque la autorización de venta libre de los productos que contienen quinina para la prevención de la malaria. Esta propuesta se basa en los efectos de los productos que contienen quinina cuando se emplean para prevenir los calambres nocturnos de los músculos de las piernas, que llevaron a retirar la autorización de su venta libre para esa indicación. Se han recibido numerosos informes de reacciones adversas graves, especialmente trombocitopenia, leucocitosis e hipersensibilidad (erupción cutánea, fiebre, edema angioneurótico y anafilaxis generalizada), algunas de las cuales fueron mortales.

Otros efectos adversos relacionados con la quinina, incluso a dosis más bajas, incluyen tinnitus, náusea, vómito, alteraciones de la visión, déficit auditivo y anomalías cardiovasculares.

La quinina es un medicamento importante para el tratamiento de varias formas de malaria resistentes a los medicamentos; sin embargo, ya no es el fármaco preferido para el trata-

miento inicial de la mayor parte de los tipos de malaria. La malaria es en la actualidad una enfermedad rara en los Estados Unidos y exige un diagnóstico médico para su confirmación y para determinar el tratamiento de elección. Por tanto, se necesita continua vigilancia médica para determinar si el tratamiento seleccionado es efectivo. Además, hay aspectos graves y complicados de la propia enfermedad, así como riesgos potencialmente mortales asociados con la administración de quinina a las dosis empleadas para el tratamiento de la malaria. Por ello, la FDA ha llegado a la conclusión de que los pacientes no pueden autoadministrarse el tratamiento antimalárico con la debida inocuidad y efectividad. La quinina es el único medicamento antimalárico de venta libre. Los productos medicamentosos que contienen quinina y se venden con receta médica se revisarán por separado.

Servicio de Intercambio de Información. Aviso No. 51

Indinavir, ritonavir y saquinavir: inhibidores de la proteasa del VIH. Se notifican hematomas en pacientes hemofílicos (Francia)

La Agencia Francesa de Medicamentos ha recibido nueve informes de hematoma en pacientes hemofílicos con sida tratados con indinavir, ritonavir y saquinavir, inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Se notificaron dos casos asociados con indinavir (Crixivan®: MSD), uno de hematoma cutáneo y otro de hemartrosis de los tobillos. Se notificaron seis casos de hematoma espontáneo con ritonavir (Norvir®: Abbott) y uno de hematoma cutáneo espontáneo asociado con saquinavir (Invirase®: Roche).

El ritmo de infusión del factor VIII ha aumentado en todos los pacientes desde el comienzo del tratamiento con inhibidores de la proteasa.

Los inhibidores de la proteasa del VIH son una nueva clase de medica-

mentos recientemente autorizados en los Estados Unidos de América para el tratamiento de la infección por ese virus, que actúan en una etapa avanzada del ciclo vital del virus e interfieren en el desarrollo de viriones infecciosos. Los inhibidores de la proteasa reducen *in vitro* la infectividad de las células con infección crónica. Estas sustancias suelen usarse junto con análogos de nucleósidos, como zidovudina y zalcitabina. En Francia, se dispensa ritonavir para uso humanitario en espera de que se conceda una autorización de venta en Europa.

Intoxicación pediátrica con dietilenglicol al tomar jarabe de paracetamol contaminado (Haití). Aviso No. 50

Una vez más, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha notificado un grave incidente de intoxicación con dietilenglicol.

El Ministerio de Salud de Haití se encuentra investigando 68 casos de insuficiencia renal que causaron la muerte de por lo menos 30 niños, al parecer, por tomar jarabe de paracetamol fabricado por una compañía farmacéutica local, que empleó dietilenglicol como disolvente en lugar de propilenglicol, y lo vendió con los nombres de "Afebril" y "Valodon".

El Centro Nacional de Salud Ambiental de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos de América (CDC) recomienda que cualquier formulación destinada al consumo por vía oral, que pueda contener o se presume que contiene dietilenglicol, debe retirarse de inmediato de cualquier medio posible de consumo humano y guardarse para análisis futuro.

Buena parte de los informes provienen de Puerto Príncipe, pero también se han descubierto casos en otras siete regiones. Los pacientes afectados tienen de 1 mes a 13 años de edad. Las muestras de tejido renal de cuatro de los niños fallecidos se examinaron en la Universidad Johns Hopkins, que atribuyó las defunciones a intoxicación.

Según los resultados suministrados por los padres de dos niños, el análisis realizado en los CDC mostró que el medicamento contenía dietilenglicol.

El Ministerio de Salud de Haití continúa su investigación de la compañía farmacéutica local y ha hecho anuncios por radio para pedir al público que suspenda el uso de todos los productos vendidos como jarabe de paracetamol. También se encuentra investigando otros medicamentos anti-piréticos a fin de determinar si hay otros productos contaminados con dietilenglicol.

Se llama la atención del lector sobre los avisos previos acerca del dietilenglicol (No. 13 del 26 de septiembre de 1990 y No. 31 del 22 de diciembre de 1992) y se reitera la importancia de cumplir con las siguientes medidas:

- Es preciso analizar los informes de inspección de los fabricantes de todos los productos registrados en su país que contengan propilenglicol como ingrediente declarado, concentrándose en la identidad y el control de la calidad de los ingredientes.
- Hay que verificar la documentación pertinente y los análisis químicos de productos y materiales y, de ser necesario, realizar más investigaciones.
- Se debe obtener toda la información posible sobre proveedores y canales de distribución de propilenglicol nacional e importado en su país.

Se hace un llamamiento a los directores de información para que suministren a la OMS toda la información obtenida sobre el último punto lo antes posible, junto con otros datos pertinentes, para poder transmitirla a los Estados Miembros y ayudarles a prevenir otros incidentes.

(Véase el artículo de Wax PM. Elixires, disolventes y la aprobación de la Ley Federal sobre Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de 1938. *Bol Oficina Sanit Panam* 1995;119:149-158, en el que se aborda este tema.)

ENMIENDAS A LA ROTULACIÓN

Interferón alfa y beta: enmienda del prospecto por empeoramiento de la diabetes mellitus (Japón)

La Oficina de Asuntos Farmacéuticos ha recibido 36 informes de casos de empeoramiento de la diabetes mellitus, que incluyen 3 pacientes con coma diabético y 25 casos de manifestación de diabetes mellitus después del tratamiento con interferón alfa o beta.

El prospecto ya contiene una advertencia sobre el posible riesgo de diabetes asociado con los interferones. Dicha Oficina recomienda encarecidamente tener más cuidado al usar esos productos y, como consecuencia, se ha enmendado la información sobre el producto para indicar que los pacientes tratados con interferón alfa o beta se deben vigilar periódicamente y someter a exámenes de sangre y de azúcar en la orina. Si se observa alguna anomalía, conviene tomar medidas apropiadas.

Clorzoxazona: advertencia más estricta sobre hepatotoxicidad (Estados Unidos de América)

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) ha anunciado que se ha hecho una advertencia más estricta sobre hepatotoxicidad en la etiqueta de los productos que contienen clorzoxazona, cuyo texto es el siguiente: *En casos raros se ha notificado toxicidad hepatocelular grave (incluso mortal) en pacientes tratados con clorzoxazona. Se desconoce el mecanismo, pero parece ser idiosincrásico e imprevisible. Asimismo, se desconocen los factores que predisponen a los pacientes a ese raro trastorno. Es preciso indicar al paciente que comunique al médico cualquier signo o síntoma temprano de hepatotoxicidad, como fiebre, erupción, anorexia, náusea, vómito, fatiga, dolor en la zona superior del hipocondrio derecho, orina oscura o ictericia. Si se presenta alguno de esos signos o síntomas, hay que suspender la administración de clorzoxazona de inmediato y consultar al médico.*

El uso de este medicamento debe interrumpirse también si un paciente presenta anomalías de las enzimas hepáticas (como la aspartato-aminotransferasa (ASAT), alanina-aminotransferasa (ALAT), la fosfatasa alcalina) y de la bilirrubina. El uso concomitante de alcohol u otros productos depresores del sistema nervioso central puede tener un efecto aditivo.

El clorzoxazol, un derivado del benzoxazol, es un relajante de los músculos esqueléticos de acción central. Es un metabolito de la zoxazolamina, que ya no se vende en el mercado por su hepatotoxicidad. Se usa como coadyuvante de los analgésicos y en casos asociados con afecciones agudas y dolorosas del sistema musculoesquelético.

REACCIONES ADVERSAS

Cómo evitar errores trágicos con una inyección de epinefrina concentrada

Se han notificado muertes por la administración inadvertida de dosis excesivas de una inyección de epinefrina concentrada (1 mg/mL) tomada de frascos que contienen varias dosis de 30 mL (contenido total de medicamento, 30 mg). Por la amplia gama de productos inyectables que contienen epinefrina y se venden en el mercado, es posible que haya confusión, sobre todo en caso de urgencia. Por consiguiente, se ha enmendado la etiqueta de los frascos del producto concentrado para que su potencia y contenido total puedan distinguirse mejor. Sin embargo, para mayor protección, se debe restringir su almacenamiento en los carros de los servicios de emergencia y en los estantes de existencias de planta.

Vacuna contra el sarampión y la rubéola: revisión de las reacciones adversas (Reino Unido)

El Comité de Inocuidad de los Medicamentos ha examinado varios informes de reacciones adversas a la vacuna contra el sarampión y la rubéola después de la campaña de inmuni-

zación de 1994-1995 (en la cual fueron vacunados 8 millones de niños).

La frecuencia de notificación estimada fue de 1 por 6700 niños inmunizados y los porcentajes de reacciones adversas notificadas con más frecuencia se resumen a continuación: cardiovasculares (5%), inmunológicas (4%), gastrointestinales (11%), musculoesqueléticas (4%), neurológicas (incluido el síncope) (17%), respiratorias (6%), cutáneas (incluida la erupción alérgica) (24%), síntomas y signos generales (21%), y varias (8%).

Hubo 91 informes de reacciones neurológicas graves, que se detallan en el cuadro de abajo.

Casi todas las reacciones fueron leves y autolimitadas. Se observó una reacción grave en 530 niños (0,007%), pero ninguno falleció. Casi todos los niños se recuperaron por completo.

La campaña de inmunización permitió prevenir una epidemia de sarampión prevista, durante la cual se estimó que podrían aparecer alrededor de 150 000 casos de esa enfermedad y una cifra estimada de 50 muertes.

Cumarina: reacciones hepáticas graves (Australia)

Desde mayo de 1995, el Comité Asesor en Reacciones Adversas a los Medicamentos ha recibido 10 informes de presuntas reacciones hepáticas adversas asociadas con el uso de cumarina (Lodema®). Seis de esos informes describen ictericia en mujeres de 49 a 73 años, que habían tomado cumarina

(400 mg al día) por vía oral de 1 a 4 meses. En todos los casos, excepto en uno, la cumarina fue el único medicamento sospechoso. En un caso, la ictericia reapareció con una nueva provocación, y la biopsia hepática de otro caso reveló necrosis periportal y lobular. Un caso fue mortal debido a necrosis hepática masiva (demostrada en la autopsia). Los otros 5 pacientes se recuperaron después de suspender la administración de cumarina.

La elevada proporción de informes que describen lesiones hepáticas graves asociadas con la administración de cumarina es motivo de profunda preocupación. Además, se estima que desde julio de 1993, cuando se generalizó la venta de cumarina, la incidencia ha sido por lo menos de 34 casos por 10 000 sobre una base aproximada de 1750 pacientes tratados. Esta cifra es mucho mayor que la correspondiente a otras hepatoxinas conocidas, como la flucloxacilina (cerca de 0,7 casos por 10 000 usuarios).

Ticlopidina: neutropenia irreversible (Canadá)

El Programa Canadiense de Vigilancia de las Reacciones Adversas a los Medicamentos ha recibido siete informes de defunción de pacientes que presentaron neutropenia o pancitopenia durante el tratamiento con ticlopidina, un inhibidor de la agregación plaquetaria.

En dos casos, la neutropenia no desapareció luego de suspender la admi-

nistración del medicamento. En otro, la recuperación fue demasiado lenta y el paciente murió a consecuencia de complicaciones durante un prolongado episodio de neutropenia febril. Dos pacientes desarrollaron anemia aplásica y otros dos, septicemia después de presentar neutropenia febril.

La neutropenia grave es una complicación rara del tratamiento con ticlopidina y puede ser irreversible. Además de monitorear a los nuevos pacientes tratados con ticlopidina (recuento regular de leucocitos y recuento diferencial), los médicos deben indicarles la necesidad de buscar atención médica de inmediato si presentan dolor de garganta, fiebre o escalofríos mientras toman el medicamento.

Antimicrobianos con quinolona: dolor articular e inflamación del tendón de Aquiles

Se han notificado casos esporádicos de tendinitis asociados con la administración de los nuevos antibacterianos que contienen quinolona (particularmente ciprofloxacino, enoxacino, norfloxacino, ofloxacino y pefloxacino) desde que fueron introducidos en el mercado en 1988. En 1993, el Sistema de Farmacovigilancia de España revisó 12 informes de reacciones musculares a las nuevas quinolonas (artritis, artralgia y mialgia) y señaló que en Francia se habían notificado unos 10 casos de reacciones que afectaban a los tendones.

Recientemente, varios países notificaron casos de afectación del tendón de Aquiles y en algunos de ellos se han tomado medidas para asegurarse del uso inocuo y correcto de esos productos. A continuación, se presentan resúmenes de esos informes.

Canadá. El Programa Canadiense de Vigilancia de las Reacciones Adversas a los Medicamentos ha recibido un informe de inflamación del tendón de Aquiles en una paciente de 37 años que recibía ciprofloxacino como tratamiento de una infección persistente de la vejiga urinaria con cambios inflamatorios crónicos detectados en la cistos-

Reacciones graves	No. de informes	Tasa de notificación
Encefalitis	11	1 en 730 000
Panencefalitis esclerosante subaguda	1	1 en 8 000 000
Convulsiones (en la hora siguiente a la inmunización)	29	1 en 280 000
Convulsiones (1-24 horas)	8	
(> 24 horas)	24	1 en 250 000
Neuritis óptica	5	1 en 1 600 000
Síndrome de Guillain-Barré	3	1 en 2 500 000
Parálisis facial	7	1 en 1 000 000
Otras neuropatías	3	...

copia. La paciente no tenía antecedentes de traumatismos y los síntomas desaparecieron dos días después de suspender el tratamiento con ciprofloxacino.

Finlandia. En el Registro Finlandés de Reacciones Adversas a los Medicamentos se han registrado algunos informes sobre reacciones adversas que afectan a los tendones. En todos ellos se mencionó el ciprofloxacino. El primer caso se notificó en 1988, y en 1994 y 1995 se recibieron otros informes de inflamación, e incluso uno de ruptura, del tendón de Aquiles. No se han recibido informes sobre los efectos de otras fluoroquinolonas.

Francia. La Comisión Francesa de Farmacovigilancia ha propuesto que se modifique la información sobre los antibacterianos que contienen quinolona (pefloxacino, ciprofloxacino, ofloxacino, norfloxacin y enoxacin) tal como se indica a continuación.

- Se incluirá una advertencia sobre la tendinitis (particularmente en relación con el pefloxacino).
- Se revisará la dosis de pefloxacino, sobre todo para pacientes ancianos.
- Se seguirá dispensando la monodosis de pefloxacino (400 mg) con receta médica para el tratamiento de las infecciones urinarias en las mujeres menores de 65 años y de la uretritis gonocócica en los hombres.
- Se volverá a evaluar la razón beneficio/riesgo del ciprofloxacino y ofloxacino, especialmente para las infecciones de los bronquios.

Además, se restringirá el uso de pefloxacino (tabletas de 400 mg) a los hospitales y al tratamiento de seguimiento de pacientes ambulatorios cuando sea necesario.

Reino Unido. El Comité de Inocuidad de los Medicamentos ha recibido 21 informes de lesiones de los tendones asociadas con antibacterianos que contienen quinolona, 11 de las cuales se produjeron al administrar ciprofloxacino y 10, ofloxacino. Las reacciones variaron en su gravedad desde tendinitis hasta ruptura parcial o total del tendón. En 15 de 21 pacientes se afectó el

tendón de Aquiles. Se han notificado más casos en otros países y la reacción parece ser un efecto típico de las quinolonas. Su uso concomitante con esteroides puede aumentar el riesgo de lesiones de los tendones y la reacción parece ser más común a medida que avanza la edad. Se aconseja a los pacientes que suspendan el tratamiento a la primera señal de inflamación.

Estados Unidos de América. Todos los antibacterianos comercializados que contienen quinolona están asociados con la posible ruptura de tendones. Se recomienda suspender el tratamiento con fluoroquinolona frente a la aparición de cualquier señal de dolor o inflamación de los tendones y que los pacientes se abstengan de hacer ejercicio hasta que pueda descartarse con confianza el diagnóstico de tendinitis.

USO RACIONAL

Bromocriptina: restricción de las indicaciones con fines de actualización

Después de recibir informes de reacciones adversas graves (que incluyen apoplejía, infarto del miocardio y convulsiones) asociadas con el uso de bromocriptina (Parlodel®: Sandoz) para inhibir la lactación fisiológica, varios países han tomado medidas restrictivas. A continuación se incluyen los resúmenes correspondientes.

Australia. El Comité Australiano de Evaluación de Medicamentos ha recomendado que se restrinjan las indicaciones de la bromocriptina con el fin de excluir la supresión de la lactación puerperal establecida y emplearlo exclusivamente para prevenir el comienzo de la lactación en el puerperio por razones médicas claramente definidas (el tratamiento debe continuar durante 14 días para prevenir la lactación de rebote).

Brasil. Se ha abolido la indicación de la bromocriptina como supresor de la lactación.

Italia. El Ministerio de Salud ha suprimido la indicación para "inhibición de la lactación" de los productos que contienen bromocriptina.

Malasia. La Administración para el Control de los Medicamentos ha suspendido la autorización del uso de bromocriptina para suprimir la lactación puerperal por considerarse que las reacciones adversas asociadas con su administración son mayores que su beneficio marginal.

Sri Lanka. Ya no se recomienda el uso de bromocriptina para suprimir la lactación.

(Véase también la sección de *Información Farmacológica* que aparece en los números de enero de 1996, abril de 1995, octubre de 1992 y octubre de 1991 de esta revista.)

Cisaprida y antimicóticos con imidazol: contraindicación del uso concomitante por cardiotoxicidad (Estados Unidos de América)

El fabricante de cisaprida (Propulsid®: Janssen) ha enviado una carta a los profesionales de la salud informándoles de que el uso concomitante de cisaprida y ketoconazol ya está contraindicado, porque ha causado reacciones adversas, entre las que se incluyen concentraciones plasmáticas de cisaprida muy elevadas y prolongación del intervalo QT, que predispone a arritmias ventriculares.

También está contraindicado el uso concomitante de cisaprida e itraconazol, miconazol y troleandomicina.

Ya se han recibido de otros países informes de reacciones similares asociadas con antimicóticos que contienen imidazol (itraconazol, ketoconazol, miconazol, etc.) cuando se usan al mismo tiempo con macrólidos o con terfenadina, un antagonista de los receptores H₁ de la histamina.

Revisión de las indicaciones de sulfametoxazol/trimetoprima (Reino Unido)

El Comité de Inocuidad de los Medicamentos ha examinado el uso de la combinación antibiótica sulfametoxazol + trimetoprima (cotrimoxazol; Bac-

trim®; Septrin®), teniendo en cuenta los informes de presuntas reacciones adversas graves, en particular discrasias sanguíneas y afecciones cutáneas generalizadas. Basándose en esa revisión, el Comité recomienda que se restrinja el uso de sulfametoxazol + trimetoprima del siguiente modo:

- Sulfametoxazol + trimetoprima es el medicamento de elección para tratar la neumonía causada por *Pneumocystis carinii*.
- También se recomienda para tratar la toxoplasmosis y la nocardiasis.
- Si bien en los últimos años se ha usado mucho la trimetoprima sola para tratar las infecciones urinarias y torácicas, la combinación de sulfametoxazol + trimetoprima solo debe usarse para tratar exacerbaciones agudas de bronquitis crónica e infecciones de las vías urinarias cuando haya pruebas bacteriológicas de sensibilidad al sulfametoxazol + trimetoprima y una buena razón para preferir esta combinación a un solo antibiótico.
- Debe usarse en casos pediátricos de otitis media aguda cuando hay buenas razones para preferir esta combinación.

Se ha enmendado la información sobre todas las preparaciones que contengan sulfametoxazol + trimetoprima para reflejar las indicaciones revisadas.

Al comentar esos cambios, en la revista *Drugs and Therapeutics Bulletin* se señala que el Comité de Inocuidad de los Medicamentos declaró que “no hay nuevos datos sobre inocuidad, pero, a la luz de los cambios en la práctica, las indicaciones de sulfametoxazol + trimetoprima deben limitarse a enfermedades específicas”. La enmienda de las indicaciones autorizadas de sulfametoxazol + trimetoprima significa que, en la práctica, habrá pocas ocasiones, aparte de los casos de neumonía causada por *Pneumocystis*, en que se deba recetar sulfametoxazol + trimetoprima en lugar de un antibiótico con un solo componente. En dicha revista se insta a la autoridad responsable de la homologación a garantizar que las explica-

ciones de las enmiendas a la autorización de empleo sean más completas en el futuro.

Dosis excesiva de paracetamol (Reino Unido)

El Comité de Inocuidad de los Medicamentos ha hecho una declaración para recalcar que, aunque el paracetamol es un analgésico inocuo y eficaz cuando se administra a las dosis recomendadas, se ha convertido en el medicamento que causa más casos de autointoxicación.

También ha habido casos de dosificación excesiva no intencional cuando las personas toman al mismo tiempo dos o más preparaciones que contienen paracetamol. Por ello, se pide a los médicos y farmacéuticos que al aconsejar a los pacientes sobre el uso de medicinas en casa les adviertan que eviten tomar más de una preparación que contenga paracetamol, leyendo la etiqueta con cuidado.

Siempre que una persona con tendencias suicidas pueda tener acceso a un medicamento, se sugiere escoger una preparación que contenga una combinación de paracetamol y metionina. La sobredosis de paracetamol puede tener un rápido efecto mortal, a menos que se trate pronto con metionina o N-acetilcisteína.

Un Comité Asesor de la FDA examina la mifepristona (Estados Unidos de América)

Un Comité Asesor de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) ha llegado a la conclusión de que los datos clínicos muestran que los beneficios de un tratamiento con mifepristona y misoprostol para terminar el embarazo temprano son mayores que los riesgos. Los estudios presentados al Comité se hicieron con mujeres tratadas durante los 49 días siguientes al comienzo de su último período menstrual. Lo siguiente puede emplearse para responder preguntas.

Durante la reunión del Comité Asesor, el Comité Asesor de la FDA en Medicamentos para la Salud Reproductiva revisó los datos y exposiciones del Consejo de Población, patrocinador de la respectiva solicitud, y la FDA. El Consejo de Población, un organismo de investigación sin fines de lucro, presentó datos de dos ensayos realizados en Francia con 2480 mujeres, que mostraron que la combinación de mifepristona con una prostaglandina oral (misoprostol) tiene una efectividad cercana a 95%.

También se presentaron datos de inocuidad de ensayos llevados a cabo en los Estados Unidos con más de 2000 mujeres, para analizar la relación entre la experiencia de ese país y la de Francia. Se realizaron ensayos en los Estados Unidos a fin de complementar los datos obtenidos en Europa y confirmar si el tratamiento medicamentoso podría ser utilizado con seguridad en el sistema médico de los Estados Unidos.

El tratamiento empleado en los ensayos clínicos consistió en la administración de tres tabletas (600 miligramos) de mifepristona oral, seguidas 2 días después de dos tabletas (400 microgramos) de misoprostol oral.

Los efectos adversos observados en ensayos clínicos incluyeron contracciones dolorosas del útero, náusea, vómito, diarrea, dolor y espasmo de la pelvis y cefalea. Un porcentaje muy bajo de las pacientes que participaron en los ensayos clínicos precisó hospitalización, tratamiento quirúrgico o transfusiones.

Errores de medicación: confusión entre distintas concentraciones de esmolol (Estados Unidos de América)

La Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos de América ha notificado errores de medicación causados por la confusión ocasionada por dos concentraciones muy diferentes de esmolol (clorhidrato de esmolol). En tres incidentes ocurridos en los últimos tres meses el resultado fue mortal.

Errores de medicación notificados con productos de venta libre

Tipo de problema relatado por el declarante a la Red de Notificación Médica (PRN) de la Farmacopea de los Estados Unidos de América	Producto citado en los informes
Según se informa, los productos tienen la misma marca registrada, pero están disponibles a diferentes concentraciones y potencias.	Benadryl [®] , Benadryl [®] sin colorante, jarabe de docusato, docusato líquido, gotas de Tylenol [®] para lactantes, elixir de Tylenol [®] , gotas pediátricas descongestionantes de Dimetapp [®] , elixir de Dimetapp [®]
Se usaron la misma marca registrada y el mismo número del Código Farmacéutico Nacional (NDC) después de que el producto se reformulase con distintos ingredientes.	Teldrin [®] Kaopectate [®]
Según se informa, las marcas registradas son equívocas o la etiqueta del producto es confusa para el uso previsto.	Kaopek Fungi Nail [®] , Fungi Cure ^{MR} Genamin Vicks [®] , Dayquil [®]
Según se señala, una extensión de la marca registrada identifica a varios productos diferentes con distintos ingredientes activos.	Productos de Chlor-Trimeton [®] , productos de Unisom [®] , productos de Mylanta [®] , productos de Maalox [®] , productos de Pepto-Bismol [®] , productos de Triaminic [®]
Se han confundido productos de marca registrada de pronunciación o apariencia similar, pero con ingredientes activos totalmente distintos.	MAG 200, Mag Tab [®] SR Betagen, Betagan [®] Benylin [®] , Ventolin [®] ReFresh! (gotas orales), Refresh [®] (gotas oftálmicas) pHisoHex [®] , pHisoDerm [®] Zilactin [®] , Zilactol [®]
Los productos rotulados por la misma firma parecen tener una etiqueta y estar empaquetados de forma similar, lo cual causa confusión entre un producto y otro.	Leche de magnesio, solución oral de cloruro potásico al 10% (tazas de dosis individuales de 30 mL), cáscara sagrada, compuesto de benzoína, Isopto [®] Tears, Goniosol [®] , crema de hidrocortisona, ungüento antibiótico triple, vaselina blanca.
El lenguaje usado en la etiqueta por el fabricante para expresar la potencia del producto causó confusión. Puede ser difícil entender cuál es la potencia del producto.	Carbonato de calcio, Halprin [®] , gotas de sulfato ferroso, ibuprofeno, Safe Tussin ^{MR} (tamaño de muestra)
La etiqueta del producto es insuficiente, no contiene información adecuada sobre el uso apropiado o inocuo, o en ella no se identifican debidamente los ingredientes activos e inactivos ni su potencia.	Citroma [®] , citrato de magnesio, Ferro-Sequels [®] en dosis individuales, Theragenerix, Theragenerix-M, Una tableta diaria, Vicks [®] , Nyquil [®] , magonato
Según se informa, el envase tiene una forma parecida a la de un frasco de gotas oftálmicas.	Tolnaftato

error se empleó la forma concentrada en lugar de la "lista para usar", los pacientes presentaron síntomas que abarcaron desde encefalopatía anóxica grave y bradicardia, que requirió marcapasos, hasta paro cardíaco.

Posteriormente, el fabricante enmendó la etiqueta del producto concentrado, que ahora lleva las siguientes advertencias. En un recuadro de la caja: "Advertencia: no debe administrarse en inyección intravenosa directa. Este es un medicamento potente que debe diluirse antes de usarlo. Solo debe utilizarse para infusión intravenosa", y en un recuadro la ampolla: "NO DEBE ADMINISTRARSE EN INYECCIÓN INTRAVENOSA DIRECTA. DEBE DILUIRSE ANTES DE USARSE".

Además, en el extremo de cada ampolla se ha colocado una "banda" roja en la que se indica "Debe diluirse". Esta "banda" no se puede quitar a menos que se rompa la ampolla. La potencia del producto, que antes se expresaba como 2,5 g/10 ml, aparece ahora como "2500 mg/10 ml (250 mg/ml)". Esto hace hincapié en la concentración del producto y en el contenido total de miligramos del envase. La sección del prospecto que trata de la sobredosis también se ha modificado para destacar los efectos de una sobredosis accidental por errores de dilución.

DECISIONES DIVERSAS

La FDA autoriza el primer tratamiento de la apoplejía (Estados Unidos de América)

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) autorizó el primer tratamiento que ha demostrado mejorar la recuperación neurológica y reducir la discapacidad en adultos después de una apoplejía isquémica aguda, el accidente cerebrovascular más común, causado por coágulos que bloquean la corriente sanguínea. El tratamiento debe iniciarse dentro de las 3 horas siguientes al inicio de la apoplejía y solo después de descartar la posibilidad de hemorragia cerebral

El esmolol es un antiarrítmico antagonista de los receptores adrenérgicos β cardiosselectivo. Este medicamento se vende a dos concentraciones en envases de 10 ml. La forma concentrada, que se debe diluir para infusión intravenosa, se envasa en ampollas de

10 ml, que contienen 2500 mg y se abren rompiéndolas. La forma "lista para usar", que está menos concentrada, debe administrarse directamente en una sola inyección y se envasa en viales de 10 ml que contienen 100 mg de esmolol. Cuando por

con una tomografía computadorizada craneal.

La alteplasa, un medicamento desarrollado mediante ingeniería genética que remeda al activador del plasminógeno tisular (t-PA), ya se ha autorizado como disolvente de los coágulos sanguíneos para tratar ataques cardíacos y disolver los coágulos en la arteria pulmonar.

Por los riesgos conocidos de hemorragia asociados con la administración de alteplasa y de otros tratamientos trombolíticos, la selección de pacientes que padecen apoplejía con más posibilidades de beneficiarse del tratamiento es de importancia crítica. También es sumamente importante que los pacientes sean tratados con la dosis correcta durante las primeras 3 horas que siguen al inicio de una apoplejía.

Los datos que apoyan la autorización de la alteplasa como tratamiento de elección de la apoplejía provienen principalmente de un ensayo clínico de 5 años de duración que fue patrocinado por el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Apoplejía de los Estados Unidos (NINDS). Este ensayo multicéntrico controlado con placebo se llevó a cabo con 624 pacientes que recibieron alteplasa intravenosa o un placebo en las 3 horas siguientes al comienzo de los síntomas de un accidente cerebrovascular. El estudio mostró que en el grupo tratado con alteplasa el número de pacientes que tuvieron pocos signos de discapacidad o ninguno fue 11% más elevado que en el de los del grupo tratado con placebo, según cuatro escalas de resultados médicos.

Sin embargo, algunas afecciones de los pacientes empeoraron con la administración de alteplasa. En los ensayos, la hemorragia intracraneal (HIC o cerebral) que se produce durante las 36 horas siguientes al tratamiento empe-

oró la apoplejía de 6,4% de los pacientes tratados con alteplasa en comparación con 0,6% de los que recibieron placebo. Sin embargo, la mortalidad general a los tres meses no fue distinta en los dos grupos.

La rotulación del producto específica en qué condiciones no se debe usar alteplasa. Estas incluyen HIC, accidente cerebrovascular previo reciente o traumatismo craneal grave (en los últimos 3 meses), hipertensión arterial, convulsiones en el momento del accidente cerebrovascular, hemorragia interna activa y aneurisma. Además, para pacientes con ataques de apoplejía leve o que muestren rápida mejora antes del tratamiento, la alteplasa tal vez no aporte un beneficio suficiente para compensar los riesgos.

La autorización de venta de alteplasa para el tratamiento de la apoplejía se ha concedido después de que el Comité Asesor en Medicamentos para el Sistema Nervioso Central y Periférico de la FDA hiciera una recomendación unánime a esos efectos el 6 de junio de 1996. No obstante, los participantes reconocieron que para que la alteplasa beneficie a los pacientes, es preciso capacitar a los profesionales de la salud en su uso apropiado y que el personal de urgencias envíe al hospital a los pacientes con apoplejía para evaluarlos lo antes posible. Además, los pacientes en alto riesgo de apoplejía deben conocer los síntomas de esta enfermedad y la importancia que reviste la búsqueda inmediata de atención médica.

El Comité recomendó que se realicen otros estudios para definir mejor qué pacientes con apoplejía se beneficiarán más de la alteplasa. Es importante que los profesionales de la salud informen a esos pacientes y a sus familiares de todas las posibles consecuencias del tratamiento.

REFERENCIAS

- Food and Drug Administration. *Talk Paper*. 18 de junio de 1996.
- Food and Drug Administration. *Talk Paper*. 19 de julio de 1996.
- Food and Drug Administration. *FDA Medical Bulletin*. Vol. 26, No. 2, junio de 1996.
- The United States Pharmacopeia. *Quality Review*. No. 54, 1996.
- WHO Drug Information*. Vol. 10, No. 1, 1996.
- DRS Information Exchange Service. *Alert*. No. 50, 28 de junio de 1996.
- DRS Information Exchange Service. *Alert*. No. 51, 28 de junio de 1996.
- WHO Pharmaceuticals Newsletter*. No. 1, enero de 1996.
- WHO Pharmaceuticals Newsletter*. No. 2, febrero de 1996.
- WHO Pharmaceuticals Newsletter*. No. 3, marzo de 1996.
- WHO Pharmaceuticals Newsletter*. No. 4, abril 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.

AVISO

Información sobre medicamentos procedente de América Latina y el Caribe

Esta sección se elabora principalmente a partir de la información sobre decisiones reglamentarias adoptadas por las autoridades nacionales competentes y comunicadas al Sistema de Intercambio de Información sobre Medicamentos, auspiciado por la Organización Mundial de la Salud. La mayor parte de las comunicaciones que se reciben en este Sistema proviene de países situados fuera de la Región de las Américas; de hecho, escasea la información proveniente de América Latina y el Caribe. Por esta razón, son muy pocas las noticias relativas a los países de esta última subregión que aparecen en estas páginas.

Evidentemente, esto no quiere decir que en dichos países no se adopten decisiones acerca de los productos farmacéuticos. Lo que sucede es que no se tiene conocimiento del Sistema y, en consecuencia, no se le envía la información pertinente. Por este medio exhortamos a las autoridades nacionales responsables del registro y control de medicamentos para que participen activamente en el Sistema y proporcionen sistemáticamente la información concerniente a las resoluciones adoptadas en su campo de competencia. La documentación, en idioma original, debe remitirse a: Organización Mundial de la Salud, Unidad Farmacéutica, 20 Avenida Appia, 1211 Ginebra 27, Suiza. Alternativamente, puede dirigirse a: Organización Panamericana de la Salud, Programa Regional de Medicamentos Esenciales, 525 Twenty-third Street, NW, Washington, DC 20037, Estados Unidos de América.