

<b>POLÍTICA SOBRE MEDICAMENTOS</b>	Política nacional sobre medicamentos en Bolivia; legislación filipina sobre medicamentos falsificados; OMS y armonización de la reglamentación farmacéutica.
<b>RETIROS DEL MERCADO</b>	Gentamicina; piperazina; terfenadina; albúmina y fracción de proteína plasmática.
<b>ENMIENDAS A LA ROTULACIÓN</b>	Benzodiazepinas y sucedáneos.
<b>REACCIONES ADVERSAS</b>	Fluvastatina; anticonceptivos; vacunas contra hepatitis B; trimetoprima/sulfametoxazol; lamotrigina; nefazodona; piritildiona/difenhidramina; reacciones en pacientes infectados por VIH.
<b>USO RACIONAL</b>	Preparaciones a base de <i>Echinaceae</i> ; fármacos anoréxicos; talidomida; sotalol.
<b>DECISIONES DIVERSAS</b>	Troglitazona; albendazol; ácido acetilsalicílico; donepezil.

### POLÍTICA SOBRE MEDICAMENTOS

#### Política nacional sobre medicamentos (Bolivia)

En noviembre de 1996 Bolivia aprobó la Ley de Medicamentos, donde se detallan su propio alcance y objetivos y se definen los de las políticas de medicamentos en el país. Según su artículo 2, la ley regula la fabricación, elaboración, importación, comercialización, control de calidad, registro, selección, adquisición, distribución, prescripción y dispensación de medicamentos para uso en seres humanos, y también de medicamentos esenciales, tales como productos biológicos, vacunas, hemoderivados, alimentos de uso médico, cosméticos, productos odontológicos, dispositivos médicos, productos homeopáticos y productos medicinales naturales y tradicionales. Cabe destacar que la Ley fortalece el papel de la Secretaría

Nacional de Salud del Ministerio de Desarrollo Humano en todo lo relacionado con los medicamentos.

#### Legislación sobre medicamentos falsificados: se promulga una ley especial (Filipinas)

El Congreso de las Filipinas ha promulgado una legislación relativa a los medicamentos falsificados, conocida como la "Ley especial sobre medicamentos falsificados". La ley contiene varias definiciones de términos, particularmente la de "medicamento falsificado". La definición se basa en la de la OMS, pero incluye también productos similares a otros registrados, productos medicamentosos importados sin registro y fármacos sin ninguna cantidad del ingrediente activo, con un ingrediente activo distinto o con menos de 80% del ingrediente activo que dicen contener.

La ley prohíbe la fabricación, venta, donación, distribución, tráfico, expor-

tación, importación o tenencia de medicamentos falsificados, así como cualquier actividad de corretaje relacionada con ellos. Sin embargo, las personas que tengan en su poder medicamentos falsificados están exentas si pueden probar haber obrado de buena fe por medio de recibos y certificados oficiales, etc. También se mencionan particularmente la imitación, falsificación, fotocopia y duplicación, etc., de la etiqueta de cualquier medicamento falsificado. Esto abarca también el equipo de imprenta o los instrumentos destinados a imprimir etiquetas y marcas comerciales de otros productos registrados.

Según la ley, se puede responsabilizar de infracción de la ley a cada parte que constituya un eslabón de la cadena de distribución. Se estipulan graves penas en la ley: de 6 meses a 6 años de cárcel solo por tenencia de medicamentos falsificados, y de 6 a 10 años de cárcel por comercio en cualquier clase de medicamentos falsifica-

dos. Si como resultado del uso de un medicamento cuya falsificación se ha comprobado se agrava la enfermedad que se trata de curar o se producen traumatismos o sufrimiento físicos, se impondrán de 12 a 15 años de cárcel y una cuantiosa multa; si un medicamento falsificado es la causa inmediata de defunción de una víctima que, sin darse cuenta, compró y tomó ese producto, se impondrán una sentencia de cadena perpetua y una cuantiosa multa. La Oficina de Alimentos y Medicamentos del Departamento de Salud está autorizada para administrar y supervisar la ejecución de la ley.

### La OMS y la armonización de la reglamentación farmacéutica

Como organización intergubernamental con alrededor de 190 Estados Miembros, la OMS tiene la responsabilidad explícita de promover iniciativas normativas destinadas a la armonización internacional de medidas estándar, siempre y cuando sea apropiado dentro del sector de la salud. El artículo 2 (u) de la Constitución de la OMS, haciendo alusión específica a los productos farmacéuticos, exige a la Organización "desarrollar, establecer y promover normas internacionales aplicables a productos alimentarios, biológicos, farmacéuticos y otros productos similares". Estos patrones, normas, directrices, principios rectores y códigos de práctica adecuada son preparados por la Secretaría de la OMS en estrecha colaboración con los Estados Miembros. Las consultas y reuniones de asesoramiento y del Comité de Expertos de la OMS tienen la participación de funcionarios de organismos de reglamentación, científicos, representantes de la industria farmacéutica y otras partes interesadas. Posteriormente, los cuerpos directivos de la OMS discuten y, si procede, respaldan esas recomendaciones normativas con miras a su puesta en práctica por los Estados Miembros.

Desde su fundación en 1948, la OMS ha participado en varias actividades normativas de larga data que tienen

interés especial para los organismos de reglamentación de fármacos, la industria farmacéutica y el sector de la salud pública mundial. Actualmente participa en actividades de armonización en varios campos nuevos, las cuales afectan de manera inmediata a la elaboración, producción y comercio de medicamentos novedosos y al control reglamentario de los productos farmacéuticos.

Como ejemplo de las actividades normativas de la OMS, la designación de Denominaciones Comunes Internacionales (DCI) para las Sustancias Farmacéuticas ha estado vigente desde 1953 y actualmente se seleccionan y publican cada año entre 120 y 140 nuevas DCI. Las DCI sirven para identificar las sustancias farmacéuticas con un nombre único reconocido mundialmente. El uso de un solo nombre internacional para una sustancia medicamentosa activa tiene importancia vital para la prescripción y dispensación seguras y la fácil comunicación entre científicos y profesionales de la salud de todo el mundo.

La labor de crear la *Farmacopea Internacional* se remonta a la Primera Asamblea Mundial de la Salud celebrada en 1948, cuando se solicitó a la OMS que "estableciera dentro de su Secretaría una sección para la unificación de las farmacopeas". La preparación de monografías para la *Farmacopea Internacional* se realiza en consulta con un grupo internacional de expertos y usando como referencia las farmacopeas vigentes. Se hace hincapié en el uso de métodos que estén al alcance de laboratorios de control de calidad modestamente equipados en países de escasos recursos.

La finalidad del sistema de la OMS de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional es proporcionar un instrumento normativo y un vehículo para el intercambio de información entre las autoridades competentes de los países importadores y exportadores. Ofrece información sobre los reglamentos vigentes en torno a un producto en el país exportador, el cumplimiento del fabricante con las prácticas adecuadas de fabrica-

ción establecidas por la OMS y la información autorizada sobre el producto en el país exportador.

En fecha más reciente, las actividades de armonización se han concentrado en las prácticas adecuadas de fabricación. En 1992 se publicaron directrices revisadas aplicables a las prácticas adecuadas de fabricación establecidas por la OMS. Estas se han complementado con directrices sobre la inspección de los fabricantes, la validación de los procesos de fabricación y las prácticas adecuadas de elaboración de productos farmacéuticos y biológicos destinados a la investigación. A medida que la producción local de productos farmacéuticos y biológicos aumente y se propague a los nuevos países fabricantes, esas directrices tendrán una creciente pertinencia, puesto que servirán de respaldo a las normas reconocidas internacionalmente, que forman la base de la garantía de la calidad.

Desde su establecimiento en 1975, la *Lista modelo de medicamentos esenciales de la OMS* se ha actualizado cada 2 años. Hace poco se suplementó con la obra *Modelo OMS de información sobre prescripción de medicamentos*. La *Lista modelo* ofrece una base racional no solo para la selección y adquisición de medicamentos esenciales en el ámbito nacional, sino también para el establecimiento de requisitos con respecto a medicamentos prioritarios dentro del sistema de atención de la salud.

Las directrices para la práctica clínica adecuada en ensayos con productos farmacéuticos también se han preparado en consulta con representantes de los organismos de reglamentación de fármacos, el sector académico y la industria farmacéutica. La finalidad de las directrices es establecer normas éticas y científicas de aplicación mundial para las investigaciones biomédicas en sujetos humanos.

Otros campos de actividad dentro de los procesos de armonización son la redacción de los documentos titulados *Legislación nacional modelo para productos farmacéuticos*, *Guía para prevenir la resistencia a los productos antimicrobianos*, *Directrices para prevenir la distribución y venta de medicamentos falsificados*,

y el *Formulario modelo de medicamentos esenciales de la OMS*. Continúa la labor de seleccionar productos internacionales de referencia o de "comparación" para uso en estudios de equivalencia y de elaborar los *Principios rectores para la autorización reglamentaria de productos farmacéuticos intercambiables procedentes de distintas fuentes (genéricos)*.

El campo de los productos biológicos es un sector en expansión y de creciente diversidad y eso se refleja particularmente en las últimas tendencias de la biotecnología. Este sector evoluciona rápido no solo en los países desarrollados, sino también en un creciente número de países en desarrollo. Es importante apoyar y fortalecer las actividades en este campo y aplicar oportunamente a esos productos normas acordadas en el ámbito mundial. Se prevé que las tecnologías innovadoras y los nuevos descubrimientos científicos pronto nos darán productos diferentes de los conocidos hoy en día, lo que hará surgir nuevos problemas de importancia crítica relacionados con la manera de abordar la inocuidad, eficacia y calidad. Esos problemas exigen que se establezcan normas físicas, acordadas por escrito en el medio internacional, y que haya un intercambio mundial de información y experiencia sobre la preparación y uso de sustancias biológicas.

La OMS ha sido invitada a participar como observadora en los grupos de trabajo sobre calidad, inocuidad y eficacia de la Conferencia Internacional de Armonización desde que comenzó a celebrarse en 1990. Es imprescindible que la OMS siga tomando parte en ese foro a fin de poder mantenerse completamente informada del progreso alcanzado y proporcionar un puente de comunicación y consulta entre los 17 países que participan en dicha Conferencia y los Estados Miembros de la OMS que no participan. Este punto fue recalado por la Asamblea Mundial de la Salud en la resolución WHA45.28 en 1992, cuando señaló el progreso alcanzado en la Conferencia Internacional de Armonización y reconoció la función intergubernamental de la OMS dentro del proceso de armonización. La misma resolución

respaldó el carácter institucional de las Conferencias Internacionales de Organismos de Reglamentación Farmacéutica (ICDRA) e invitó a la industria farmacéutica a seguir colaborando con los organismos de reglamentación farmacéutica y la OMS, cuando fuera preciso, con el fin de asegurar que la armonización beneficie a todos los interesados.

De tener éxito, la armonización de los requisitos farmacéuticos redundará en cuantiosos ahorros del tiempo y de los costos que exige la elaboración e investigación de nuevos medicamentos. Las pruebas en animales serán más racionales y se eliminará la duplicación innecesaria de estudios preclínicos. La armonización mejorará la evaluación reglamentaria y la autorización al simplificar y unificar la documentación científica. Eso significa que se pueden introducir nuevos tratamientos con más rapidez para beneficio de todos los interesados. Al estar de acuerdo sobre la documentación y los expedientes básicos comunes relacionados con eficacia, inocuidad y calidad, se facilitarán los exámenes reglamentarios y el reconocimiento internacional de los medicamentos autorizados.

Para que las normas y los patrones sean, primero, aplicables y, luego, debidamente cumplidos, todas las partes interesadas deben participar en el proceso de negociación tan oportuna y tan activamente como sea posible. Como miembro de esta asociación, la OMS está lista para afrontar el desafío de la armonización en todos los campos de la tecnología moderna de rápido avance.

## RETIROS DEL MERCADO

### **Gentamicina: suspensión del registro de los productos tópicos (Malasia)**

La Administración para el Control de los Medicamentos ha decidido suspender el registro de las formulaciones tópicas de gentamicina (en crema y ungüento) porque el uso prolongado de antibióticos tópicos puede causar

reacciones de hipersensibilidad y fomentar la aparición de cepas resistentes. En el mercado hay otras formulaciones, como inyecciones y gotas oftálmicas y óticas.

### **Piperazina: suspensión del registro (Malasia)**

La Administración para el Control de los Medicamentos ha decidido suspender el registro de los productos a base del antihelmíntico piperazina por haber recibido informes de neurotoxicidad grave. Los síntomas comprendieron somnolencia, mareo, falta de coordinación y debilidad musculares, nistagmo, ataxia, temblor, convulsiones y pérdida de los reflejos. La piperazina puede tener efectos graves para el sistema nervioso central de los niños. También se han notificado reacciones de hipersensibilidad, sobre todo en personas sensibles a la piperazina como resultado de la exposición ocupacional. Además, la mononitrosación de la piperazina en el estómago puede producir *N*-mononitrosopiperazina, sustancia con potencial cancerígeno. Otros antihelmínticos, como el pirantel, mebendazol y albendazol, son mucho más eficaces y menos tóxicos.

### **Terfenadina (Seldane®): intención de suspender la autorización por disponerse de un sucedáneo más inocuo (Estados Unidos de América)**

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha anunciado su intención de suspender la autorización de venta del antihistamínico terfenadina (Seldane®), terfenadina con seudoefedrina (Seldane® D) y varias presentaciones genéricas de la terfenadina. Hasta hace poco, dicho organismo estimaba que los beneficios de la terfenadina eran superiores a los riesgos, a pesar de sus graves efectos cardíacos adversos conocidos cuando se empleaba en forma indebida, pero ahora ha salido al mercado la fexofenadina (Allegra®). La fexofenadina, metabolito activo principal de la terfenadina producido en el cuerpo, tiene

básicamente todos los efectos beneficiosos de la terfenadina, pero a diferencia de ella no parece causar una afección cardíaca potencialmente mortal cuando se toma con algunos otros medicamentos comúnmente recetados.

Después de autorizar la venta de terfenadina en 1985 como el primer antihistamínico recetado para aliviar los síntomas de la rinitis alérgica sin causar somnolencia, la FDA comenzó a recibir informes de arritmias cardíacas graves y a veces mortales relacionadas con la ingestión simultánea de terfenadina y ciertos agentes antimicrobianos o con su empleo en pacientes con disfunción hepática grave. Por lo común, es muy poca la terfenadina que circula en el plasma porque la administrada por vía oral se metaboliza extensamente a su primer paso por el hígado. Esta vía puede ser deficiente en pacientes con disfunción hepática (por ejemplo, cirrosis causada por alcoholismo) o en quienes toman medicamentos como ketoconazol, itraconazol o antibióticos macrólidos (por ejemplo, claritromicina, eritromicina o troleandomicina), todos los cuales son inhibidores de las enzimas hepáticas. Como consecuencia, las concentraciones sanguíneas de terfenadina pueden elevarse y causar graves efectos cardíacos adversos.

Desde que se identificaron los riesgos cardíacos graves de la terfenadina, tanto el fabricante como la FDA se han propuesto informar a los proveedores de atención de salud y a los pacientes de los peligros de estas interacciones medicamentosas. Aunque el empeño puesto ha reducido la prescripción y dispensación inapropiadas de la terfenadina junto con otros medicamentos, no se han eliminado esos riesgos.

En vista de esos acontecimientos, la FDA ha determinado que se deben retirar del mercado los productos a base de terfenadina. Se ha dado un plazo de 30 días a los fabricantes de esos productos para que soliciten audiencia y demuestren por qué no se debe suspender su autorización de venta. Mientras tanto, ha aconsejado a los pacientes tratados con productos a base de terfenadina que consulten al

médico sobre la posibilidad de cambiar a otros medicamentos. La terfenadina se vende en muchos países y en varios de ellos es posible comprarla sin receta médica.

### **Albúmina y fracción de proteína plasmática: retiro del mercado mundial (Estados Unidos de América)**

La Administración de Alimentos y Medicamentos ha anunciado que Centeon, fabricante de albúmina humana (Albuminar<sup>®</sup>) y fracción de proteína plasmática (Plasma Plex<sup>®</sup>), ha resuelto retirar esos productos voluntariamente del mercado. Son distribuidos por Centeon con etiquetas de Centeon y Armour [respectivamente], y el retiro del mercado se aplica solo a estos y no a otros productos de Centeon ni a la albúmina o fracción de proteína plasmática fabricadas por otras compañías.

El fabricante ha retirado esos productos del mercado como medida de precaución ante la posibilidad de que hayan estado expuestos al riesgo de contaminación con agentes bacterianos que podrían causar infección sistémica. No se deben usar los lotes siguientes de Albuminar<sup>®</sup>: albuminar al 5%, lotes P18607 y L8212; albuminar al 25%, lotes M60902, M54512, L58211, M61403, M63204, M54912, P61205, P61805 y P62906.

### **ENMIENDAS A LA ROTULACIÓN**

#### **Benzodiazepinas o agentes similares: indicaciones para el uso (Sudáfrica)**

El Consejo de Fiscalización de Medicinas ha revisado el prospecto de las benzodiazepinas y los agentes similares. La sección sobre indicaciones dice ahora que deben usarse solo cuando la afección que se pretende tratar es grave o discapacitante o somete a la persona a mucho estrés. La información actualmente subraya que el tratamiento debe comenzar con la dosis mínima recomendada y que no hay que pasar de la dosis máxima. También indica que el

tratamiento de la ansiedad (de 8 a 12 semanas como máximo) y del insomnio (4 semanas como máximo) debe ser lo más breve posible y que es preciso reevaluar regularmente el estado del paciente. La duración del tratamiento debe incluir un proceso de disminución paulatina de varias semanas, según la indicación.

Se ofrece información sobre los pacientes en quienes no se recomiendan las benzodiazepinas, así como sobre la dependencia, reacción de rebote y duración del tratamiento.

### **REACCIONES ADVERSAS**

#### **Fluvastatina y afecciones musculares (Australia)**

El Comité Australiano de Evaluación de Medicamentos ha señalado antes el problema de las afecciones musculares relacionadas con la simvastatina y el clofibrato, agentes reductores de la concentración de lípidos. La fluvastatina (Lescol<sup>®</sup>, Vastin<sup>®</sup>) es un inhibidor de la reductasa de HMG-CoA que salió al mercado hace poco en Australia. Entre marzo y diciembre de 1996, el Comité recibió 85 informes sobre la fluvastatina. Más de una tercera parte de ellos (30) describen afecciones musculares (mialgia, miopatía, miositis, calambres en las piernas o aumento de la concentración de la creatinina (CC) o varios de esos síntomas. La fluvastatina fue el único medicamento sospechado en todos los informes, excepto en dos, y en otros tres se documentó reaparición de los síntomas al dar dosis de reprovocación. La edad de los pacientes varió de 42 a 77 años (con una mediana de 62). Las dosis diarias fueron de 20 a 40 mg y en la mayoría de los informes (20 de 24) que proporcionaron la información, el trastorno comenzó el primer mes de tratamiento.

El síntoma más frecuente fue mialgia, que se observó en 21 casos. En la mayoría de los informes no se especificaron los grupos musculares afectados, aunque en ocho se describieron dolores de las piernas y en cuatro pacientes dolor de espalda. En algunos

casos también se notificaron calambres, debilidad o ambos. En 11 informes se observaron elevaciones de la concentración de CC entre leves y marcadas, que variaron de 217 a 8 177 U/L (mediana: 317, escala de referencia de 0 a 195). Cabe señalar que en 13 informes se documentaron problemas similares con el uso previo de simvastatina u otra "estatina".

Los primeros ensayos clínicos no mostraron miopatía como efecto adverso de la fluvastatina, pero ese efecto se ha hecho evidente con la vigilancia después de la comercialización. Los prescriptores deben tener presente que el compromiso muscular es un efecto clásico de todos los inhibidores de la reductasa de la 3-hidroxi-3-metilglutamil coenzima A (HMG-CoA), incluso de la simvastatina (307 informes) y la pravastatina (29 informes).

### El uso de anticonceptivos y la displasia cervicouterina: resultados de un estudio (Nueva Zelanda)

El Grupo de Estudio de Anticoncepción y Salud de Nueva Zelanda publicó hace poco los resultados de su estudio prospectivo quinquenal en que se examina el riesgo relativo de displasia cervicouterina para las usuarias de anticonceptivos orales, dispositivos intrauterinos o acetato de medroxiprogesterona de acción prolongada (Depo-Provera®).

Se reunió a mujeres de 20 a 39 años que usaban uno de los tres métodos anticonceptivos citados. Se les tomó un frotis cervicouterino cuando entraron al estudio y otro al cabo de un mínimo de 6 semanas, pero generalmente unos 12 meses después. Las mujeres con frotis que arrojaron resultados positivos de displasia en uno de esos dos períodos se excluyeron del análisis del estudio. Se observó una relación inversa entre la displasia y la edad en el primer coito, en el primer embarazo y en el momento del estudio. Se encontró una relación directa con el número de parejas sexuales y el tabaquismo. El factor de riesgo más importante fue el número de parejas sexuales. Cuando se controlaron este y otros factores de

confusión, ningún grupo de anticonceptivos difirió de los demás de forma significativa en cuanto al riesgo de displasia cervicouterina.

La incidencia de displasia cervicouterina se estudió también en relación con el uso de cada uno de los métodos anticonceptivos antes de iniciar el estudio. En este caso también, antes de hacer el ajuste correspondiente a los factores de riesgo, era mayor la probabilidad de que ocurriera displasia en mujeres que habían recibido acetato de medroxiprogesterona de acción prolongada en el pasado, particularmente mujeres menores de 30 años que lo habían usado por más de 4 años. El número de parejas sexuales y el tabaquismo guardaron una relación importante con la incidencia de displasia. Los ajustes efectuados para compensar el efecto de los factores de riesgo eliminaron cualquier relación aparente de la displasia con la duración del uso de acetato de medroxiprogesterona de acción prolongada.

En resumen, el estudio no reveló diferencias significativas en la incidencia de displasia cervicouterina en los grupos de mujeres que usaron los tres métodos anticonceptivos. Sin embargo, se identificaron como factores de riesgo el hábito de fumar cigarrillos y el número de parejas sexuales.

### Vacunas contra la hepatitis B: reacciones musculoesqueléticas (Australia)

El Comité Australiano de Evaluación de Medicamentos ha señalado a los prescriptores que de vez en cuando ocurren reacciones adversas a la vacuna contra la hepatitis B, a pesar de ser raras. Entre 1988 y marzo de 1996, el Comité recibió 597 informes de sospecha de reacciones adversas relacionadas con la vacuna contra la hepatitis B (cuadro 1). En muchos casos, los síntomas mencionados en el cuadro ocurrieron en combinaciones análogas a un cuadro de influenza. En casi todos los informes de esta clase se describió una enfermedad intensa pero breve, que en general desapareció con el descanso y los analgésicos. Revisten par-

### CUADRO 1. Reacciones más comunes a las vacunas contra la hepatitis B

Reacción <sup>a</sup>	Número de informes
Erupción cutánea, prurito, o ambos	181
Anorexia, náusea, o vómito	131
Dolores musculoesqueléticos	106
Fiebre, escalofríos, o ambos	99
Cefalea	96
Reacciones en el sitio de la inyección	89
Mareo, vértigo o ambos	64

<sup>a</sup> Por lo común, en cada informe se incluyó más de un término denotativo de reacción.

ticular interés los 106 informes de síntomas musculoesqueléticos, como artritis, artralgia o mialgia solas o en combinación, que no estuvieron asociados con el sitio de la inyección. Alrededor de la mitad de esos casos tuvieron una enfermedad similar a la influenza y en la mayoría de ellos la vacuna fue el único agente causal sospechado.

Casi todos los pacientes tenían síntomas articulares, acompañados de mialgia en 21 casos, mientras que otros 29 sufrieron solo mialgia. Se documentó una recuperación completa en más de la mitad de los casos y, según los informes que proporcionaron la información pertinente, la mayoría (70%) se recuperaron al cabo de un mes de haber comenzado la afección.

Los profesionales de la salud deben tener presente que la profilaxis con vacunas recombinantes contra la hepatitis B puede asociarse con dolores articulares o musculares o ambos, que suelen comenzar durante el mes posterior a la vacunación y durar varias semanas.

### Trimetoprima/sulfametoxazol (cotrimoxazol): informes de reacciones adversas (Malasia)

Entre octubre de 1987 y octubre de 1995, el Comité Asesor en Reacciones Medicamentosas Adversas de Malasia recibió 132 informes de reacciones adversas (64 en mujeres y 69 en hombres) relacionadas con el compuesto antibacteriano trimetoprima/sulfame-

toxazol (cotrimoxazol). Los informes constituyeron 10,3% del total de informes de reacciones medicamentosas adversas (1 281). Las principales clases de reacciones notificadas fueron reacciones cutáneas (71,4%), neurológicas, gastrointestinales, respiratorias, visuales, hematológicas y de los vasos periféricos. Hubo un espectro de reacciones cutáneas desde erupción maculopapular leve hasta afecciones cutáneas más graves y potencialmente mortales, como el síndrome de Stevens-Johnson.

### Lamotrigina y reacciones cutáneas graves (Australia)

La lamotrigina (Lamictal®) es un anticonvulsivo cuya venta se autorizó en 1994 como "coadyuvante" para el tratamiento de la epilepsia, aunque también se usa ahora como monoterapia. Entre 1994 y diciembre de 1996, el Comité recibió 111 informes sobre la lamotrigina. En 36 se describieron reacciones cutáneas, sobre todo erupciones, a menudo citadas como maculopapulares. Se sabe que la lamotrigina es causa relativamente frecuente (10% en ensayos clínicos) de una erupción cutánea leve, pero son de particular interés los ocho informes de reacciones cutáneas graves, como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y erupción vesicular.

La edad de los pacientes afectados por esos casos graves varió de 3 a 35 años (con una mediana 15) y cinco de los ocho pacientes eran menores de 18 años. La reacción más rápida comenzó el primer día y la más demorada hasta 2 años después de iniciar la terapia, aunque en seis comenzó dentro del primer mes. En seis de los ocho informes se documentó la administración simultánea de valproato de sodio. En cuatro casos, la gravedad de la reacción fue tal que se necesitó hospitalizar al paciente para administrarle líquidos intravenosos y un tratamiento sistémico con corticosteroides. Se documentó recuperación en tres informes, pero en el caso de los cinco restantes se desconocía el resultado en el momento de su presentación.

En el mundo ha habido más de 100 informes del síndrome de Stevens-Johnson o de necrólisis epidérmica tóxica con el uso de lamotrigina. En la información sobre el producto se menciona la posibilidad de reacciones cutáneas graves. También se reconoce que pueden ocurrir reacciones adversas, sobre todo en pacientes que reciben valproato al mismo tiempo, ya que este producto puede reducir el aclaramiento hepático de la lamotrigina, con lo que aumentan aproximadamente al doble las concentraciones plasmáticas del medicamento con cada dosis.

Se recuerda a los prescriptores que la cuidadosa titulación incremental de la dosis puede reducir la gravedad de las reacciones cutáneas, que se necesita reducir la dosis de lamotrigina administrada a pacientes que tomen valproato siguiendo las indicaciones en el prospecto y que se debe examinar sin demora a todos los pacientes que presenten erupción cutánea teniendo presente la posibilidad de suspender el medicamento.

### Nefazodona: perfil de las reacciones adversas (Canadá)

El Programa Canadiense de Vigilancia de las Reacciones Adversas a los Medicamentos ha examinado los informes de reacciones adversas causadas por el nuevo antidepresivo nefazodona (Serzone®), desde que se autorizó su uso en mayo de 1994. Se ha recibido un total de 58 informes, en los que se citan 137 reacciones adversas. Las más comunes fueron mareo (12); náusea (11); parestesia (9); agitación (4); cefalea (4); hipotensión (4); erupción cutánea (4); vértigo (4), y vómitos (4). Casi todas esas reacciones se señalan en el prospecto.

Las concentraciones plasmáticas de algunas benzodiazepinas pueden aumentar cuando estas se administran con nefazodona. En 15 de los 58 informes, los pacientes tomaban una benzodiazepina. La nefazodona puede interactuar con otros medicamentos; por lo tanto, esa posibilidad debe tenerse en cuenta al considerar su administración simultánea con otros medicamentos.

### Piritildiona/difenhidramina: agranulocitosis (España)

El Centro de Farmacovigilancia del Instituto Catalán de Farmacología recibió 281 informes de agranulocitosis de 1980 a 1995, de los cuales nueve guardaron relación con el uso de un compuesto sedante hipnótico a base de piritildiona y difenhidramina (Soñodor®). Se identificó otro caso en las publicaciones del campo. El análisis reveló que se puede conseguir Soñodor® libremente en las farmacias, a pesar de que es un medicamento cuya venta solo se autoriza con receta médica.

Pese a la poca información disponible sobre la piritildiona, se llegó a la conclusión de que puede causar agranulocitosis. Si se tienen en cuenta la falta de información sobre la farmacología clínica de la piritildiona y la gravedad de la reacción, pese al pequeño número de casos notificados, se estima que es desfavorable la relación entre sus riesgos y sus beneficios.

### Reacciones adversas en pacientes infectados por VIH: análisis (Reino Unido)

Las reacciones adversas son sumamente comunes en pacientes infectados por VIH, sobre todo en los que tienen sida. Quizá sean dos los factores de importancia primordial:

- La toxicidad intrínseca de muchos de los fármacos empleados, sobre todo de los antiviricos;
- una mayor posibilidad de reacciones producidas por mediación inmunitaria como resultado de la pérdida de la regulación normal de la actividad de los linfocitos B que se produce por destrucción de linfocitos CD4 (células T auxiliares).

Otros tres factores potencian los efectos de toxicidad y alteración de la regulación inmunitaria:

- El período de exposición de los pacientes de sida a muchas medicinas: por lo general se necesitan tratamientos dirigidos al propio VIH

(antirretrovíricos) o a la supresión de infecciones oportunistas importantes durante el resto de la vida del paciente;

- la gran variedad de los tratamientos que toman los pacientes de sida: las posibilidades de interacción medicamentosa son enormes;
- los pacientes de sida pueden metabolizar los medicamentos con menos eficiencia que las personas sanas, aunque todavía hay pocas pruebas de que esto tenga importancia.

Los pacientes con infección por VIH están propensos a reacciones adversas causadas por los siguientes:

- medicamentos antirretrovíricos: zidovudina, zalcitabina y didanosina: supresión de la función de la médula ósea y lesión de los nervios periféricos;
- fármacos empleados para tratar las infecciones oportunistas: trimetoprima/sulfametoxazol (cotrimoxazol): insuficiencia de la médula ósea y erupciones; pentamidina: hipoglucemia y pancreatitis; clindamicina: colitis pseudomembranosa; sodio Fosarnet: nefrotoxicidad; tratamiento antituberculoso: neuropatía periférica;
- interacciones medicamentosas, especialmente con fluconazol y rifampicina;
- reacciones de hipersensibilidad, especialmente reacciones cutáneas a trimetoprima/sulfametoxazol.

## USO RACIONAL

### Preparaciones a base de *Echinaceae*: no se recomiendan (Alemania)

Los informes divulgados recientemente en los medios de comunicación sobre reacciones adversas graves relacionadas con el uso de preparaciones a base de *Echinaceae*, entre ellas tres defunciones, han suscitado gran incertidumbre entre el público con respecto a los riesgos y beneficios de esos productos.

El Comité de Medicamentos de la Sociedad Farmacéutica Alemana señala que las reacciones adversas a la *Echinaceae* son sumamente raras pese a su uso generalizado, pero que su eficacia se ha puesto en tela de juicio. Algunos médicos estiman que son eficaces en un tratamiento "inmunoestimulante"; otros, particularmente los farmacólogos, creen que eso no se ha comprobado y que no se puede descartar el riesgo de reacciones adversas graves.

La Comisión de Fitoterapéutica concluyó en su análisis de 1992 que "*Como no se ha comprobado la eficacia de las indicaciones hechas, no se puede recomendar su uso terapéutico. No se justifica el empleo de formulaciones parenterales por causa de los riesgos*". No obstante, las siguientes indicaciones se incluyeron en la monografía oficial:

*Echinaceae purpureae herba*: Se usa como tratamiento coadyuvante de infecciones recurrentes de los pulmones y vías urinarias; heridas superficiales refractarias. Contraindicaciones y reacciones adversas: reacciones alérgicas.

*Echinaceae pallidae radix*: Se usa como tratamiento coadyuvante de infecciones similares a la influenza. Contraindicaciones: enfermedades sistémicas graves.

### Fármacos anoréxicos: se restringe el uso (Francia)

En mayo de 1995, la Agencia de Medicamentos instituyó medidas para restringir el uso de fármacos anoréxicos a base de anfetamina solo al tratamiento de pacientes con obesidad grave, por un período de menos de 3 meses. Estas medidas se tomaron debido al riesgo de hipertensión arterial pulmonar, enfermedad rara pero potencialmente mortal relacionada con el consumo de esos productos.

Tras una evaluación más detallada, dicha Agencia ha decidido modificar el sistema de prescripción de esos productos. El tratamiento de la obesidad exige un enfoque terapéutico global: las fenfluraminas podrían ser útiles a largo plazo en algunos casos; los fármacos análogos a la anfetamina podrían ser eficaces pero habría que limi-

tar la duración del tratamiento debido a la posibilidad de dependencia.

Conviene tratar la obesidad en unidades especializadas, con una receta inicial válida por un año expedida por especialistas en endocrinología y enfermedades metabólicas, o en medicina interna, o por médicos que ejerzan en esas unidades. Se permite la renovación de la receta por médicos generales. Los farmacéuticos pueden dispensar el medicamento solo si se presentan ambas recetas (la recibida en el hospital en un principio y la de renovación).

En lo que respecta a las preparaciones elaboradas en las farmacias, la Agencia recuerda a los médicos que el Ministro de Salud ha prohibido la preparación y distribución de productos que contengan fármacos anoréxicos a base de anfetamina o fenfluramina. Una decisión más reciente ha extendido esa prohibición a todos los ingredientes activos incluidos en este grupo y a algunos de los que está analizando el Organismo Europeo de Evaluación de Medicamentos.\* Los siguientes productos son los afectados:

- Anfetaminas: anfepramona (Anorex<sup>®</sup>, Moderatan<sup>®</sup>, Prefamone<sup>®</sup>, Tenuate Dospan<sup>®</sup>); clobenzorex (Dinintel<sup>®</sup>); fenproporex (Fenproporex<sup>®</sup>); mefenorex (Incital<sup>®</sup>).
- Fenfluraminas: dexfenfluramina (Isomeride<sup>®</sup>); fenfluramina (Ponderal<sup>®</sup>).

Ingredientes activos cuya preparación se prohíbe en las farmacias:

acridorex; anfecloral; anfeptorex; anfepramona; anfetamina; aminorex; benfluorex\*; benzfetamina; clorfen-termina; clobenzorex; cloforex; clominoxorex; clorfen-termina; dexanfetamina; desfenfluramina; difemetorex; etilanfetamina; etolorex; fenbutrazato; fendimetrazina; fenetilina; fenfluramina; fenisorex; fenmetrazina; fenozolona\*; fenproporex; fentermina; flucetorex; fludorex; fluminorex; formetorex; furfenorex; indanorex; levanfetamina; mazindol; mefenorex; metanfep-ramona; metanfetamina; morforex; catina\* (norseudoefedrina); ortetamina; oxifentorex; pentorex; picilorex; propilhexedrina; tiflorex.

## **Talidomida: uso restringido (Argentina)**

El Ministerio de Salud y Acción Social ha aprobado una resolución en virtud de la cual se restringe el uso de la talidomida para asegurarse de que las mujeres embarazadas no tengan acceso a ese producto. Las indicaciones se limitan estrictamente al tratamiento de la lepra y ahora se puede obtener talidomida solo con receta especial y para uso exclusivamente en los hospitales.

Como parte de la información sobre el producto, se imprime la siguiente advertencia en un lugar visible de la etiqueta y se incluye en el prospecto:

*"Advertencia especial: Este medicamento no debe administrarse a mujeres embarazadas en ningún caso ni a las que puedan tener hijos. Su ingestión produce malformaciones fetales".* La sección sobre precauciones y advertencias dirá: *No se debe administrar a mujeres embarazadas o que puedan quedar en ese estado sin un método anticonceptivo seguro.* La resolución estipula también que se prohíbe el uso de marcas comerciales o nombres ficticios para los productos farmacéuticos que contengan talidomida como ingrediente activo.

La guía vigente de la OMS para el tratamiento de la lepra indica que se puede usar talidomida bajo estricta supervisión médica en pacientes con eritema nudoso leproso resistente al tratamiento. Sin embargo, en vista de su conocida teratogenicidad no debe administrarse nunca a mujeres de edad reproductiva.

## **Sotalol: se restringen las indicaciones (Reino Unido)**

El sotalol (Sotacor®), antagonista no selectivo de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, tiene un efecto arritmógeno dependiente de la dosis. Prolonga el intervalo QT, que predispone a la manifestación de *torsade de pointes*. Los factores de riesgo incluyen tener antecedentes de un intervalo QT prolongado, tratamiento simultáneo con varios medicamentos, bradicardia, hipocaliemia, hipomagnesemia y

concentraciones elevadas de sotalol plasmático.

En el mundo, el sotalol se ha vinculado a 123 notificaciones espontáneas de *torsade de pointes*. En el Reino Unido ha habido seis notificaciones de arritmia ventricular (incluidas dos de *torsade de pointes*), en cinco de las cuales se administró el medicamento para tratar casos de angina de pecho o hipertensión. Es muy probable que haya subnotificación por la dificultad de distinguir la arritmia ventricular causada por una enfermedad de la proarritmia yatrógena.

A la luz de la información disponible hoy en día, las indicaciones del sotalol se han circunscrito al tratamiento de la arritmia ventricular o a la profilaxis de las arritmias supraventriculares. El sotalol ya no debe usarse para el tratamiento de la angina de pecho, la hipertensión ni la tirotoxicosis, como tampoco para la prevención secundaria después de un infarto del miocardio. Faltan pruebas de que el sotalol tiene una relación favorable entre riesgos y beneficios en comparación con otros antagonistas de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos empleados para tratar esas afecciones. Cabe señalar que si se suspende el sotalol hay que reducir la dosis gradualmente.

## **DECISIONES DIVERSAS**

### **La FDA autoriza el uso de troglitazona para los pacientes de diabetes mal controlada con insulino-terapia (Estados Unidos de América)**

La FDA ha autorizado el uso de troglitazona (Rezulin®), nuevo medicamento para tratar la diabetes tipo II mal controlada con insulino-terapia. La troglitazona se destina a pacientes con diabetes del adulto que deben tomar insulina, pero que siguen teniendo mal controladas sus concentraciones sanguíneas de glucosa. El medicamento ofrece a esos pacientes diabéticos la posibilidad de reducir o eliminar su dependencia de la insulina y mejorar el control de la glice-

mia. Los pacientes también deben mantener un peso apropiado y seguir un régimen de alimentación bien equilibrado. La siguiente información puede ser útil para responder a algunas preguntas.

La diabetes puede producir daño a los ojos, riñones, corazón y circulación periférica. El tipo II, llamado a menudo diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID), que comienza generalmente en la edad adulta, suele guardar relación con el exceso de peso.

El nuevo medicamento, que es el primero de su género de sustancias químicas, mejora lo que parece ser una importante causa básica de la diabetes del adulto: la resistencia del cuerpo a la insulina. En dos ensayos clínicos con más de 500 pacientes se demostró que la troglitazona mejora mucho la capacidad de los pacientes para utilizar la insulina (producida en el cuerpo o inyectada) en el tratamiento de la diabetes.

Por lo general, la troglitazona fue bien tolerada en ensayos clínicos. Los efectos adversos comúnmente notificados comprendieron infección, dolor y cefalea, pero ocurrieron con una frecuencia comparable a la observada en personas que recibieron placebo. Debe recetarse con cuidado a los pacientes con casos avanzados de insuficiencia cardíaca o enfermedad hepática.

### **Albendazol: autorizado para tratar la neurocisticercosis e hidatidosis (Estados Unidos de América)**

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) ha autorizado la venta del antihelmíntico albendazol (Albenza®) para el tratamiento de la neurocisticercosis e hidatidosis. La neurocisticercosis es causada por larvas de tenia en la carne de cerdo y es la principal causa infecciosa de convulsiones epilépticas en el mundo. Se contrae al ingerir alimentos o agua contaminados. Es posible que los síntomas no se manifiesten por 5 años o más después de la exposición. Se ha descubierto que el albendazol es eficaz en 40 a 70% de los casos.



La hidatidosis quística causa quistes parasíticos que van aumentando de tamaño en el hígado, pulmones, cavidad abdominal, cerebro o huesos, o en todos esos sitios. Esos quistes crecen lentamente y pueden pasar desapercibidos por años. La enfermedad se contrae por contacto estrecho con perros infectados. El albendazol elimina los quistes hidatídicos en cerca de 30% de los pacientes y reduce su tamaño en otro 40%.

Los efectos adversos del medicamento incluyen la disminución de la función hepática y reducción del recuento de leucocitos. En pacientes con neurocisticercosis, los efectos adversos más comunes son cefalea, náusea y vómito. En pacientes con hidatidosis, los efectos adversos más comunes son anomalías de la función hepática, dolor abdominal, náusea y vómito. El albendazol se ha designado como medicamento "huérfano".

### **Ácido acetilsalicílico: autorizado para tratar casos de sospecha de infarto agudo del miocardio (Estados Unidos de América)**

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) ha propuesto enmendar la versión provisional de la monografía final de los productos analgésicos, antiinflamatorios y antiartríticos para uso interno y de venta libre, a modo de incluir el empleo del ácido acetilsalicílico (aspirina) solo, con revestimiento entérico y con un antiácido para reducir el riesgo de mortalidad por accidentes vasculares en personas con sospecha de infarto agudo del miocardio.

### **La FDA autoriza el uso de un nuevo medicamento contra la enfermedad de Alzheimer (Estados Unidos de América)**

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

de América (FDA) ha autorizado el uso de Aricept® (donepezil) para tratar los síntomas leves o moderados de la enfermedad de Alzheimer, afección progresiva que afecta a la memoria, al juicio y a la capacidad de raciocinio. El Aricept® es un inhibidor de la colinesterasa que aumenta las concentraciones de acetilcolina, neurotransmisor importante para la función cognoscitiva. Aunque no se ha demostrado que el medicamento contrarreste la causa básica de la enfermedad de Alzheimer, puede moderar algunos de sus síntomas.

En un estudio de 30 semanas con 473 pacientes, los que fueron tratados con Aricept® mejoraron en dos escalas de evaluación cuando fueron comparados con pacientes que recibieron placebo. En un segundo estudio de 15 semanas se confirmaron esos resultados. Se evaluó la capacidad del Aricept® de modificar la función cognoscitiva con la Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer, es decir, la puntuación de subescalas de la función cognoscitiva (conocida como ADAS Cog), medida que incluye una prueba funcional específica para evaluar la memoria, la atención, el lenguaje y la capacidad de raciocinio. Una evaluación basada en entrevistas a médicos permitió confirmar clínicamente el beneficio del tratamiento.

Según los dos ensayos clínicos, la mayoría de los pacientes pueden tolerar los efectos secundarios típicos, como diarrea y náusea. En la rotulación también se advierte que el medicamento puede causar bradicardia (arritmias), sobre todo en pacientes con afecciones subyacentes de la conducción cardíaca. Se han notificado casos de síncope (desmayo) en algunos pacientes.

La FDA autorizó el uso de Aricept®, por primera vez en el mundo entero, en menos de 7,5 meses. Este es solo el segundo medicamento autorizado para tratar los síntomas de la enfermedad citada. En 1993 se autorizó el uso de Tacrine® (cognex).

## **REFERENCIAS**

- AIS Bolivia. *Boletín No. 84*, Vol. XI, No. 2, febrero-marzo de 1997.
- Australian Adverse Drug Reactions Bulletin*. Vol. 16, No. 1, febrero de 1997.
- Food and Drug Administration. *Talk Paper*. 30 de enero de 1997.
- Food and Drug Administration. *Talk Paper*. 26 de noviembre de 1996.
- Food and Drug Administration. *Talk Paper*. 13 de enero de 1997.
- Food and Drug Administration. *FDA Medical Bulletin*. Vol. 27, No. 1, marzo de 1997.
- WHO DRS Information Exchange Service. *Alert*. No. 56, 28 de febrero de 1997.
- WHO DRS Information Exchange Service. *Alert*. No. 54, 16 de enero de 1997.
- WHO Drug Information*. Vol. 10, No. 3, 1996.
- WHO Drug Information*. Vol. 10, No. 4, 1996.
- WHO Pharmaceuticals Newsletter*. No. 9, septiembre de 1996.
- WHO Pharmaceuticals Newsletter*. No. 10, octubre de 1996.
- WHO Pharmaceuticals Newsletter*. No. 11/12, diciembre 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.