

### RETIROS DEL MERCADO

Troglitazona; piritiona cínica para uso tópico con clobetasol; quinina/cloruro de metiltioninio; cumarina sintética; catéteres venosos centrales.

### ENMIENDAS A LA ROTULACIÓN

Fluoroquinolonas; alimentos a base de avena; acarbosa y voglibosa

### REACCIONES ADVERSAS

Clasificación de errores de medicación; calcitriol; fluvastatina; carbamazepina; tramadol; cumarina; aciclovir; ácido alendrónico; minociclina; clozapina; vacunas contra la influenza; antiinflamatorios no esteroideos; medicinas alternativas para el tratamiento del cáncer; vacunas contra la hepatitis B

### USO RACIONAL

Inhibidores de la ECA; mefloquina; carbamazepina; interacción del jugo de toronja con medicamentos; ciclopentiazida; bloqueadores de los canales de calcio; dispositivos de punción digital con resorte y transmisión del virus de la hepatitis C; minociclina; interacción de la carbamazepina con la nefazodona; combinación de piritildiona y difenhidramina; nifedipina; ticlopidina; sulfato de magnesio; aspartamo; productos medicinales en combinaciones fijas

## RETIROS DEL MERCADO

### Troglitazona: retiro en el Reino Unido y cambio en la etiqueta en los Estados Unidos de América

**Reino Unido.** La troglitazona es el primer agente antidiabético activo en forma oral de una nueva clase de productos. Fue lanzado en los Estados Unidos y Japón en marzo de 1997 y en el Reino Unido en octubre de ese mismo año. Se sabe que en el mundo se han presentado 130 casos (seis de ellos mortales) de reacción hepática a la troglitazona. La reacción aparece en un lapso promedio de 3 meses (aunque varía de 2 semanas a 8 meses). En el Reino Unido aproximadamente 5 000 pacientes han sido tratados y se ha notificado un caso de disfunción hepática. Aún no están identificados los factores de riesgo de las reacciones hepáticas, lo cual sugiere que el producto podría ser utilizado de forma segura por algunos pacientes. Tampoco se conoce a cabalidad la frecuencia de esas reacciones.

Aproximadamente 370 000 pacientes en el mundo han sido tratados con el medicamento durante un mínimo de 3 meses. En general, la información disponible indica que los riesgos del tratamiento con troglitazona superan a sus beneficios. Por lo tanto, a partir de diciembre de 1997 las compañías correspondientes en el Reino Unido han iniciado un retiro voluntario del producto y han dado a conocer esa decisión por medio de cartas dirigidas a médicos y farmacéuticos.

**Estados Unidos de América.** A raíz de los recientes informes sobre daño hepático asociado con el uso del antidiabético troglitazona (Rezulin<sup>®</sup>), el fabricante del producto incluyó un mensaje de alerta en la etiqueta. Alrededor de 500 000 pacientes en los Estados Unidos han sido tratados con troglitazona y de ellos aproximadamente 85 000 la han estado tomando por un mínimo de 6 meses. Para octubre de 1997 se habían recibido 35 notificacio-

nes de lesiones hepáticas de diferente grado. Las notificaciones incluyen desde una elevación moderada de las concentraciones de las transaminasas hasta lesiones que llevaron a un trasplante de hígado y a la muerte. Basándose en estas notificaciones, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos y el fabricante están recomendando controlar estrictamente las concentraciones de transaminasas de forma rutinaria durante los dos primeros meses de tratamiento con troglitazona y continuarlo cada 3 meses durante el primer año y consecutivamente de forma periódica. También se deben hacer pruebas de función hepática a todo paciente que presente síntomas tales como náusea, vómitos, dolor abdominal, agotamiento, anorexia o bilirrubinuria. Los pacientes que al ser tratados con troglitazona presentan ictericia o tienen pruebas de laboratorio indicadoras de lesión hepática deben dejar de tomar el medicamento. (Véase "Información farmacológica", julio de 1997.)

### **Formulaciones de piritiona cínica de uso tópico (Skin-Cap®) que contienen clobetasol: suspensión de la venta (Bélgica, Dinamarca y Estados Unidos de América)**

**Bélgica.** El Cuerpo de Inspectores de Productos Farmacéuticos ha retirado del mercado todos los lotes de formulaciones en aerosol, champú y crema de un producto que contiene piritiona cínica (Skin-Cap®: Laboratorios Cheminova Internacional), agente antiseborreico recomendado para el tratamiento de la caspa, la dermatitis seborreica, la psoriasis y otras afecciones cutáneas.

Se ha descubierto que este producto contiene clobetasol, corticosteroide que no se identifica en la etiqueta. Se ha advertido a los pacientes que la interrupción súbita del uso puede causar graves reacciones adversas o empeorar la psoriasis. Se les aconseja que se comuniquen con el médico inmediatamente.

La presencia de clobetasol se confirmó por espectroscopia con rayos infrarrojos en un laboratorio oficial de Bélgica y puede deberse a contaminación cruzada (dato que no pudo confirmarse). No fue posible investigar las condiciones de fabricación puesto que el producto era importado de España. Se ha iniciado acción judicial contra la empresa encargada de la comercialización del producto en Bélgica sin autorización de venta como producto medicinal y se han retirado esos productos del mercado.

**Dinamarca.** Los productos que contienen Skin-Cap® se han vendido como cosméticos para tratar la caspa y la sequedad de la piel. A partir de los resultados de un análisis que revela la presencia de clobetasol, que se clasifica como producto medicinal para el tratamiento del eccema y la psoriasis, el Organismo Danés de Medicamentos ha pedido al importador de Skin-Cap® que descontinúe la venta. Se ha aconsejado a los usuarios de los productos Skin-Cap® que consulten al médico.

**Estados Unidos de América.** La Administración de Alimentos y Medi-

camentos también ha hecho una advertencia a los consumidores sobre las formulaciones de Skin-Cap® de uso tópico, que se venden en los Estados Unidos sin receta. El análisis de la FDA mostró que estos productos contienen concentraciones de clobetasol de una potencia obtenible solo con receta y recaló que pueden provocar reacciones adversas potencialmente graves y suprimir la capacidad que tiene el organismo de producir sus propios corticosteroides.

Además de esta advertencia, la FDA ha hecho un anuncio nacional sobre la importación de esos productos en el que se pide su decomiso en todos los puntos de entrada fronterizos, y el principal distribuidor ha dejado de venderlos en la Florida.

### **Combinación (inyectable) de quinina/cloruro de metiltioninio: propuesta de retiro del mercado y enmienda de la rotulación (Tailandia)**

Como complemento del aviso 56 sobre el riesgo de reacciones adversas graves por el uso antimalárico de un compuesto a base de diclorhidrato de quinina y de cloruro de metiltioninio (azul de metileno) como antimalárico, el Comité Asesor en Reacciones Adversas a los Medicamentos de la Administración de Alimentos y Medicamentos ha propuesto su retiro del mercado. También se ha iniciado un proceso de reevaluación sobre la rotulación de los productos que contienen diclorhidrato de quinina.

### **Cumarina (sintética): se suspende la autorización de venta por hepatotoxicidad (Francia)**

La Agencia de Medicamentos ha suspendido la venta de cumarina sintética (Lysedem®: Knoll) después de examinar varios informes de hepatotoxicidad. La cumarina se recomienda para el tratamiento del linfedema de las extremidades superiores después de radioterapia o de cirugía de cáncer de mama.

Los resultados preliminares de una encuesta nacional hecha en 1995 muestran que se habían notificado al sistema de farmacovigilancia o al fabricante 33 casos validados de efectos hepáticos adversos. Se notificó hepatitis citolítica en 85% de los casos y se observó ictericia en 13 casos. Según se indicó, se había recetado cumarina para el tratamiento de linfedema después de cáncer de mama solo en 30% de los casos y también para el tratamiento de insuficiencia venosa. Ocurrieron tres casos de insuficiencia hepática, de los cuales dos fueron mortales y el otro exigió trasplante de hígado. La incidencia de reacciones hepáticas se estimó en dos casos por 10 000 al año.

También se examinarán todos los demás productos que contienen cumarina.

### **Catéteres venosos centrales (Arrowguard®): retiro del mercado por choque anafiláctico (Japón)**

La División de Inocuidad de la Oficina de Seguridad Farmacéutica y Médica del Ministerio de Salud y Asistencia Social ha pedido al fabricante de un catéter venoso central (Arrowguard®: Arrow) que envíe una circular a los médicos, después de haber recibido informes de 12 casos de choque anafiláctico relacionado con su uso.

La superficie del catéter se trata con sulfadiazina de plata y clorhexidina para fines antisépticos. La División de Inocuidad llegó a la conclusión de que la clorhexidina era la causa en algunos casos. Se pidió a los médicos que verificaran la hipersensibilidad con anamnesis o prueba de punción y que instituyeran con anticipación las medidas de urgencia necesarias en caso de choque anafiláctico.

A pesar de esas precauciones, dicho Organismo recibió otro informe (de un caso mortal) de choque anafiláctico. Algún tiempo después, la compañía suspendió voluntariamente la venta de los productos y los retiró del mercado del Japón el 19 de agosto de 1997.

Aunque el catéter se vendió en todo el mundo, solo en el Japón se ha notificado choque anafiláctico causado por

cateterización. Si usted tiene conocimiento de casos similares ocasionados por catéteres venosos centrales, sírvase enviar la información correspondiente a Safety Division, Pharmaceutical and Medical Safety Bureau, Ministry of Health & Welfare, 1-2-2, Kasumagaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-45 Japón (Atención: Dr. Kazuhisa Hasebe). Fax +81-3-3508.4364.

## ENMIENDAS A LA ROTULACIÓN

### **Fluoroquinolonas: se enmienda la información sobre el producto (Estados Unidos de América)**

La Administración de Alimentos y Medicamentos ha solicitado a los prescriptores y farmacéuticos que avisen a los pacientes y dispensadores de cuidados médicos de la posibilidad de tendinitis y ruptura de los tendones durante el tratamiento con agentes antimicrobianos que contengan fluoroquinolonas o después del tratamiento. Se ha pedido a los fabricantes que agregen la siguiente advertencia al prospecto de la ciprofloxacina, enoxacina, lomefloxacina, norfloxacina y ofloxacina: *“Se ha notificado ruptura de los tendones del hombro, de la mano y de Aquiles que ha exigido reparación quirúrgica o causado discapacidad prolongada al administrar [nombre del producto]. Se debe discontinuar la administración de [nombre del producto] si el paciente sufre dolor, inflamación o ruptura de un tendón. Los pacientes deben descansar y abstenerse de hacer ejercicio hasta cuando se haya descartado con seguridad el diagnóstico de tendinitis o ruptura de los tendones. La ruptura puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con [nombre del producto] o después”. Se debe agregar una advertencia similar a la información para los pacientes.*

### **Alimentos a base de avena: se permite afirmar en la etiqueta la reducción del riesgo de cardiopatía (Estados Unidos de América)**

Después de examinar varias pruebas científicas que sugieren la presen-

cia de una relación entre la fibra soluble de los alimentos a base de avena entera y la reducción del riesgo de cardiopatía coronaria, la Administración de Alimentos y Medicamentos determinó que la fibra soluble de  $\beta$ -glucana de la avena entera es el principal elemento causante del efecto reductor del colesterol total y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) de los regímenes que contienen esos alimentos a base de avena entera en concentraciones apropiadas.

Por lo tanto, dicho organismo ha autorizado que se indiquen en la etiqueta los beneficios para la salud de los alimentos que contienen fibra soluble de avena entera (avena en copos y salvado y harina de avena) y ha señalado que esos alimentos, como parte de un régimen con poco contenido de grasa saturada y colesterol, pueden reducir el riesgo de cardiopatía coronaria.

Los productos cuyas etiquetas pueden indicar los beneficios para la salud deben proporcionar un mínimo de 0,75 gramos de fibra soluble en cada porción, y la cantidad necesaria para reducir las concentraciones de colesterol es de aproximadamente 3 gramos diarios.

Aún no se han evaluado las fuentes de fibra soluble de  $\beta$ -glucana distintas de la avena entera.

### **Acarbosa y voglibosa: se enmienda el prospecto por causa de hipoglucemia (Japón)**

La Oficina de Asuntos Farmacéuticos ha recibido informes de 18 casos de síntomas hipoglucémicos después de la monoterapia con acarbosa (Glucobay®: Bayer) y voglibosa (Basen®: Takeda), inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa. Los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa se recomiendan para el tratamiento de la diabetes mellitus, demoran la digestión y absorción de carbohidratos y mejoran la hiperglucemia posprandial. Quince informes se asociaron con el uso de acarbosa (en tres pacientes ancianos debilitados) y otros tres con el de voglibosa (todos en pacientes con cirrosis hepática). Los pacientes tenían

de 50 a 84 años, excepto uno que tenía 15 años.

En vista de lo anterior, la Oficina de Asuntos Farmacéuticos ha enmendado las secciones sobre precauciones que aparecen en la información autorizada sobre la acarbosa para indicar que se presentaron hipoglucemia y síntomas hipoglucémicos en pacientes ancianos debilitados sin haberse administrado otros antidiabéticos, y sobre la voglibosa para indicar que se presentaron síntomas hipoglucémicos en pacientes con disfunción hepática grave sin haberse administrado otros antidiabéticos.

## REACCIONES ADVERSAS

### **Errores de medicación: índice de clasificación (Estados Unidos de América)**

El Consejo Nacional Coordinador de la Notificación y Prevención de Errores de Medicación ha dado un primer paso hacia el establecimiento de clases generales para errores de medicación al crear el llamado Índice de errores de medicación para la clasificación de errores (véase el cuadro 1). Este nuevo sistema de indización ayudará a los profesionales de la salud a detectar errores de medicación de una forma coherente y sistemática.

El Consejo promoverá el uso del Índice de errores de medicación en los establecimientos asistenciales, tales como hospitales, servicios de atención prolongada y farmacias al por menor, e insta a los investigadores y vendedores de programas informáticos de detección de errores de medicación a que lo usen.

### **Calcitriol: hipercalcemia (Australia)**

En los últimos 4 años, el Comité Asesor en Reacciones Adversas a los Medicamentos ha recibido 51 informes de reacciones adversas relacionadas con el uso de calcitriol, metabolito activo de la vitamina D que se recomienda para el tratamiento de la osteoporosis. Las reacciones más comúnmente notificadas fueron erupción (7),

**CUADRO 1. Tipos de errores de medicación y sus consecuencias**

Tipo de error/Clase	Consecuencia
Ningún error:	
Clase A	Circunstancias o acontecimientos que pueden causar error
Error — sin lesión:	
Clase B	Ocurrió un error, pero el medicamento no llegó al paciente.
Clase C	Ocurrió un error en que se administró el medicamento al paciente, sin que le causara ninguna lesión.
Clase D	Ocurrió un error que exigió mayor vigilancia del paciente, pero que no le causó ninguna lesión.
Error — con lesión:	
Clase E	Ocurrió un error que exigió tratamiento o intervención y que causó una lesión pasajera al paciente.
Clase F	Ocurrió un error que llevó a una hospitalización inicial o prolongada y que causó una lesión pasajera al paciente.
Clase G	Ocurrió un error que causó una lesión permanente al paciente.
Clase H	Ocurrió un error que causó un incidente casi mortal (por ejemplo, paro cardíaco por anafilaxis).
Error — muerte:	
Clase I	Ocurrió un error que causó la muerte del paciente.

prurito (6), cefalea e hipercalcemia (4 de cada una) y artralgia, dolor torácico, estreñimiento y náusea (3 de cada una). Uno de los casos de hipercalcemia fue mortal.

El Comité señala que, a pesar de saberse que el calcitriol causa hipercalcemia, la vigilancia quizá no es tan asidua como debe ser.

### Fluvastatina: las afecciones musculares son efecto genérico (Australia)

Ya se han notificado afecciones musculares relacionadas con el uso de simvastatina y clofibrato, agentes reductores de lípidos. Entre marzo y diciembre de 1996, el Comité Asesor en Reacciones Adversas a los Medicamentos recibió un total de 85 informes sobre la fluvastatina. Más de un tercio de esos informes (30) describen afecciones musculares. La fluvastatina fue el único medicamento sospechado en todos ellos, excepto en dos, y en tres se documentó una recurrencia de los síntomas cuando se administró de nuevo.

Los efectos notificados con más frecuencia fueron mialgia (21 informes), dolores en las piernas (8) y dolor de espalda (4). En algunos casos también se notificaron calambres, debilidad, o

ambas cosas. En 11 informes se observó una elevación leve a moderada de la concentración de la creatinina. En 13 informes se documentaron problemas similares con el uso previo de simvastatina o de otra "estatina".

Los prescriptores deben saber que el compromiso muscular es un efecto común de todos los inhibidores de la reductasa de la  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilglutaril coenzima A (HMG-CoA).

### Carbamazepina: análisis de reacciones adversas (Malasia)

Entre 1988 y 1996, el Comité Asesor en Reacciones Adversas a los Medicamentos de Malasia recibió 103 informes de reacciones adversas causadas por el uso de carbamazepina, agente anticonvulsionante, algunas de las cuales fueron graves y potencialmente mortales.

La carbamazepina fue el único medicamento sospechado en 96 de los 103 informes. Las reacciones mucocutáneas son las notificadas más comúnmente y comprenden desde erupción maculopapular leve (25 informes) hasta reacciones cutáneas más graves y potencialmente mortales, como la necrólisis epidérmica tóxica (2) y el síndrome de Stevens-Johnson (48). Casi todas las reacciones se debieron a hipersensibili-

dad o fueron reacciones idiosincrásicas a la carbamazepina. Sin embargo, un pequeño número fue el resultado de dosis indebidamente altas. En vista de la gravedad de los efectos, el Comité aconseja observar estrictamente a los pacientes que tomen carbamazepina para determinar si tienen signos de reacciones de hipersensibilidad, en particular durante el tratamiento inicial. Se debe discontinuar la carbamazepina de inmediato si ocurre erupción o cualquier signo de efectos adversos.

### Tramadol: síntomas de privación, dependencia y convulsiones (Reino Unido)

El Comité de Inocuidad de los Medicamentos ha examinado varios informes de reacciones adversas al tramadol (Zydol®), analgésico no opioide, y expresado preocupación por el gran número de informes de farmacodependencia (5), síntomas de privación (28) y convulsiones (28, entre ellos uno de agravamiento de la epilepsia).

Cinco de los pacientes con síntomas de privación tomaban dosis mayores de 400 mg diarios de tramadol (la dosis máxima acostumbrada). Un paciente tenía antecedentes de adicción a los opiáceos y otro, de abuso del alcohol. Para disminuir a un mínimo el riesgo de dependencia es importante tener en cuenta lo siguiente:

- El tratamiento con tramadol debe ser breve e intermitente.
- Conviene emplear el tramadol solo para aliviar el dolor moderado e intenso.
- El tramadol debe emplearse con mucho cuidado en pacientes con antecedentes de adicción o dependencia.

Para reducir el riesgo de convulsiones, el Comité recomienda lo siguiente:

- Los pacientes con antecedentes de epilepsia o los que son propensos a convulsiones deben tratarse con tramadol solamente si hay razones convincentes.

- Conviene emplear el tramadol con precaución en pacientes tratados con medicamentos que puedan reducir el umbral en que ocurren las convulsiones, particularmente los antagonistas selectivos de la serotonina y los antidepresivos tricíclicos.

### Cumarina: medidas reglamentarias (Australia, Nueva Zelandia y Suiza)

**Australia.** El Comité Australiano para la Evaluación de los Medicamentos ha recibido 10 informes de pacientes con anomalías en las pruebas de función hepática o signos más graves de hepatotoxicidad (entre ellos dos casos mortales) por el uso de comprimidos que contienen 200 mg de cumarina. Como consecuencia, en agosto de 1996 las autoridades sanitarias cancelaron el registro de la cumarina.

La cumarina guarda relación química con los anticoagulantes del tipo 4-hidroxi-cumarina, de los que forma parte la warfarina, pero no tiene actividad anticoagulante. Se usa para el tratamiento del linfedema y se originó en Australia.

**Nueva Zelandia.** El Ministerio de Salud ha enviado una circular a los médicos informándoles de los resultados obtenidos y la decisión adoptada en Australia con respecto a la cumarina. El producto en cuestión no se ha autorizado para la venta en Nueva Zelandia, pero se receta de conformidad con la Ley sobre Medicamentos para el tratamiento del linfedema.

**Suiza.** Se han notificado a la Oficina Intercantonal de Fiscalización de Medicamentos (OICM) otros dos casos de hepatotoxicidad vinculados a la administración de cumarina. El centro de farmacovigilancia también ha recibido información sobre tres casos previos, que fueron confirmados mediante reprovocación.

En vista de estos resultados y de los obtenidos en Australia, la OICM de Suiza se encuentra en proceso de examinar el perfil de riesgos y beneficios de la cumarina y se espera la adopción de medidas reglamentarias en el futuro próximo.

### Aciclovir (oral): reacciones neurológicas (Australia)

El Comité Australiano para la Evaluación de los Medicamentos ha examinado varios informes de reacciones neurológicas relacionadas con el uso de formulaciones orales de aciclovir (Zovirax<sup>®</sup>, Zyclir<sup>®</sup>, Acyclo-V<sup>®</sup>), agente antivírico. Se sabe que ocurren reacciones neurológicas con la formulación de aciclovir para inyección intravenosa. En el cuadro 2 se presentan las reacciones neurológicas y psiquiátricas más graves relacionadas con ambas formulaciones de aciclovir.

Ocurrieron reacciones neurológicas después del uso oral en 29 pacientes, 17% de los cuales eran mujeres (entre las edades de 19 y 86 años, con una edad mediana de 55 años). La mayoría de los pacientes (20) tomaban aciclovir para tratar la infección por *Herpes zoster* (zona o ganglionitis aguda). La dosis diaria varió de 800 a 4 000 mg, pero 12 pacientes tomaban 4 000 mg diarios, que es la dosis recomendada para el tratamiento del herpes. Los efectos adversos desaparecieron rápidamente en 28 pacientes cuando se suspendió el aciclovir.

Puesto que el aciclovir se elimina principalmente por los riñones, los efectos adversos podrían ser más comunes en pacientes con insuficiencia renal. De los 29 pacientes que sufrieron síntomas neurológicos, cuatro habían recibido trasplante renal y otros ocho presentaban insuficiencia renal. En otros seis pacientes de edad avanzada (69 a 86 años), el deterioro de la función renal relacionado con la edad puede haber contribuido a la reacción.

**CUADRO 2. Reacciones neurológicas al aciclovir**

	Oral	Intravenoso
Alucinaciones	11	9
Confusión	8	5
Agitación/agresión	7	2
Encefalopatía	5	2
Convulsiones	2	2
Depresión	2	0
Coma	2	1
No. total de informes	148	59

Los otros 11 pacientes no tenían problemas renales documentados.

### Ácido alendrónico: reacciones esofágicas y recomendaciones para su uso (Reino Unido)

El ácido alendrónico (Fosamax<sup>®</sup>; Merck & Co.) es un bifosfonato empleado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Entre septiembre de 1995 y marzo de 1996, el Comité de Inocuidad de los Medicamentos recibió 116 informes espontáneos de 197 reacciones adversas. De esos, 10 informes tuvieron que ver con el esófago. Se ha tratado a cerca de 9 000 pacientes con ácido alendrónico en el Reino Unido.

A escala mundial, unos 445 000 pacientes han recibido ácido alendrónico y se han notificado 211 reacciones esofágicas, de las cuales 36 han sido graves. Los estudios antes de la venta indicaron que ocurrían reacciones esofágicas en cerca de 1,5% de los pacientes. Sin embargo, se han notificado reacciones más graves después de la venta y en cerca de la mitad de los casos en que se habían registrado datos pertinentes, el ácido alendrónico no se había tomado de acuerdo con la información de la receta.

Para reducir el riesgo de reacciones esofágicas, se deben observar las siguientes recomendaciones:

- El ácido alendrónico debe tomarse con un vaso completo de agua sola (por lo menos 200 mL) inmediatamente después de levantarse por la mañana.
- Los pacientes no deben acostarse por un mínimo de 30 minutos después de tomar los comprimidos y hasta después de tomar el primer alimento del día.
- Se deben dar instrucciones específicas a los pacientes para que se abstengan de tomar los comprimidos en el momento de acostarse o antes de levantarse por la mañana.

No se debe recetar ácido alendrónico a ningún paciente con anomalías del esófago (por ejemplo, estrechez o aca-

lasia) o con otros factores que demoren el vaciamiento esofágico. Debe emplearse con cuidado en pacientes con problemas de las vías gastrointestinales superiores (por ejemplo, disfagia, enfermedad esofágica, gastritis, duodenitis y úlcera péptica).

La frecuencia de reacciones adversas de las vías gastrointestinales superiores parece ser mayor cuando el ácido alendrónico se usa junto con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, incluido el ácido acetilsalicílico (aspirina).

### **Minociclina: examen de reacciones adversas (Australia)**

El Comité Asesor en Reacciones Adversas a los Medicamentos ha recibido 425 informes de reacciones adversas asociadas con el uso de minociclina (hasta septiembre de 1996), en que se citan el hígado, el sistema nervioso central y la piel.

**Hígado.** Se han descrito disfunción hepática (27 casos), hepatitis (9), ictericia (6), hígado graso (1) y anomalías de la función hepática (11). En 12 de los informes se citó a pacientes menores de 21 años de edad. Se recomendó el uso de minociclina para tratar el acné en 17 pacientes y para otras infecciones en el resto.

**Sistema nervioso central.** Se han notificado mareo, vértigo, afección laberíntica o ataxia (146 casos), e hipertensión intracraneana benigna (24 casos).

**Piel.** Se han observado cambios de coloración de la piel (17 casos), descritos como una pigmentación oscura o grisácea en la cara, piernas, brazos, encías, cicatrices, uñas y escleróticas.

### **Clozapina: síndrome maligno neuroléptico (Australia)**

Entre 1993 y 1997 (abril), el Comité Asesor en Reacciones Adversas a los

Medicamentos recibió un total de 436 informes de reacciones adversas vinculadas con el agente antipsicótico clozapina (Clozaril®), entre ellos 11 informes del síndrome maligno neuroléptico (uno mortal).

Todos los pacientes eran hombres de 14 a 52 años (edad mediana de 40 años) y la clozapina fue el único medicamento sospechado en 10 pacientes. Por lo común, los síntomas comenzaron en las dos primeras semanas (los más tempranos a los 6 días y los más tardíos a los 9 meses) del tratamiento con clozapina. Las dosis diarias de clozapina variaron de 75 a 600 mg (mediana de 400 mg). Las características clínicas observadas fueron fiebre, confusión o desorientación, sudor profuso, taquicardia y delirio. Se observó leucocitosis en siete casos y elevación de las concentraciones de creatinina en 10 casos. Todos los pacientes necesitaron hospitalización, un caso se complicó por edema pulmonar, y el comienzo de insuficiencia renal aguda en otro fue seguido de paro cardíaco y muerte. Todos los demás se recuperaron.

Según la información sobre la clozapina, la incidencia estimada de síndrome maligno neuroléptico es menor de 0,1%, pero estos informes sugieren que es mucho mayor.

### **Vacunas contra la influenza: polineuritis febril aguda (Alemania)**

En un lapso de 2 meses, la Comisión de Medicamentos de la Profesión Médica Alemana ha recibido informes de tres casos de sospecha de polineuritis febril aguda en forma del síndrome de Guillain-Barré, después de la vacunación contra la influenza. Los casos fueron graves y exigieron intensos cuidados médicos, incluso respiración artificial. En todos los casos, las reacciones ocurrieron en los 10 días posteriores a la vacunación. Un paciente también había sido vacunado recientemente contra el tétanos, la difteria y la poliomielitis.

Aunque se sabe que esta reacción ocurre después de la vacunación contra la influenza y en casos aislados después de la administración de otras

vacunas, la Comisión desea alertar a la comunidad médica sobre la posibilidad del síndrome de Guillain-Barré provocado por medicamentos e insta encarecidamente a los profesionales de la salud a que notifiquen todos los casos de sospecha, aunque el conjunto de síntomas no sea idéntico al del cuadro completo del síndrome de Guillain-Barré de mayor gravedad.

### **Antiinflamatorios no esteroideos: parestesia (Australia)**

El Comité Asesor en Reacciones Adversas a los Medicamentos recibió 120 informes de parestesias en que los antiinflamatorios no esteroideos fueron el agente causal sospechado en 101 casos.

La edad de los pacientes varió de 13 a 88 años (edad mediana de 47 años) y la mayoría fueron mujeres (87:32). Cincuenta y ocho de los 86 pacientes cuya información estaba disponible presentaron parestesias al cabo de una semana, aunque en dos casos las parestesias tardaron más de 2 años en aparecer. Treinta y siete pacientes presentaron la reacción el mismo día en que se inició el medicamento. Once pacientes volvieron a reaccionar al ser expuestos nuevamente.

### **Medicinas alternativas para el tratamiento del cáncer: reacciones adversas (Alemania)**

La Comisión de Medicamentos de la Profesión Médica Alemana ha expresado inquietud ante la posibilidad de que los tratamientos alternativos no siempre estén exentos de reacciones adversas, aunque a menudo se les promueve como si lo estuvieran. Estos tratamientos se usan con frecuencia contra el cáncer.

La Comisión cita el muérdago como ejemplo; entre 1976 y 1989 se recibieron 43 informes de reacciones adversas y desde 1990 se han recibido 36 más. También constituyen ejemplos las preparaciones derivadas de órganos y enzimas; entre 1976 y 1989 se recibieron 16 informes y desde 1990 se han

recibido otros 15 relacionados con su empleo para el tratamiento del cáncer.

Las reacciones adversas a esos productos comprenden desde las de intensidad moderada, como cefalea, fiebre y signos de irritación, hasta las de tipo alérgico graves, como el choque anafiláctico.

En casos aislados, la Comisión también ha recibido informes de enfermedades de posible origen inmunopatógeno, tales como colagenosis, sarcoidosis, vasculitis, dermatitis, mielitis, trombocitopenia y anemia hemolítica después del tratamiento con preparaciones a base de extracto de muérdago o derivadas de órganos y enzimas. Aunque la rareza de estos casos notificados dificulta el establecimiento de una relación causal, se considera posible que la inmunoestimulación inespecífica provocada por las preparaciones de muérdago o los extractos de órganos haya contribuido a la aparición de esas enfermedades.

Alarmada por la posibilidad de que esas reacciones pasen desapercibidas, la Comisión insta encarecidamente a los profesionales de salud a que ponderen con detenimiento los beneficios y riesgos del uso de esas medicinas y a que notifiquen todas las reacciones adversas observadas (incluso las que se sospechan).

### **Vacunas contra la hepatitis B: examen de reacciones adversas (Francia)**

La Comisión Francesa de Farmacovigilancia ha expedido un comunicado de prensa con las conclusiones a las que llegó después de examinar los datos disponibles actualmente sobre los efectos neurológicos adversos relacionados con el uso de las vacunas contra la hepatitis B, en vista de la extensa cobertura dada en los medios de información a los resultados de la primera revisión de esos efectos en 1994.

No se identificaron otros datos que apoyen una relación causal entre la esclerosis múltiple y las vacunas contra la hepatitis B. En los 17,5 millones de vacunaciones de enero de 1989 a

diciembre de 1996, se notificaron 106 casos de desmielinización central, entre ellos 69 casos de exacerbación de la esclerosis múltiple, 27 de síntomas oftálmicos y 10 de mielitis. Por ende, la incidencia de esclerosis múltiple observada no fue mayor que la estimada para la población en general (incidencia anual de 2 000 a 3 000 casos).

La Agencia de Medicamentos ha decidido, por lo tanto, mantener las autorizaciones de venta de las vacunas contra la hepatitis B que, desde 1995, incluyen una advertencia de que cualquier estimulación del sistema inmunitario puede provocar exacerbación en pacientes con esclerosis múltiple y de que en estos pacientes se debe evaluar con cuidado la relación entre los riesgos y beneficios de la vacuna anti-hepatitis. Este organismo continuará vigilando las reacciones neurológicas adversas que ocurran después de la vacunación.

El Comité Técnico sobre Vacunación señala que las vacunas contra la hepatitis B se destinan a proteger a los lactantes y adolescentes, así como a los profesionales de la salud y a grupos de alto riesgo. La hepatitis B sigue siendo una enfermedad frecuente y potencialmente grave (cerca de 10 000 casos en 1991). De 70 a 90% de los casos son asintomáticos; por ende, el número total de personas con infección reciente se estimó entre 30 000 y 100 000 al año. El número de portadores del virus de la hepatitis B se ha estimado en cerca de 100 000, cifra que aumenta constantemente. Ellos representan una fuente permanente de transmisión del virus y están en riesgo de sufrir cirrosis o cáncer del hígado.

### **USO RACIONAL**

#### **Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina: angioedema (Alemania)**

La Comisión de Medicamentos de la Profesión Médica Alemana ha recordado a los profesionales de la salud que deben tener presente el riesgo de angioedemas relacionados con el uso

de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), aun durante la administración prolongada, así como de edemas recurrentes.

Se sabe que ocurren angioedemas en la cara, boca, lengua, garganta y laringe durante el tratamiento con inhibidores de la ECA, a menudo al comienzo. Esta es una reacción grave que puede avanzar muy rápido, de manera que aun la intubación de urgencia puede fallar. Una tumefacción inicialmente leve y reversible puede agravarse y causar obstrucción potencialmente mortal de las vías respiratorias. Todavía no se puede estimar debidamente el valor de las medidas basadas en el tratamiento medicamentoso, como el uso de altas dosis de glucocorticoides, antihistamínicos, epinefrina e inactivadores del componente 1 del complemento (C1).

En la literatura médica se han publicado informes de casos de angioedema recurrente (hasta 18 episodios) en pacientes en cuyo caso no se reconoció la relación con un inhibidor de la ECA y se siguió administrando el medicamento sin control.

De 1991 a 1996, la Comisión recibió 79 informes de angioedema que ocurrió de la manera siguiente: 13% de los casos en las primeras 24 horas transcurridas después del tratamiento inicial; 35% en los primeros 21 días y 24% en los primeros 6 meses (hasta 3 años). Nueve de los citados fueron casos recurrentes. El total de casos clasificados como potencialmente mortales fue de 32%. Un paciente murió a pesar de haber sido sometido a traqueotomía de urgencia.

#### **Mefloquina: se restringe el uso (Irlanda, Reino Unido y Nueva Zelandia)**

**Irlanda.** Por la atención dada en los medios de información a la mayor incidencia de efectos neurosiquiátricos vinculados con el uso de mefloquina, producto antimalárico, la Junta Irlandesa de Medicamentos ha recordado a los médicos que no se puede recetar el producto para los siguientes:

- Uso profiláctico en pacientes con insuficiencia renal o deficiencia grave de la función hepática.
- Uso profiláctico en pacientes con antecedentes de psicosis o epilepsia.
- Uso en pacientes con hipersensibilidad conocida a la mefloquina o a compuestos afines (p. ej., la quinina).
- Uso simultáneo con halofantrina.

La mefloquina se recomienda para el tratamiento y la prevención de la malaria causada por *Plasmodium falciparum* en lugares donde existe resistencia multimedicamentosa al tratamiento antimalárico.

Las personas que tomen mefloquina deben buscar atención médica inmediata si sufren alteraciones psicológicas, tales como depresión, confusión, ansiedad, alucinación, reacciones psicóticas o paranoides, sueños anormales y otras alteraciones del sueño, pérdida de la memoria y alteración de la capacidad de raciocinio.

**Reino Unido.** Para reducir a un mínimo la frecuencia de reacciones psiquiátricas y evitar la discontinuación prematura de la profilaxis antimalárica, el Comité de Inocuidad de los Medicamentos recomienda lo siguiente:

- El uso profiláctico de la mefloquina está contraindicado en pacientes con antecedentes de alteraciones neuropsiquiátricas, incluidas la depresión y las convulsiones.
- Se debe informar a los pacientes de las reacciones adversas que pueden asociarse con la mefloquina y aconsejarles que, en caso de que se presenten, pidan consejo al médico sobre otros antimaláricos antes de tomar la dosis siguiente.

Siempre y cuando se use el producto de la forma debida, los riesgos asociados con los antimaláricos profilácticos son superados con creces por sus beneficios.

**Nueva Zelanda.** El Centro para la Vigilancia de Reacciones Adversas ha emitido recomendaciones similares a

raíz de la inquietud surgida en el Reino Unido.

### **Carbamazepina: riesgo de convulsiones por privación del alcohol en el tratamiento de pacientes ambulatorios (Alemania)**

La Comisión de Medicamentos de la Profesión Médica Alemana ha expedido una notificación de los riesgos observados en el tratamiento ambulatorio de la privación del alcohol con carbamazepina. Es cada vez más común el uso de este producto para ese fin, incluso para la prevención de las convulsiones, aunque la indicación registrada establece su uso específico en los hospitales.

La profilaxis de las convulsiones solo puede garantizarse si la carbamazepina se administra en un principio de manera rápida y a dosis elevadas. Puesto que el peligro de convulsiones por privación es mayor en los primeros días en que se deja de consumir alcohol, se debe administrar carbamazepina en las dosis siguientes:

Primer día: de 600 a 1 200 mg (según el grado de intoxicación alcohólica residual)  
 Segundo día: 1 200 mg  
 Tercer día: 800 mg  
 Cuarto día: 400 mg

El fabricante recalca la necesidad de observación dentro del hospital; por tanto, conviene establecer un breve contacto diario con el paciente para poder hacer una evaluación segura del curso de los síntomas de privación.

### **Jugo de toronja: interacción con medicamentos (Nueva Zelanda)**

El jugo de toronja puede aumentar la biodisponibilidad de algunos medicamentos, como los bloqueadores de los canales de calcio, la ciclosporina, la terfenadina, el midazolam y los estrógenos. Un componente del jugo de toronja inhibe el metabolismo de esos produc-

tos en la pared intestinal y por lo tanto estos no deben tomarse en la primera hora después de haber bebido jugo de toronja o de haber comido la fruta.

### **Ciclopentiazida: se restringe su uso (Nueva Zelanda)**

La Sección de Terapéutica ha restringido las indicaciones para la ciclopentiazida (Navidrex®: Ciba-Geigy), diurético a base de tiazida.

Se han suprimido las siguientes indicaciones:

- hipercalciuria idiopática y como tratamiento para prevenir la formación de concreciones calcáreas en las vías urinarias;
- edema causado por insuficiencia cardíaca.

Se han agregado las siguientes contraindicaciones:

- hipertensión durante el embarazo (ya que las tiazidas no previenen ni alteran la toxemia del embarazo y pueden afectar al feto);
- depuración de creatinina de menos de 30 mL por minuto (puesto que las tiazidas no tienen efecto alguno en esas condiciones);
- estados de intensa pérdida de potasio (agregada por razones de seguridad).

*Revisión de la posología y administración:*

- Se ha reducido la dosis diaria máxima de 1,5 mg a 1 mg;
- en casos de hipertensión, el efecto completo de la dosis administrada se logra al cabo de 4 a 6 semanas;
- es aconsejable suspender los diuréticos, incluida la ciclopentiazida, por varios días antes de comenzar el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA);
- en casos de insuficiencia cardíaca, la dosis inicial recomendada se ha reducido de 0,5–1 mg diarios, a 0,25–0,5 mg diarios.



### **Bloqueadores de los canales de calcio (de acción breve): enmienda de la autorización de venta (Alemania)**

El Instituto Federal de Medicamentos y Dispositivos Médicos ha enmendado la autorización de los productos medicinales que contengan amlodipina, felodipina, isradipina, nifedipina, nivaldipina, nimodipina, nisoldipina y nitrendipina, antagonistas del calcio a base de dihidropiridina, con efecto a partir del 1 de julio de 1997.

Las indicaciones se han restringido exclusivamente a las siguientes:

- angina de pecho vasoespástica (angina de Prinzmetal, angina variante);
- angina de pecho estable crónica;
- hipertensión esencial;
- crisis hipertensiva;
- síndrome de Raynaud.

Las contraindicaciones se han ampliado para incluir:

- angina de pecho inestable;
- infarto agudo del miocardio (en las 4 semanas posteriores).

Las secciones sobre reacciones adversas contendrán una advertencia de que, a veces, los pacientes con angina de pecho pueden experimentar un aumento de la frecuencia, duración y gravedad de los ataques anginosos, especialmente al comienzo del tratamiento.

Con respecto a los productos a base de nifedipina de liberación inmediata, se advierte además que conviene iniciar el tratamiento solo cuando otros productos están contraindicados y que no se debe pasar de la dosis diaria máxima de 60 mg.

### **Transmisión del virus de la hepatitis C por dispositivos de punción digital con resorte (Francia)**

El virus de la hepatitis B se puede transmitir mediante el uso incorrecto de dispositivos de punción digital con resorte para el control de la glucosa sanguínea. Se han notificado casos de transmisión del virus de la hepatitis C

por no haberse reemplazado las partes desechables.

En una circular distribuida en Francia se reformularon las siguientes reglas para el empleo de dispositivos de punción con aguja. Se deben preferir siempre los dispositivos de uso único. Es preciso aplicar los siguientes reglamentos cuando varios pacientes deben usar el mismo dispositivo, como es el caso cuando se enseña a grupos de diabéticos a controlar la concentración de glucosa en la sangre:

- *Los repuestos (lanceta, boquilla de plástico, etc.) deben instalarse inmediatamente antes del uso;*
- *es preciso retirar las partes desechables de inmediato cada vez que se usen;*
- *el cuerpo del dispositivo debe desinfectarse después del uso de la forma recomendada por el fabricante;*
- *hay que respetar las instrucciones para el empleo dadas por el fabricante”.*

La boquilla de plástico, que entra en contacto con la piel y que a veces se contamina con sangre, es un importante vector potencial y debe reemplazarse cada vez que se use. Estas reglas son sencillamente un asunto de sentido común.

### **Hepatitis y lupus causados por minociclina: precaución durante el tratamiento prolongado del acné (Gran Bretaña)**

La minociclina es una tetraciclina ampliamente recetada para el tratamiento del acné. Un equipo británico ha recogido alrededor de 30 casos de efectos adversos de origen inmunitario, algunos de ellos graves, en pacientes tratados con este medicamento.

Los autores examinaron 11 casos de lupus y 16 casos de hepatitis notificados hasta abril de 1994 al Comité de Inocuidad de los Medicamentos, guardián de la farmacovigilancia en Gran Bretaña. También notificaron siete casos propios.

**Lupus.** Los casos de lupus ocurrieron casi en su totalidad en mujeres jóvenes. Las manifestaciones clínicas

pueden comprender afección articular grave (poliartralgia y poliartritis), fiebre y a veces otros síntomas, tales como mialgia y eritema (y, en un caso, con afección hepática). Los pacientes examinados tenían anticuerpos antinucleares, pero no anticuerpos anti-ADN específicos. Se recuperaron por completo cuando se suspendió la minociclina. Se volvió a administrar el medicamento para provocar la reacción en dos casos: reaparecieron anticuerpos antinucleares en ambos y un paciente tuvo manifestaciones clínicas.

En la literatura médica se han publicado desde 1992 varios casos aislados con resultados clínicos y de laboratorio similares.

**Hepatitis.** Los 21 casos de hepatitis descritos en la publicación británica tuvieron un número igual de hombres y mujeres. Hubo casos de hepatitis grave y de afección articular. Ocurrieron dos defunciones: una por la pancitopenia inducida por el producto y la otra por hepatitis (este último paciente había recibido otros medicamentos poco antes y se sospechó que la causa de defunción era vírica). En los demás casos, la lesión hepática desapareció sin secuelas al suspender el tratamiento.

Cuatro de los pacientes atendidos por el equipo británico se sometieron a biopsia del hígado: las lesiones histológicas correspondieron a hepatitis activa crónica (tres casos) o a hepatitis aguda con necrosis generalizada (un caso).

Nunca se había descrito hepatitis activa crónica de origen inmunoalérgico (eosinofilia con anticuerpos antinucleares) causada por minociclina. Los pocos casos de hepatitis previamente atribuidos a la minociclina eran agudos, causados ya fuera por un mecanismo tóxico dependiente de la dosis (sobre todo después de inyección intravenosa) o un mecanismo inmunoalérgico.

Estos efectos adversos parecen observarse exclusivamente con la minociclina y no con las tetraciclinas propiamente dichas. Exigen un nuevo examen de la relación entre los riesgos y los beneficios de la minociclina en el tratamiento del acné, comparada con la ofrecida por otras tetraciclinas

empleadas para esta indicación. Algunos autores británicos prefieren usar las tetraciclinas más antiguas (oxitetraciclina y tetraciclina) e indican que la minociclina debe usarse solo si esos antibióticos no surten efecto.

En el prospecto actual de la minociclina se deben mencionar esos efectos adversos y es preciso informar activamente a los profesionales de la salud.

### **Interacción de la carbamazepina con la nefazodona**

La nefazodona es un antidepresivo con numerosos efectos farmacológicos. Inhibe la reabsorción neuronal de serotonina y noradrenalina y antagoniza los receptores adrenérgicos 5-HT<sub>2</sub> y α<sub>1</sub>.

Se notificaron elevadas concentraciones séricas y efectos tóxicos de la carbamazepina en dos pacientes después de agregarse nefazodona a su régimen terapéutico.

Ambos pacientes recibieron 1 000 mg diarios de carbamazepina y uno también recibió respiridona. El tratamiento con nefazodona se inició con una dosis de 100 mg dos veces al día que aumentó a 150 mg dos veces al día al cabo de una semana. Aproximadamente 2 semanas más tarde, ambos pacientes notificaron síntomas de mareo, ataxia, sedación y dificultad para hablar. Se determinó una elevación de las concentraciones séricas de carbamazepina en ambos pacientes, reduciéndose la dosis a 600 mg diarios y descontinuándose la respiridona en uno de los pacientes. Ulteriormente, ambos pacientes se estabilizaron.

No se ha estudiado el mecanismo de esta interacción, pero se cree que entraña inhibición del metabolismo de la carbamazepina por la nefazodona. Conviene observar las concentraciones séricas de carbamazepina y la respuesta clínica del paciente cuando se inicie o suprima la administración concurrente.

### **Soñodor®: se recomienda su retiro del mercado (España)**

El Soñodor®, combinación a dosis fijas de piritildiona y difenhidramina usada como hipnosedante, se asocia con un riesgo inaceptablemente ele-

vado de agranulocitosis y de lesiones cutáneas graves. Estos graves efectos indeseados se atribuyen a la piritildiona porque no han sido observados con otros preparados que contienen difenhidramina sola. La piritildiona es un hipnosedante similar a los barbitúricos, mal investigado y desarrollado, actualmente retirado del mercado en la mayoría de los países. Se bien oficialmente es un medicamento de prescripción obligatoria, en España la mayor parte se dispensa sin receta. El día 1 de febrero de 1996 la Comisión Nacional de Farmacovigilancia recomendó a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios la retirada de la piritildiona del mercado, pero hasta ahora el Ministerio no la ha retirado. En el último año se han identificado tres casos más de agranulocitosis y uno de reacción cutánea grave.

### **Nifedipina: restricción del uso (Irlanda)**

Varios estudios recientes indican que se ha comprobado la presencia de un mayor riesgo de accidentes cardiovasculares y mortalidad en pacientes con angina inestable y después de un infarto del miocardio tratado con nifedipina, bloqueador de los canales de calcio de acción breve.

Después de examinar y evaluar datos obtenidos a escala nacional, la Junta Irlandesa de Medicamentos recomienda lo siguiente:

- En lo que respecta a cardiopatía isquémica, se debe emplear el medicamento solo para la profilaxis de la angina estable. Está contraindicado para pacientes con angina inestable.
- Se recuerda a los prescriptores que el tratamiento de la hipertensión con nifedipina de acción breve puede provocar una caída súbita de la tensión arterial y taquicardia.

### **Bloqueadores de los canales de calcio (de acción breve): recordatorio sobre el uso de nifedipina (Alemania)**

Como complemento de los recientes estudios en que se notifica un mayor

riesgo de accidentes cardiovasculares y mortalidad en pacientes con angina inestable y después de un infarto del miocardio tratado con nifedipina, bloqueador de los canales de calcio de acción breve, la Comisión de Medicamentos de la Profesión Médica Alemana recomienda observar estrictamente las recomendaciones autorizadas para este producto, es decir, la hipertensión y la angina de pecho estable.

Señala la Comisión que, en general, la nifedipina y otros antagonistas del calcio de acción breve (dihidropiridinas) están contraindicados para tratar la angina de pecho inestable y el infarto agudo del miocardio. Para profilaxis secundaria después de un infarto agudo del miocardio, los medicamentos preferidos son los antagonistas de los receptores β-adrenérgicos y no los antagonistas del calcio. Por lo general, conviene evitar la administración de antagonistas del calcio a pacientes con insuficiencia cardíaca que tengan también una afección post-infarto. La Comisión advierte que el uso contrario a las recomendaciones autorizadas puede causar la muerte.

Se debe informar a los pacientes de esta situación porque su falta de acatamiento podría desencadenar complicaciones atribuibles al medicamento.

### **Antagonistas del calcio (de acción breve): no se recomienda la nifedipina (Nueva Zelandia)**

A la luz de estudios recientes en que se notificó una mayor mortalidad en pacientes con cardiopatía isquémica tratados con bloqueadores de los canales de calcio de corta duración, incluida la nifedipina, la Sección de Terapéutica del Ministerio de Salud ha realizado un examen de los bloqueadores de los canales de calcio de acción breve y prolongada en esos pacientes.

El examen llevó a la conclusión de que los datos que sugieren una posible asociación entre los bloqueadores de los canales de calcio a base de dihidropiridina de acción breve y una mayor mortalidad cardiovascular no se pueden extrapolar al verapamilo, al diltiazem ni a los antagonistas del calcio

a base de dihidropiridina de acción prolongada.

No se recomienda la monoterapia con bloqueadores de los canales de calcio de acción breve para pacientes con angina o pruebas clínicas de arteriopatía coronaria.

Los antagonistas del calcio de acción prolongada pueden mejorar la observancia del tratamiento y las pruebas actuales indican que se pueden usar ino- cuamente como monoterapia en pacien- tes que no toleren otros medicamentos y como tratamiento coadyuvante. Tam- bién pueden emplearse para tratar la hipertensión, de conformidad con las directrices nacionales e internacionales.

### **Ticlopidina: riesgo de agranulocitosis y anemia aplásica (España)**

En julio de 1997 la Comisión Nacio- nal de Farmacovigilancia examinó la relación entre beneficios y riesgos de la ticlopidina. Se trata de un anti- gregante plaquetario autorizado en España para la prevención secundaria del accidente cerebrovascular y del accidente isquémico transitorio. No se ha demostrado su eficacia para la pre- vención de la cardiopatía isquémica.

El Sistema Español de Farmacovigi- lancia ha recibido un número conside- rable de notificaciones de agranuloci- tosis y de anemia aplásica asociadas con el uso de ticlopidina, sobre todo durante los tres primeros meses de tra- tamiento. También se ha observado un elevado consumo de ticlopidina en indicaciones no autorizadas, como la prevención secundaria de la cardiopa- tía isquémica. Dado que el ácido aceti- lsalicílico a dosis máximas de 300 mg al día tiene una relación entre beneficio y riesgo más favorable en la indicación autorizada, la Comisión acordó:

- 1) Recordar que la ticlopidina es un antiagregante de segunda línea para la prevención secundaria del accidente cerebrovascular y del accidente isquémico transitorio en los pacientes que no toleran el ácido acetilsalicílico a dosis bajas.
- 2) Respetar estrictamente las indica- ciones autorizadas para este medi-

camento y recordar que la ticlopi- dina no está autorizada para la pre- vención de la cardiopatía isquémica (excepto en los pacientes con clau- dicación intermitente), porque no ha mostrado ninguna eficacia en esta indicación.

- 3) Cumplir rigurosamente la norma de realizar recuentos hematológi- cos cada 15 días durante los tres primeros meses de tratamiento.

### **Errores de medicación: sulfato de magnesio (Estados Unidos de América)**

El Instituto para las Prácticas de Medicación Seguras (*Institute for Safe Medication Practices*) ha alertado a los hospitales sobre el riesgo de errores de medicación con sulfato de magnesio y ha citado los ejemplos siguientes:

- 1) Con las existencias de planta de un hospital se preparó por error una infusión de 51 gramos que llevó a la administración de una sobredosis masiva al paciente. El médico había prescrito una infusión de 2 gramos de sulfato de magnesio en un período de 4 horas; cambió de parecer, tachó el "2" y escribió "5" antes del 2. La enfermera leyó "51 gramos".
- 2) Un fármaco despachó una infusión de 10 mL (40 mEq) de sul- fato de magnesio en lugar de los 10 mEq prescritos.
- 3) Un paciente recibió una sobredosis después de que la enfermera pro- gramó accidentalmente la bomba de infusión para que funcionara a 310 mL por hora en lugar de 30 mL por hora.
- 4) Un médico recetó una solución dex- trosada normal al 0,45% con 150 mg (1,2 mEq) de sulfato de magnesio para su administración en dosis de 125 mL/m<sup>2</sup>/hora a un niño de 18 meses. Por error el farmacéutico anotó en la receta 150 mEq (18,5 g) de sulfato de magnesio. Otro far- macéutico puso en tela de juicio la receta, pero el primero, pensando que la había anotado en miligra- mos, dijo que estaba correcta.
- 5) Un paciente recibió 16 gramos (130 mEq) en lugar de 16 mEq (2 g)

porque en una receta impresa se citaba, por error, una dosis de 16 gramos. El farmacéutico no puso en tela de juicio esta receta. El ISMP señala que las dosis de sulfato de magnesio se expresan en seis desig- naciones diferentes: %, mg, g, mL, mEq y mOsm y, para empeorar las cosas, algunos prescriptores rece- tan el medicamento por el número de frascos o ampollas. Además, si se dispone de frascos de sulfato de magnesio en las existencias de planta, se podría dar una receta incorrecta o mal interpretada sin doble verificación.

Las siguientes medidas, junto con la educación continua del personal, po- drían ayudar a prevenir futuros errores:

- Preparar protocolos para el uso de la inyección de sulfato de magnesio, incluidos los métodos de rotulación, las dosis máximas y las tasas de infusión. El ISMP ofrece un modelo.
- Incorporar advertencias sobre dosis excesivas al sistema computadori- zado de la farmacia para pacientes adultos y pediátricos.
- Normalizar la terminología y los métodos para recetar sulfato de magnesio (por ejemplo, gramos o mEq, sin que se permitan otras designaciones).
- Exigir una doble verificación inde- pendiente de todos los cálculos, pre- paraciones de dosis y graduación de la bomba de infusión.
- Reducir el tamaño y la cantidad de los frascos de sulfato de magnesio en las existencias de planta del hospital o eliminar esas existencias mediante la preparación de todas las infusio- nes intravenosas en la farmacia.
- Usar soluciones comerciales previa- mente mezcladas, que son una opción más segura que el medicamento con- centrado en ampollas o frascos.

### **Aspartamo: no se respalda su relación con tumores cerebrales (Estados Unidos de América)**

La Administración de Alimentos y Medicamentos ha examinado los datos sobre la incidencia de cáncer para

determinar si existe una relación entre el uso del edulcorante artificial aspartamo y los tumores cerebrales, después de la publicación de un artículo en que se planteó esa pregunta.

El análisis de la base de datos públicos del Instituto Nacional del Cáncer no respaldó esa relación. Según esos datos, la incidencia general de cáncer cerebral y del sistema nervioso central comenzó a aumentar en 1973 y siguió subiendo hasta 1985, año a partir del cual se mantuvo estable hasta 1990, y luego se redujo levemente hasta 1993 (el último año registrado).

La pregunta sobre la existencia de una relación entre los tumores cerebrales y el aspartamo se hizo en un principio en los años setenta cuando se estaba estudiando el aspartamo para fines de autorización. El organismo había llegado a la conclusión de que el aspartamo no causaba lesiones cerebrales y de que había suficiente información para confirmar que tampoco ocasionaba tumores cerebrales.

### Productos medicinales en combinaciones fijas: nota de orientación (Comisión Europea)

La Comisión Europea ha preparado una nota de orientación para solicitar autorización de venta de los productos medicinales en combinaciones fijas. La orientación pide que se justifique la

combinación particular de sustancias activas propuestas e incluye varios aspectos, como la mejor evaluación de la relación entre riesgos y beneficios, la simplificación del tratamiento, las indicaciones y las reglas generales.

El texto completo puede solicitarse a la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos: European Medical Evaluation Agency (EMA), 7 Westferry Circus, Canary Wharf, Londres E14 4HB, Reino Unido (Fax: +44-171-418 8551, correo electrónico: mail@emea.europa.org).

### REFERENCIAS

- Australian Adverse Reactions Bulletin*. Vol. 16, No. 2, mayo de 1997.
- Butlletí Groc (Barcelona)*. Vol. 10, No. 2, marzo-abril de 1997.
- Butlletí Groc (Barcelona)*. Vol. 10, No. 3, mayo-junio de 1997.
- Medicine Control Agency, Committee on Safety of Medicine. *Current problems in pharmacovigilance*. Vol. 23, diciembre de 1997.
- Drug Information Centre. *MEDFILE*, Vol. 11, No. 6, junio de 1997.
- Food and Drug Administration. *HHS News*. Comunicado de prensa, 16 de mayo de 1997.
- Food and Drug Administration. *HHS News*. Comunicado de prensa, 8 de julio de 1997.
- Food and Drug Administration. *HHS News*. Comunicado de prensa, 13 de agosto de 1997.
- Précrire International*. Vol. 6, No. 29, junio de 1997.
- Précrire International*. Vol. 6, No. 30, agosto de 1997.
- WHO Drug Information*. Vol. 10, No. 4, 1997.

- WHO Drug Information*. Vol. 11, No. 1, 1997.
- WHO. DRS Information Exchange Service. *Alert*. No 62, 15 de septiembre de 1997.
- WHO. DRS Information Exchange Service. *Alert*. No 63, 16 de septiembre de 1997.
- WHO. DRS Information Exchange Service. *Alert*. No 64, 19 de septiembre de 1997.
- WHO. DRS Information Exchange Service. *Alert*. No. 66, 10 de noviembre de 1997.
- WHO Pharmaceuticals Newsletter*. Nos. 1-2, enero-febrero de 1997.
- WHO Pharmaceuticals Newsletter*. Nos. 3-4, marzo-abril de 1997.
- WHO Pharmaceuticals Newsletter*. Nos. 5-6, mayo-junio de 1997.
- WHO Pharmaceuticals Newsletter*. Nos. 7-8, julio-agosto de 1997.

**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 diseminación 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 periódicamente 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.