

POLÍTICAS SOBRE MEDICAMENTOS	Se aprueban los productos homeopáticos en los países nórdicos.
REACCIONES ADVERSAS	Crema Psorigon® con contenido de tretinoína y derivados de la cortisona; casos de defunción asociados con el uso de rituximab (Mabthera®); nuevas reacciones tras el uso de sildenafil (Viagra®); reacciones esofágicas relacionadas con el ácido alendrónico; casos de amnesia medicamentosa; problemas cutáneos, osteomusculares, gastrointestinales, oculares y neurológicos asociados con el uso de isotretinoína; hemorragia por el uso de inhibidores selectivos de la serotonina; síndrome de eosinofilia-mialgia debido al uso de 5-hidroxi-L-triptófano; arritmias cardíacas en conexión con el uso de astemizol; efecto hepatotóxico de la clorzoxazona; reacciones gastrointestinales y cutáneas por consumo de meloxicam; lesión de válvulas cardíacas e hipertensión pulmonar primaria en consumidores de fenfluramina y dexfenfluramina.
RETIROS DEL MERCADO	Lote de hidrocortisona con alto contenido de etanol; insuficiencia hepática por consumo de tolcapone (Tasmar®); suspensión del sertindole (Serdolect®) por muerte súbita de origen cardíaco; elevación del contenido de aluminio en lotes de albúmina humana; medios de contraste iónicos; mibefradil (Posicor®); contenido no declarado de derivados de la cortisona en productos de marca Psorial® y Psorigon®; autoinyectores de epinefrina de marca EpiPen®; ebrotidina; sulfato de gentamicina; productos a base de gamma-butirolactona.
USO RACIONAL	Lesiones cutáneas debidas a la depilación con cera en pacientes que usan isotretinoína; errores en la dilución de la oprelvekina (Neumega®); troglitazona; vitamina A y betacarotenos; antagonistas de los leucotrienos; albúmina y fracción proteínica del plasma; corticosteroides inhalados e intranasales.
AMPLIACIÓN DE LAS INDICACIONES	El levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia.
DECISIONES DIVERSAS	Nuevo reglamento para garantizar la inocuidad de los medicamentos de uso pediátrico; pautas de medicación promulgadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América; laxantes a base de aloe, bisacodil, cáscara sagrada y sen.
ENMIENDAS A LA ROTULACIÓN	Advertencias sobre el uso de analgésicos y antipiréticos en pacientes que consumen bebidas alcohólicas.

POLÍTICAS SOBRE MEDICAMENTOS

Autorización de los productos medicinales homeopáticos en los países nórdicos

Ante la ley, los productos homeopáticos son sustancias medicinales y su elaboración, distribución y venta están sujetas a las mismas disposiciones aplicables a los medicamentos comunes. Sin embargo, se han hecho ciertas ex-

cepciones de las reglas sobre las solicitudes de autorización de venta de esos productos, principalmente por medio de dos directrices de la Comunidad Europea: la Directriz del Consejo 92/73 referente a los productos medicinales homeopáticos de uso humano y la Directriz del Consejo 92/74 sobre los productos de uso veterinario.

Las dos directrices son fundamentalmente iguales y establecen la forma de obtener autorización de venta, de conformidad con un procedimiento de

registro especial simplificado. Compete a cada Estado miembro decidir si debe establecer o no ese procedimiento, pero los países que no lo hagan deben permitir el uso en su territorio de productos registrados en uno o más de los otros Estados miembros de la Unión Europea.

Dinamarca, Finlandia y Suecia son los únicos países nórdicos que han introducido procedimientos de registro especiales. Noruega e Islandia se han abstenido de hacerlo.

El procedimiento especial simplificado de aprobación y autorización de venta se aplica únicamente a los productos medicinales homeopáticos tradicionales preparados de conformidad con las disposiciones de la farmacopea vigente en un Estado miembro y a los productos de uso externo o de administración oral.

El producto debe diluirse lo suficiente para garantizar su inocuidad: no debe contener más de 1 parte por 10 000 de la tintura de origen ni más de 1,0% de la dosis mínima de un principio activo obtenible solamente con receta. En el caso de productos de uso veterinario, el procedimiento no se aplica a las sustancias administradas a los animales productores de alimentos.

No se necesita documentar la eficacia terapéutica ni se debe dar ninguna recomendación terapéutica específica en la etiqueta ni durante la venta de los productos. Sin embargo, habrá que imprimir siempre el siguiente aviso en el envase: "Producto medicinal homeopático sin recomendaciones terapéuticas aprobadas". Asimismo se exige que la rotulación lleve una advertencia de que el paciente debe consultar al médico si persisten los síntomas durante el uso del producto.

También es preciso observar varios otros detalles y hay ciertas reglas especiales aplicables en cada país. El procedimiento simplificado no se aplica a los productos preparados en la farmacia para cada paciente. Tampoco puede emplearse para los productos inyectables, los de administración por vía no oral ni los diluidos a menos de 1 parte por 10 000. Se debe solicitar la aprobación de esos productos con documentación completa, como en el caso de otros productos medicinales.

En Dinamarca, las reglas pertinentes se establecieron por medio del Decreto Ministerial No. 632 del 5 de julio de 1994, con suplementos posteriores, de los cuales el más reciente es el No. 855 publicado el 14 de noviembre de 1997. Además, el Organismo Danés de Medicamentos aprobó las directrices sobre el registro de productos homeopáticos el 15 de noviembre de 1994. No se ha concedido ninguna aprobación con el procedimiento simplificado; sin em-

bargo, están a la venta varios productos homeopáticos. Salieron al mercado antes de que entrara en vigor el nuevo procedimiento y se venden con una licencia provisional.

En Finlandia se aplica el Reglamento 10/93 sobre el registro de productos homeopáticos y antroposóficos promulgado el 30 de diciembre de 1993. Se ha autorizado la venta de 10 productos con el nuevo procedimiento y varios productos antiguos se venden legalmente de conformidad con diversos arreglos de transición.

En Suecia, las disposiciones pertinentes se establecen en la reglamentación y las pautas sobre el registro de ciertos productos homeopáticos adoptadas por el Organismo de Productos Médicos el 30 de abril de 1997. Se ha autorizado la venta de 238 productos (incluidas todas las diluciones) de un fabricante, pero se vende un gran número de productos antiguos (28 000) con licencia provisional.

En Noruega e Islandia no hay un reglamento especial para la aprobación de los productos homeopáticos. Eso significa que los productos autorizados para la venta en un Estado miembro de la Unión Europea pueden emplearse en esos países sin autorización nacional.

REACCIONES ADVERSAS

La crema Psorigon® para la piel contiene tretinoína y derivados de la cortisona (Alemania)

El Instituto Federal de Medicamentos y Dispositivos Médicos ha enviado un aviso urgente sobre Psorigon®, producto cosmético para la piel. Dicho producto se ha retirado del mercado después de descubrirse que varias de sus formulaciones contienen derivados de la cortisona (la crema Psorigon® regeneradora de la piel) y tretinoína (dos cremas, una loción y un champú). Ni los derivados de la cortisona ni la tretinoína se han autorizado para uso en cosméticos y en Alemania esas sustancias deben recetarse como productos médicos.

Se sabe que los productos Psorigon® se distribuyen en Alemania y el Reino

Unido y pueden exportarse a otros países. El Instituto se ha enterado de buena fuente de la exportación de productos Psorigon® al Japón y de la elaboración de esos productos o de otros similares por un fabricante autorizado de Australia. El nombre de Psorigon® se cambió recientemente por el de PS-98® en el Reino Unido y Dinamarca. Se siguen haciendo investigaciones en Alemania y el Reino Unido y las autoridades pertinentes de Australia y del Japón han tomado medidas para determinar si los productos Psorigon® están a la venta en sus respectivos mercados.

Los números de los lotes de interés son los siguientes:

Derivados de la cortisona	No. del lote
<i>Producto:</i> Psorigon®, crema regeneradora de la piel	87-201/06 EU 070912
Tretinoína	No. del lote
<i>Productos:</i> Psorigon®, crema regeneradora de la piel	83-201/03 85-202/03 E
Psorigon®, crema reparadora de la piel + C	85-201/04 C
Psorigon®, loción para el cuerpo	87-201/06 EU
Psorigon®, champú	87-201/07 CC (tal vez 87-207/07 CC)
	87-203/01
	Fecha de vencimiento
	07-2000
	85-201/05

Rituximab (Mabthera®): informes de reacciones adversas y nuevas recomendaciones para el uso (Reino Unido)

En noviembre de 1997 y junio de 1998 se autorizó en los Estados Unidos de América y la Unión Europea, respectivamente, el uso de rituximab (Mabthera®: Roche), un anticuerpo monoclonal, para el tratamiento de pacien-

tes con linfoma folicular de estadios III-IV que tienen farmacoresistencia o que están en su segunda recidiva o una subsiguiente después de someterse a quimioterapia.

Se estima que desde su autorización, de 12 000 a 14 000 pacientes han sido tratados con rituximab en todo el mundo. El Organismo Europeo de Evaluación de Productos Medicinales (EMA) ha recibido nueva información sobre reacciones adversas graves presuntamente relacionadas con el tratamiento con rituximab, incluso ocho casos del síndrome de liberación de citoquina con un resultado mortal. Es importante señalar que por lo menos tres de los casos se notificaron en pacientes tratados por afecciones distintas del linfoma folicular. Una característica común de esas reacciones mortales fue la manifestación de varias reacciones adversas al comienzo de la primera infusión, particularmente disnea, acompañada de broncoespasmo e hipoxia graves.

El EMA estima que es importante informar a los pacientes y prescriptores de esas reacciones adversas graves y proporcionar nuevas recomendaciones sobre la manera de evitar que sucedan y de tratarlas. Además, es importante destacar que no se debe administrar rituximab fuera de la recomendación autorizada (excepto en ensayos clínicos sujetos a algún control nacional). La compañía Roche solicitó que se introdujera un procedimiento rápido de cambio provisional de la prescripción y de información para los pacientes. Se ha terminado de establecer dicho procedimiento y, según un informe enviado al EMA, Roche ha comunicado esos cambios al cuerpo médico por medio de una circular.

Sildenafil (Viagra®): se enmienda la rotulación por graves manifestaciones adversas (Estados Unidos de América)

La Administración de Alimentos y Medicamentos y la Pfizer, Inc. han avisado a los médicos de la inclusión de nuevas advertencias e información en

la etiqueta del sildenafil (Viagra®) en respuesta a varios informes de manifestaciones adversas graves recibidos después de la comercialización del producto.

La FDA sigue creyendo que el producto es inocuo y eficaz si se usa de conformidad con la rotulación actualizada y señala que los informes recibidos después de su comercialización constituyen solamente una pequeña parte de los más de seis millones de recetas de ese medicamento.

En la etiqueta se indica que en la actualidad no es posible determinar si las manifestaciones cardiovasculares están directamente relacionadas con el sildenafil, la actividad sexual, la enfermedad subyacente del paciente o todos esos factores en conjunto.

Se ha agregado información a la etiqueta bajo los siguientes subtítulos:

- Manifestaciones cardiovasculares postcomercialización: en la etiqueta enmendada se citan informes de ataques cardíacos, muerte repentina por afecciones cardíacas e hipertensión, recibidos después de la comercialización.
- Riesgo de actividad sexual: La actividad sexual de los pacientes con enfermedad cardiovascular previa acarrea un posible riesgo cardíaco. Por tanto, Pfizer avisa a los médicos que, por regla general, no debe administrarse tratamiento de impotencia con sildenafil a los hombres a quienes se desaconseje la actividad sexual por su estado cardiovascular subyacente.
- Efectos vasodilatadores: Los médicos deben considerar si sus pacientes con cardiopatía podrían verse afectados por una reducción pasajera de la tensión arterial, especialmente junto con la actividad sexual.
- Pacientes no estudiados en ensayos clínicos. En los ensayos clínicos del sildenafil se dejó de estudiar a varios grupos de pacientes. La nueva etiqueta indica que si se receta dicho producto a esos pacientes, hay que hacerlo con precaución. Ese grupo incluye a pacientes que:
 - han sufrido un ataque cardíaco, un accidente cerebrovascular o

arritmia potencialmente mortal en los 6 meses precedentes;

- han tenido un caso importante de hipotensión o de hipertensión;
 - tienen antecedentes de insuficiencia cardíaca o arteriopatía coronaria causante de angina inestable;
 - sufren retinitis pigmentosa.
- Erección prolongada o priapismo: La etiqueta lleva ahora una advertencia sobre la manifestación rara de erección prolongada dolorosa. Esa es una afección grave que exige atención médica inmediata. En la etiqueta se aconseja a los pacientes que acudan al médico sin demora si la erección dura más de 4 horas.

Ácido alendrónico: recordatorio de reacciones esofágicas (Reino Unido)

En 1996, el Organismo de Fiscalización de Medicamentos recomendó que se debe reducir al mínimo el riesgo de reacciones esofágicas graves en pacientes tratados con ácido alendrónico (Fosamax®: Merck & Co.) para la osteoporosis. Hasta julio de 1998 dicho organismo había recibido un total de 97 informes de reacciones esofágicas (54 habían ocurrido desde agosto de 1996). Recalca lo siguiente:

- El ácido alendrónico tiene muy poca biodisponibilidad y debe tomarse como mínimo 30 minutos antes del desayuno.
- La tableta puede alojarse en el esófago e irritar la mucosa esofágica; no se debe masticar ni chupar; hay que tomarla con un vaso lleno de agua y el paciente debe permanecer en posición erguida por lo menos por 30 minutos. El uso de ácido alendrónico está contraindicado para los pacientes que no puedan sentarse derechos ni mantenerse de pie por 30 minutos.
- Hay que tener cuidado si el paciente también toma antiinflamatorios no esteroides.

De 1 a 2% de los pacientes tratados con ácido alendrónico pueden experimentar reacciones esofágicas, aun

cuando sigan las instrucciones de dosificación. Hay que advertir a los pacientes que dejen de tomarlo si ocurren síntomas esofágicos.

Amnesia provocada por medicamentos: examen (Australia)

La amnesia o alteración de la memoria por farmacoterapia es una manifestación rara. El Comité Asesor en Reacciones Adversas a los Medicamentos ha recibido solamente 210 informes de esta reacción adversa en los últimos 10 años.

Hay algunos medicamentos, como las benzodiazepinas, que se han establecido como causa de amnesia y, por lo general, no serían tema de un informe porque la relación es bien conocida. Los medicamentos objeto de notificación más común al Comité en los últimos 10 años se enumeran en el cuadro 1.

En el análisis de 219 informes de amnesia provocada por medicamentos, hubo un solo producto presunto en la mayoría (84%) de los casos. La edad de los pacientes varió de 5 a 98 años (mediana de 48) y el comienzo de la reacción comprendió desde el día de iniciación del tratamiento (más de 25%) hasta muchos años después, pero la mayoría de los casos ocurrieron durante la primera semana. La reacción se produjo al repetir la provocación en 16 pacientes y la mayoría se había recuperado en el momento de presentar el informe.

Isotretinoína: perfil de reacciones adversas (Reino Unido)

Desde 1982, el Organismo de Fiscalización de Medicamentos ha recibido 841 informes de presuntas reacciones adversas a la isotretinoína (Roaccutane®: Roche), en los que se describen 1 349 casos. La isotretinoína se recomienda para el tratamiento del acné grave que no ha respondido al tratamiento convencional con antibióticos.

Perfil de reacciones adversas. Las reacciones notificadas con frecuencia fueron:

- afecciones cutáneas (18%), como serían las erupciones, la sequedad y la fotosensibilidad de la piel;
- afecciones osteomusculares (11%), como la mialgia y la artralgia;
- trastornos gastrointestinales (10%), como la queilitis, el dolor abdominal y la sequedad de la boca;
- afecciones oculares (7%), entre ellas la conjuntivitis, la sequedad de los ojos y la visión borrosa;
- trastornos neurológicos (7%), como la migraña y las convulsiones.

Trastornos psiquiátricos. Cinco por ciento de las reacciones adversas a la isotretinoína son de índole psiquiátrica y abarcan la depresión y, en casos raros, el suicidio o el intento de suicidio. La información sobre la isotretinoína se ha enmendado varias veces para recalcar las advertencias sobre

la depresión y la posibilidad de suicidio. Se aconseja a los médicos que vigilen a los pacientes para determinar si presentan signos de depresión. Se recuerda a los médicos que la isotretinoína debe ser administrada por un dermatólogo consultor o bajo su supervisión.

Teratogenicidad. La isotretinoína es teratogena y, por ende, está contraindicada para una mujer con posibilidades de procrear, a menos que se cña a los siguientes criterios:

- Tenga un caso grave de acné quístico desfigurativo resistente al tratamiento normal.
- Se descarte la posibilidad de embarazo antes de comenzar el tratamiento con isotretinoína y se obtenga un resultado negativo en el examen de confirmación del embarazo dos semanas antes del tratamiento.
- El tratamiento se inicie solamente en el segundo o tercer día del ciclo menstrual siguiente.
- Se emplee un método anticonceptivo eficaz como mínimo 4 semanas antes del tratamiento, durante este y por lo menos 4 semanas después de terminarlo.

Hay que explicar clara y detalladamente las precauciones necesarias y el médico de cabecera debe asegurarse de que la mujer entienda los riesgos y le confirme que ha comprendido las advertencias.

CUADRO 1. Informes de amnesia provocada por medicamentos^a

Medicamento	No. de informes	Porcentaje del total de informes correspondiente al medicamento
Sertralina	19	0,9
Simvastatina	14	0,8
Paroxetina	8	0,8
Midazolam	5	2,1
Dosulepina (dotiepina)	5	1,6
Moclobemida	5	1,0
Fluoxetina	5	0,5
Ranitidina	5	0,4

^a La dexfenfluramina, que es el medicamento con la mayor proporción de informes, se ha retirado recientemente del mercado.

Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina: hemorragia (Australia)

El Comité Asesor en Reacciones Alérgicas a los Medicamentos ha recibido varios informes de formación de hematomas y hemorragia causados por el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, incluso fluoxetina (Erocap®, Lovan®, Prozac®, Zactin®), paroxetina (Aropax®) y sertralina (Zolof®).

CUADRO 2. Reacciones asociadas con la fluoxetina, la paroxetina y la sertralina

	Fluoxetina	Paroxetina	Sertralina
No. total de informes	919	1 036	2 023
Púrpura/hematomas	20	38	16
Hemorragia	10	16	41
Trombocitopenia	9	10	5
Disfunción plaquetaria	5	5	4

Nota: Puede notificarse más de una reacción en cada informe.

En la mayoría de los casos hubo disfunción plaquetaria más que trombocitopenia (cuadro 2).

La hemorragia vaginal fue la reacción más frecuente (24 casos) y otros episodios de hemorragia de notificación común fueron epistaxis (19), hematuria (10) y hemorragia rectal.

La púrpura parece ser un importante efecto adverso de este producto. En los 38 informes presentados al Comité, la paroxetina se cita como una de las causas de púrpura de notificación más común. Solamente siete de esos casos ocurrieron con un cuadro de trombocitopenia.

En 11 de los 14 informes que documentaron anomalías plaquetarias se observó que estas guardaban relación con púrpura o hemorragia. Cinco de los informes documentaron agregación anormal de plaquetas, compatible con la afirmación de que la fluoxetina puede disminuir el almacenamiento granular de serotonina en las plaquetas, con lo que crea un defecto hemostático que altera el proceso de agregación de plaquetas y causa hemorragia. Se ha sugerido que se trata de una situación rara que ocurre solamente en personas con trastornos plaquetarios subyacentes o alteraciones del sistema de recaptación plaquetaria de la serotonina.

El 5-hidroxi-L-triptófano y el síndrome de eosinofilia-mialgia: confirmación de la presencia de impurezas (Estados Unidos de América)

Los investigadores científicos de la Administración de Alimentos y Medicamentos han confirmado la presencia de impurezas en algunos productos

de 5-hidroxi-L-triptófano (5HTP) de venta actual en el mercado y extensamente promovidos como suplementos alimentarios. Esos productos se usan como ayuda para tratar el insomnio, la depresión, la obesidad y el trastorno del déficit de la atención en los niños. Los resultados son compatibles con los obtenidos y publicados por investigadores de la Clínica Mayo.

El triptófano se ha vinculado con el síndrome de eosinofilia-mialgia (SEM) desde la epidemia de 1989. El triptófano y el 5HTP están relacionados en el sentido de que el último se sintetiza a partir del primero en el cuerpo. El SEM es una enfermedad sistémica grave caracterizada por la elevación del número de ciertos leucocitos y dolores musculares agudos. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) han identificado más de 1 500 casos de SEM, entre ellos por lo menos 38 defunciones causadas por el uso de triptófano.

La investigación no ha permitido determinar si estos casos de SEM fueron causados por triptófano o por 5HTP, una o más impurezas u otros factores. En la actualidad, la FDA no tiene noticia de ninguna enfermedad reciente causada por productos de 5HTP vendidos como suplementos alimentarios. Sin embargo, la amplia promoción y el uso difundido de esos productos son de iniciación reciente.

La FDA sigue vigilando la situación junto con los CDC y los Institutos Nacionales de Salud (NIH).

Astemizol: advertencia de arritmias (Brasil)

La Secretaría de Vigilancia Sanitaria ha hecho una advertencia sobre la po-

sibilidad de arritmias en pacientes tratados con astemizol, especialmente en dosis superiores a la máxima recomendada. Se ha revisado la información sobre el producto para incluir esa advertencia. Esas reacciones se han observado cuando se usa junto con otros medicamentos, como los antihipertensivos (mibefradil) y antibióticos (claritromicina y troleandomicina).

También se han producido reacciones adversas con el uso simultáneo de astemizol y otros medicamentos, como los inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (indinavir, ritonavir, saquinavir y nelfinavir), los inhibidores de la recaptación de la serotonina (fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, nefazodona y paroxetina) y el antiasmático zileuton. El jugo de toronja también altera el metabolismo del astemizol.

Los pacientes con enfermedad hepática no deben tomar astemizol.

Clorzoxazona: advertencia de hepatotoxicidad (Chile)

Se ha enmendado la rotulación de los productos que contienen clorzoxazona, relajante muscular, para incluir la siguiente advertencia:

El uso de este producto puede provocar lesiones hepáticas graves cuya manifestación es rara e imprevisible y depende de la susceptibilidad de cada persona. Avísele al médico de cualquier episodio de fiebre, náusea o vómito, sobre todo cuando tenga antecedentes de enfermedad del hígado.

Meloxicam: revisión del prospecto por causa de reacciones gastrointestinales y cutáneas (Reino Unido)

El meloxicam (Mobic®: Boehringer Ingelheim) se ha vendido en el Reino Unido desde septiembre de 1996. Hasta el 19 de junio de 1998 se había recibido un total de 773 informes de 1 339 presuntas reacciones adversas a dicho producto. Los trastornos notificados con más frecuencia fueron las reacciones gastrointestinales, cutáneas,

neurológicas (sobre todo cefalea) y cardiovasculares (edema y palpitaciones), mareo, olas de calor y fatiga.

Reacciones gastrointestinales. De las reacciones medicamentosas adversas, 41% fueron gastrointestinales y, de ellas, 18% correspondieron a perforación, ulceración y hemorragia gastrointestinales. La edad media de los pacientes fue de 64 años. Aunque casi todos se recuperaron después de suspender el medicamento o de reanudar el tratamiento, cinco murieron.

Reacciones cutáneas. Se ha notificado un total de 193 reacciones cutáneas adversas a ese medicamento, de las cuales las más comunes son prurito, erupción y urticaria. También se han notificado casos de angioedema (25), fotosensibilidad (12) y dermatosis ampollosa, incluso eritema multiforme y el síndrome de Stevens-Johnson (5). Ninguno de esos pacientes murió y la mayoría se recuperó después de suspender el meloxicam.

En la información sobre el producto se han recalado las advertencias de reacciones gastrointestinales y cutáneas.

Fenfluramina y dexfenfluramina: advertencia de reacciones adversas (Chile)

La Dirección del Instituto de Salud Pública determinó que la rotulación de los productos que contengan los anoréticos fenfluramina o dexfenfluramina deberá llevar la siguiente advertencia a partir del 26 de febrero de 1998:

Este medicamento debe administrarse bajo estricta supervisión médica por el riesgo de lesión de las válvulas del corazón y de hipertensión pulmonar primaria.

Fenfluramina y dexfenfluramina: suspensión provisional (Brasil)

La Secretaría de Vigilancia Sanitaria recomendó la suspensión provisional

de la fabricación, importación y venta de anoréticos que contengan fenfluramina y dexfenfluramina aparte o junto con otros anoréticos, a partir del 14 de octubre de 1997. Esta medida se basó en estudios realizados en el Brasil y en los Estados Unidos.

RETIROS DEL MERCADO

Hidrocortisona: se descubre lote con alto contenido de etanol (alcohol) (Bélgica)

La Inspección General de Farmacia de Bélgica ha solicitado que se divulgue información sobre el descubrimiento de un lote de hidrocortisona con alto contenido de etanol (alcohol). El lote en cuestión es el No. 80201 y el producto es la hidrocortisona en dosis de 100 mg/20 mL, en solución inyectable en viales.

La Inspección obtuvo dicha información del Organismo Francés de Medicamentos después de haber recibido una solicitud de la Representación de la OMS en Burundi para analizar el lote en cuestión. Dicho organismo informó a las autoridades belgas de los resultados del análisis efectuado por la Dirección de Laboratorios y Control.

El producto es fabricado en la China por Shanghai Sine Pharmaceutical y distribuido por la compañía Exphar de Bruselas, Bélgica. Se cree que se importa a varios otros países, así como a Burundi; por lo tanto, se transmite esta información en caso de que sea pertinente para algún país. Las autoridades belgas han entrado en contacto con la compañía china.

Tolcapona (Tamar®): suspensión y advertencias por causa de insuficiencia hepática (Unión Europea)

El Organismo Europeo de Evaluación de Productos Medicinales ha recomendado que se suspenda la autorización de venta de la tolcapona (Tasmar®: Roche) indicada para el tra-

tamiento coadyuvante de la enfermedad de Parkinson. El uso de este producto se autorizó en la Unión Europea en agosto de 1997.

Dicho organismo publicó un aviso de las reacciones hepáticas a la tolcapona el 15 de octubre de 1998, después de recibir información del fabricante sobre nueve informes de anomalías graves de la función hepática, entre ellos seis casos probables de hepatitis (dos de los cuales fueron fulminantes). Dos de los pacientes afectados murieron. Como resultado de esos informes, el fabricante revisó la información para la receta y el paciente con objeto de recalcar la necesidad de vigilar la función hepática cada dos semanas.

A finales de octubre de 1998 se recibieron informes de trastornos neurológicos adversos, incluso otros dos de rabdomiólisis. A partir de esa información, que vino a sumarse a los problemas de hepatotoxicidad (y a otro informe de un caso mortal), el Comité de Productos Medicinales de Marca Registrada (CPMP) determinó que la tolcapona no podía seguir administrándose inocuamente por las razones siguientes:

- ocurren reacciones hepáticas graves de forma imprevisible y, al parecer, la vigilancia de la función hepática no permite determinar la posibilidad de manifestación de enfermedad hepática grave, a veces mortal;
- teniendo en cuenta la hepatotoxicidad de la tolcapona, así como la posible manifestación de rabdomiólisis y de síndrome neuroléptico pseudomaligno, se consideró que el equilibrio general de riesgo-beneficio era desfavorable en la recomendación autorizada y que no era posible restringir las recomendaciones lo suficiente para permitir el uso inocuo del producto.

Portugal. A partir de la opinión del CPMP, el Instituto Nacional de Farmacia y del Medicamento decidió suspender la autorización de venta de la tolcapona a partir del 17 de noviembre de 1998.

Estados Unidos de América. La Administración de Alimentos y Medicamentos y la compañía Hoffmann-La Roche (fabricante de Tasmar® en los Estados Unidos) han informado conjuntamente a los médicos de lesiones hepáticas mortales provocadas por el uso de tolcapona y los han mantenido al corriente de las enmiendas de la rotulación y de los informes de tres defunciones por insuficiencia hepática aguda grave (fulminante).

El fabricante publicó un comunicado de prensa sobre la enmienda de la rotulación en los Estados Unidos y la suspensión de la autorización de venta de la tolcapona en la Unión Europea. El comunicado indica que ahora se recomienda ese producto solamente para el tratamiento de un número limitado de pacientes afectados por la enfermedad de Parkinson que no responden satisfactoriamente a otro, pero advierte que hay informes de reacciones adversas inesperadas, entre las cuales cabe citar tres casos mortales de hepatitis fulminante imprevisible.

La Roche insta a los pacientes tratados con Tasmar® a consultar al médico y a abstenerse de suspender repentinamente el tratamiento, puesto que el cambio inapropiado del mismo puede desencadenar reacciones adversas graves.

Sertindol (Serdolect®): se suspende la venta por arritmias cardíacas y muerte cardíaca repentina (Reino Unido)

El Comité de Inocuidad de los Medicamentos ha informado a los médicos y farmacéuticos de que el fabricante de sertindol (Serdolect®: Lundbeck), agente antipsicótico selectivo con acción en el sistema límbico, suspendió voluntariamente la venta a partir del 2 de diciembre de 1998. Este producto se recomienda para el tratamiento de la esquizofrenia. Su suspensión se debe a la inquietud suscitada por informes de arritmias cardíacas y muerte cardíaca repentina ocasionadas por su uso.

A la luz de esa información, se suspenderá la dispensación de sertindol

en espera de una evaluación completa de los riesgos y beneficios en colaboración con el Organismo de Fiscalización Farmacéutica (MCA) del Reino Unido y otras autoridades de reglamentación europeas.

Se aconseja a los prescriptores lo siguiente:

- No se debe comenzar a administrar sertindol a ningún paciente nuevo.
- Se debe avisar a los pacientes en tratamiento que deben ir al psiquiatra para examen.
- No se debe suspender el sertindol a ningún paciente hasta después de haberse recetado otro tratamiento apropiado.
- Es preciso suspender el sertindol y reemplazarlo con otro tratamiento.
- Se puede suspender el sertindol de inmediato y administrar en seguida al paciente otro tratamiento, por ejemplo, otro antipsicótico atípico.
- De lo contrario, si el psiquiatra lo estima conveniente para un paciente en particular, se puede reducir gradualmente el sertindol durante un período máximo de dos semanas mientras se inicia el tratamiento antipsicótico de sustitución.

Los médicos o los farmacéuticos de los hospitales que sospechen que uno de sus pacientes ha sufrido una reacción medicamentosa adversa mientras toma sertindol deben notificarla al Comité de Inocuidad de los Medicamentos del Organismo de Fiscalización Farmacéutica (MCA). Dicho organismo seguirá analizando todos los datos disponibles sobre el sertindol y hará las recomendaciones que estime necesarias.

Albúmina (humana): se retiran del mercado varios lotes por aumento de la concentración de aluminio (Austria)

El fabricante de albúmina humana en concentraciones de 20 y 25% (Haemoderivate®: Immuno) ha retirado voluntariamente del mercado esos productos por la imposibilidad de garan-

tizar la estabilidad del contenido de aluminio especificado en la Farmacopea (200 µg/L o menos) para el tratamiento de los neonatos prematuros y los pacientes sometidos a diálisis, durante el período de conservación de 3 años cuando el producto se mantiene a temperaturas superiores a 8 °C.

El aumento del contenido de aluminio durante el período de conservación del producto se debe a que los viales de vidrio liberan iones de aluminio. Este proceso es catalizado por el contenido de citrato residual de las preparaciones de albúmina y depende de la temperatura de almacenamiento y de la relación de la superficie interna del vidrio con la cantidad de líquido. No se puede garantizar la estabilidad del contenido de aluminio de menos de 200 µg/L en los frascos de 10 mL durante el período de conservación del producto, independientemente de las condiciones de almacenamiento.

En los frascos de 50 mL y de 100 mL mantenidos a temperaturas inferiores a 8 °C, el aumento del contenido de aluminio se desacelera lo suficiente, de modo que no sube a más de 200 µg/L en el período de conservación de 3 años. Sin embargo, a temperaturas de almacenamiento superiores a 8 °C (temperatura ambiente), el contenido de aluminio puede aumentar a más de 200 µg/L. Según los estudios de estabilidad disponibles, el contenido no pasa de este valor mínimo antes de 12 meses de almacenamiento a esas temperaturas más altas.

Medios de contraste iónico: aviso de retiro del mercado (Alemania)

El Instituto Federal de Medicamentos y Dispositivos Médicos ha anunciado su intención de revocar la autorización de venta de los medios de contraste iónicos que contengan amidotriazoato de lisina, ácido iotalámico o ácido ioxitalámico, solos o en combinación, para administración intraarterial o intravenosa porque su uso ha causado graves reacciones adversas, entre las que cabe citar hipotensión,

arritmias, edema pulmonar y afecciones renales.

Al mismo tiempo, el Instituto se propone restringir las recomendaciones de los productos actualmente empleados por vía intraarterial o intravenosa y en las cavidades corporales solamente a esta última recomendación.

Mibefradil: se suspende la autorización de venta (Alemania)

Como consecuencia del retiro del mercado mundial por el fabricante estadounidense de mibefradil (Posicor®: Roche), bloqueador de los canales de calcio, el Instituto Federal de Medicamentos y Dispositivos Médicos suspendió la autorización de venta de ese producto (Cerate 50®: Asta Medica) hasta el 30 de noviembre de 1998 por considerar que su coeficiente de riesgo-beneficio es negativo. En particular, tiene la posibilidad de provocar arritmias cardíacas (incluso *torsade de pointes*) con resultados mortales, especialmente cuando se toma junto con otros medicamentos.

Ungüento Psorial®: prohibida la venta por no declarar el contenido de ingredientes de cortisona (Suecia)

El Organismo de Productos Médicos ha prohibido la venta del ungüento Psorial® en Suecia con efecto inmediato después de descubrirse que el contenido de halcinónida y acetónido de triamcinolona de dicho producto no se había declarado. La concentración de esos derivados de la cortisona corresponde a la de las preparaciones de esteroides de uso tópico vendidas con receta médica. El análisis fue realizado por las autoridades danesas y los resultados han sido confirmados por el Organismo de Productos Médicos.

Este producto se vende por correo en Suecia y Dinamarca para el tratamiento de la psoriasis y el eczema y presuntamente contiene "extractos

provenientes del Mar Muerto". Se clasifica como producto medicinal en Suecia a raíz de las afirmaciones hechas y del contenido de derivados de la cortisona, pero nunca ha recibido autorización de venta en ese país.

Crema Psorigon®: retiro del mercado por no declarar el contenido de ingredientes de cortisona (Alemania)

El Instituto Federal de Medicamentos y Dispositivos Médicos ha retirado del mercado los productos cosméticos vendidos con el nombre de Psorigon® Skin Regenerator y Psorigon® Body Lotion (Curapharm) por haberse descubierto que contienen una cantidad no declarada de derivados de la cortisona, a saber, amcinónida (aproximadamente 0,017%) en el lote 87-201/EU y clobetasol (aproximadamente 0,02%) en el lote 070912).

Los productos Psorigon® son anunciados en la Internet como tratamientos para la psoriasis por las empresas Westons Chemists y Turner Pharmacy, ambas localizadas en el Reino Unido.

Reino Unido. El Organismo de Fiscalización de Medicamentos interrogó posteriormente a la Pharmavita Limited de Londres, distribuidora de los productos Psorigon® en el Reino Unido. La compañía accedió a retirar el producto a mediados de octubre de 1998 después de informársele que es medicinal. Dicho organismo se ha enterado de que el Psorigon® pasará a llamarse PS-98 y de que la Curapharma Limited seguirá vendiéndolo en el Reino Unido. Esta última compañía ha declarado que dejará de abastecerse del fabricante alemán que, según los documentos proporcionados por la Pharmavita Limited, es la compañía The Ultimate Pharma Products GmbH, Reeshoop 1, 22926 Ahrensberg, Alemania.

El producto se ha suministrado directamente al público por medio de anuncios en los medios de informa-

ción y de pedidos por teléfono. Se suministró una cantidad relativamente pequeña de Psorigon® a los distribuidores mayoristas de productos farmacéuticos y ahora se ha retirado del mercado.

El organismo citado se dedica actualmente a analizar varias muestras de Psorigon® para determinar si contienen corticosteroides no declarados y ha obtenido otras de Psorigon® y de PS-98 para análisis. Los resultados se darán a conocer lo más pronto posible.

Autoinyectores de epinefrina de marca EpiPen®: retiro de jeringas del mercado (Suiza)

Después de los avisos sobre el retiro del mercado por la Meridian Medical Technologies, Inc., fabricante de los autoinyectores EpiPen® y EpiPen® Junior, tras haberse descubierto que 10% de las unidades carecían de eficacia por causa de daño durante el proceso de fabricación, la Oficina Intercantonal de Fiscalización de Medicamentos retiró del mercado los siguientes lotes:

EpiPen®: 806 509, 725 902, 732 213
EpiPen® Junior: 806 507, 725 901, 732 215

Se aconseja a los pacientes que devuelvan de inmediato las jeringas defectuosas a su médico o farmacéutico y que las cambien por jeringas nuevas. Mientras tanto, se les recomienda emplear las que tengan en su poder en caso de emergencia.

Retiro de la ebrotidina

La ebrotidina (Ebrocit®) es un anti-histamínico H2 autorizado para el tratamiento de la úlcera gastroduodenal. El pasado julio el laboratorio fabricante y la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios anunciaron la suspensión de su comercialización, debido a las reacciones hepáticas graves notificadas al Sistema Español de

Farmacovigilancia. De las 24 notificaciones espontáneas de hepatitis recibidas en enfermos tratados con ebrotidina, 12 se recibieron en el Centro de Farmacovigilancia de Andalucía, donde se detectó el problema.

Sulfato de gentamicina: retiro voluntario (Estados Unidos de América)

La American Pharmaceutical Partners, Inc., ha retirado voluntariamente del mercado todos los lotes no caducados de la inyección de sulfato de gentamicina de 40 mg/mL (Farmacopea de los Estados Unidos). Esos lotes fueron fabricados por la Fujisawa USA, Inc., y por la American Pharmaceutical Partners, Inc., y distribuidos bajo la etiqueta de Fujisawa, Inc. Ese retiro voluntario se debe a la mayor frecuencia de informes de reacciones adversas a los productos de 40 mg/mL. La gran mayoría de las reacciones notificadas en que ha habido información sobre la dosis guarda relación con la administración del producto en una sola dosis diaria. Por eso, la administración de este producto en una sola dosis diaria no se recomienda.

Es importante señalar que todos los lotes que causaron esas reacciones adversas se han ceñido a las normas de la Farmacopea de los Estados Unidos. La Administración de Alimentos y Medicamentos y la American Pharmaceutical Partners trabajan juntos en la investigación, identificación y resolución de las causas de esas reacciones. Tan pronto se resuelva el asunto a satisfacción de ambas partes, se reanudarán la fabricación y distribución de esos productos.

Para efectos del retiro del mercado, sírvase hacer lo siguiente:

- Examine sus existencias inmediatamente para determinar si tiene algún producto de los lotes afectados.
- De ser así, suspenda de inmediato el uso de los lotes enumerados y devuelva todas las unidades a la American Pharmaceutical Partners por Federal Express (se incluye la

guía aérea previamente pagada) para entrega al segundo día, empleando la etiqueta de devolución de mercancía y la papeleta de empaque adjuntas. Se dará crédito por la cantidad de productos enviados a la American Pharmaceutical Partners.

Advertencia de la FDA sobre los productos que contienen gamma-butirolactona y solicitud de su retiro del mercado a las compañías farmacéuticas (Estados Unidos de América)

La Administración de Alimentos y Medicamentos ha avisado a los consumidores que se abstengan de comprar o consumir productos a base de gamma-butirolactona (GBL), algunos de los cuales se rotulan como suplementos alimentarios. También ha pedido a las compañías fabricantes de esos productos que los retiren voluntariamente del mercado. Dicho organismo ha recibido informes de graves problemas de salud —algunos potencialmente mortales— causados por su uso.

Esos productos, pese a haberse rotulado como suplementos alimentarios, son medicamentos nuevos vendidos ilegalmente sin autorización. Los productos que contienen GBL se venden con varias marcas registradas, como Renewtrient, Revivariant o Revivariant G, Blue Nitro o Blue Nitro Vitality, GH Revitalizer, Gamma G y Reinforce. En su promoción se afirma que desarrollan los músculos, mejoran la constitución física, intensifican la actividad sexual, reducen el estrés y provocan sueño.

La GBL también se conoce por los nombres químicos de 2(3H)-dihidrofuranona; butirolactona; gamma-butirolactona; 4-butirolactona; dihidro-2-(3)-furanona; 4-butanolida; 2(3H)-furanona, dihidro; tetrahidro-2-furanona; y butirolactona gamma.

Los productos a base de GBL han dado lugar como mínimo a informes de 55 efectos adversos, que incluyen una defunción. En 19 de esos casos, los consumidores perdieron el conocimiento o quedaron en estado de coma

y varios necesitaron intubación para respirar. Otros efectos notificados comprenden convulsiones, vómito, respiración lenta y desaceleración de la frecuencia cardíaca. Hay informes de por lo menos cinco niños menores de 18 años que han sufrido lesiones o esa clase de efectos.

Cuando se toma por vía oral, la GBL se convierte en el cuerpo en gamma-hidroxibutirato o GHB. Se trata de un medicamento muy potente que se vende sin autorización. Hoy en día, se investiga bajo supervisión médica para el tratamiento de la narcolepsia. Por sus graves efectos colaterales, no debe tomarse a menos que sea dentro del marco de las investigaciones autorizadas por la FDA.

USO RACIONAL

La isotretinoína y las lesiones de la piel durante la depilación con cera (Comunidad Europea)

Se han observado varios casos de lesiones cutáneas, a veces extensas, provocadas por desprendimiento de la epidermis durante la depilación con cera, en mujeres tratadas con isotretinoína oral. Conviene advertir a las pacientes tratadas que ese producto puede causar fragilidad de la piel y que, por tanto, deben evitar la depilación con cera.

En 1997, dermatólogos británicos publicaron dos casos de lesiones cutáneas por depilación con cera en mujeres jóvenes tratadas para el acné con isotretinoína en las dosis habituales.

Una paciente sufrió lesiones graves en ambas piernas debido al desprendimiento de zonas extensas de epidermis cuando una esteticista le retiró la cera depilatoria. Esa paciente había estado tomando únicamente isotretinoína por 16 semanas. Nunca había tenido ningún problema similar.

Otra paciente sin antecedentes clínicos contribuyentes sufrió daño de la piel por encima del labio superior durante la depilación con cera. Había estado tomando isotretinoína durante 10 semanas como único medicamento.

Ya se habían publicado otras dos observaciones similares, que comprendían un caso de erosión epidérmica del labio superior y la quijada en una mujer tratada con isotretinoína por 14 semanas y otro de erosión cutánea debajo de las cejas en una mujer tratada con isotretinoína por tres semanas.

Al igual que la vitamina A, la isotretinoína causa sequedad y fragilidad de la piel y las mucosas. Se debe advertir a las pacientes sobre la fragilidad de la piel causada por el producto de administración oral y la necesidad de evitar la depilación con cera mientras dure el tratamiento y en los 2 meses posteriores a la fecha de terminación.

Dilución de oprelvekina (Estados Unidos de América)

El producto Neumega® (oprelvekina) debe diluirse solamente con 1 mL de agua estéril para inyección antes de administrarse por vía subcutánea. No obstante, cuando se lanzó al mercado no había un frasco apropiado de 1 mL. Para comodidad del cliente, el Genetics Institute, fabricante del producto, optó por incluir un frasco de 5 mL con instrucciones para usar 1 mL. Lamentablemente, ha habido informes de que, por error, se han empleado todos los 5 mL para diluir el producto, lo que constituye un volumen excesivo para una inyección subcutánea.

Para reducir la posibilidad de error, algunos hospitales retiran el frasco de diluyente de 5 mL cuando llegan los suministros. Sin embargo, eso aumenta el riesgo de usar un diluyente con agentes de conservación. La compañía busca activamente un vendedor de un frasco de 1 mL de diluyente sin agentes de conservación y ha agregado una nota al envase para recordar al usuario que emplee solamente 1 mL.

Troglitazona: enmienda de las instrucciones para empleo (Parke-Davis, Estados Unidos de América)

El fabricante del antidiabético troglitazona (Rezulin®: Parke Davis) ha

establecido requisitos más estrictos sobre la vigilancia de las enzimas hepáticas con el fin de reducir el riesgo de lesiones hepáticas raras pero graves, incluso de insuficiencia hepática que exige un trasplante o causa la muerte, notificado al administrar este producto.

- No se debe administrar troglitazona a los pacientes con concentraciones moderadamente elevadas de alanina-aminotransferasa (ALAT) al comienzo del tratamiento (es decir, que superen el límite máximo de lo normal en proporción mayor de 1,5 veces).
- Hay que determinar las concentraciones de ALAT al comienzo del tratamiento con troglitazona y mensualmente durante 8 meses, y después cada 2 meses por el resto del primer año de tratamiento y a intervalos periódicos de ahí en adelante.
- A los pacientes cuyas concentraciones de ALAT sean moderadamente elevadas (es decir, que superen el límite máximo de lo normal en proporción mayor de 1,5 a 2 veces) durante el tratamiento con troglitazona se les deben examinar esas concentraciones al cabo de una semana y luego semanalmente hasta que vuelvan a lo normal o se eleven a alrededor del triple del límite superior de lo normal, punto en el cual se debe suspender la troglitazona.
- Cuando los pacientes no respondan a 400 mg, hay que aumentar la dosis de troglitazona a 600 mg al cabo de un mes. Para quienes no responden debidamente a 600 mg al cabo de un mes, hay que discontinuar la troglitazona y contemplar otras posibilidades terapéuticas.

Desde que comenzaron a ponerse en práctica las recomendaciones sobre la vigilancia de las enzimas hepáticas en noviembre de 1997, los casos nuevos de trastornos hepatocelulares graves han sido pocos y han ocurrido sobre todo en pacientes que quizá no se hayan vigilado de acuerdo con las recomendaciones de la etiqueta.

Vitamina A y betacaroteno: se prohíbe hacer afirmaciones en la etiqueta (Estados Unidos de América)

La Administración de Alimentos y Medicamentos ha prohibido afirmar en la etiqueta de los alimentos que la vitamina A y el betacaroteno, sustancias antioxidantes, pueden disminuir el riesgo de aterosclerosis, cardiopatía coronaria y ciertas clases de cáncer en adultos. La prohibición se fundamenta en que el texto presentado como base de la afirmación no constituye una "declaración autorizada" de un órgano científico, según lo exige la Ley de Modernización de la FDA promulgada en 1997.

Antagonistas de los leucotrienos: inocuidad del uso de montelukast y zafirlukast (Reino Unido)

Los antagonistas de los leucotrienos son una clase nueva de medicamentos para tratar el asma. En 1998 se autorizaron dos productos, a saber, el montelukast (Singulair®: MSD) y el zafirlukast (Accolate®: Zeneca). Los antagonistas de los leucotrienos deben tomarse regularmente para que produzcan el beneficio clínico previsto. Es importante señalar lo siguiente:

- El tratamiento con estos medicamentos no permite reducir el tratamiento en curso con corticosteroides.
- Los antagonistas de los leucotrienos no se recomiendan para el tratamiento de las crisis de asma agudas; sin embargo, se pueden seguir administrando durante una crisis aguda a los pacientes ya tratados.

Reacciones adversas. Se ha notificado el síndrome de Churg-Strauss (trastorno infiltrativo eosinofílico) al administrar esos dos medicamentos. No obstante, es posible que ese síndrome ya exista en algunos pacientes antes del tratamiento con antagonistas de los leucotrienos y que se haya ma-

nifestado al reducirse la administración de corticosteroides orales.

El zafirlukast está contraindicado para pacientes con insuficiencia hepática y casos moderados y graves de insuficiencia renal y, cuando faltan datos clínicos, en niños menores de 12 años. Puede ocurrir elevación de las transaminasas séricas durante el tratamiento con zafirlukast y es preciso realizar pruebas de la función hepática en pacientes que manifiestan síntomas de disfunción hepática. En dosis mayores de 20 mg dos veces al día, puede ocurrir una marcada hepatotoxicidad. Las reacciones adversas más comunes en los ensayos clínicos fueron cefalea y náusea. El zafirlukast también puede causar vómito, diarrea, dolor abdominal y reacciones de hipersensibilidad, incluso urticaria, angioedema y erupciones cutáneas. Inhibe la producción del citocromo hepático P450 2C9. Por interacción con la warfarina, es preciso vigilar estrictamente el tiempo de protrombina si se administran esos medicamentos a la vez. También se ha observado interacción con la teofilina, la terfenadina, el ácido acetilsalicílico y la eritromicina, pero se desconoce su importancia clínica.

El montelukast es metabolizado por el citocromo hepático P450 CYP3A4 y la administración conjunta de inductores de esa enzima (como fenitoína, fenobarbital [fenobarbitona] y rifampicina) ocasiona una marcada reducción de sus concentraciones plasmáticas. Las reacciones adversas más comunes en ensayos clínicos fueron la cefalea y el dolor abdominal. Otras reacciones adversas observadas en ensayos clínicos incluyeron náusea, diarrea, gastroenteritis, influenza, faringitis, sinusitis, tos, congestión nasal, mareo, fatiga e insomnio.

Desde la introducción del montelukast al mercado en febrero de 1998 se han recibido 173 informes de 317 presuntas reacciones adversas en el Reino Unido. Entre las reacciones de esa índole no identificadas en ensayos clínicos cabe citar edema (50), reacciones psiquiátricas, incluso agitación y desasosiego (15), alergia, incluso anafilaxis, angioedema y urticaria (10),

angina de pecho (7), temblor (5), sequedad de la boca (5), vértigo (4) y artralgia (3).

Albúmina y fracción proteínica del plasma: inquietud por su inocuidad (Estados Unidos de América)

La Administración de Alimentos y Medicamentos ha señalado a la atención de los interesados un artículo que pone en tela de juicio el beneficio médico de la administración de albúmina o de la fracción proteínica del plasma a pacientes gravemente enfermos. Un metanálisis de casi todos los estudios clínicos aleatorios controlados sobre la albúmina o la fracción proteínica del plasma efectuados hasta la fecha reveló una mortalidad excesiva de cerca de 6% en grupos mixtos de pacientes con hipovolemia, quemaduras o hipoproteïnemia que recibieron albúmina como sustituto o complemento de soluciones cristaloides. A partir de su análisis, los autores llegaron a la conclusión de que no se debe dar albúmina a los pacientes gravemente enfermos fuera de ensayos aleatorios rigurosamente controlados.

La FDA estima que los problemas señalados en esos estudios exigen seria consideración y hasta que no se disponga de los resultados de otras investigaciones, los médicos deben usar con discreción la albúmina y la fracción proteínica del plasma. Se destaca la importancia de las pautas de tratamiento vigentes, aunque se reconoce que pueden necesitar modificación.

La FDA exige nueva etiqueta para los corticosteroides inhalados e intranasales de uso pediátrico (Estados Unidos de América)

La FDA envió a las compañías farmacéuticas la nueva información que deberá colocarse de rigor en la etiqueta de todos los corticosteroides inhalados e intranasales de uso pediátrico para administración oral. En el

texto de la nueva etiqueta se advertirá a los proveedores de atención de salud que el uso de esos medicamentos puede retrasar el crecimiento de los niños. También recomendará el empleo de la dosis eficaz mínima de esos productos y la vigilancia regular del crecimiento de los pacientes. Se puede emplear la siguiente información para responder a las preguntas formuladas al respecto:

Varios estudios clínicos controlados han demostrado que los corticosteroides inhalados e intranasales pueden reducir la velocidad con que crecen los pacientes pediátricos. La velocidad del crecimiento ofrece una forma de comparar el crecimiento de niños de la misma edad.

En estudios de corticosteroides inhalados, la reducción media de la velocidad del crecimiento fue aproximadamente de un centímetro al año. Al parecer, esa disminución está relacionada con la dosis y con el período de administración del medicamento al niño.

Los comités asesores en medicamentos pulmonares y antialérgicos y en medicamentos metabólicos y endocrinos de la FDA discutieron este asunto en una reunión celebrada en julio de 1998. Recomendaron que dicho organismo preparara etiquetas para toda la clase de medicamentos pertinentes con el fin de mantener informados a los proveedores de atención de salud para que entendieran este posible efecto colateral y vigilaran regularmente el crecimiento de los pacientes pediátricos tratados con corticosteroides inhalados, intranasales, o ambos.

Se desconocen los efectos prolongados de esta reducción de la velocidad del crecimiento en la estatura definitiva de la persona adulta. Tampoco se ha determinado aún si los pacientes podrán "recuperar el crecimiento perdido" al discontinuar el tratamiento. Las compañías farmacéuticas seguirán vigilando esos productos para llegar a conocer mejor sus efectos a largo plazo.

A los niños se les recetan corticosteroides inhalados para tratar el asma. Los corticosteroides intranasales sue-

len emplearse para prevenir y tratar los síntomas nasales de origen alérgico.

Se enmendará la rotulación de cerca de una docena de productos para incluir la nueva información.

Se aconseja a los pacientes que no dejen de usar sus corticosteroides inhalados o intranasales sin hablar primero con su proveedor de atención de salud sobre la relación entre los riesgos y beneficios de estos medicamentos.

AMPLIACIÓN DE LAS INDICACIONES

Levonorgestrel: empleo como anticonceptivo de emergencia (OMS/HRP)

Los investigadores que trabajan con el Programa Especial de Investigaciones, Desarrollo y Formación de Investigadores sobre Reproducción Humana copatrocinado por el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, el Fondo de Población de las Naciones Unidas, la OMS y el Banco Mundial han confirmado que el uso de levonorgestrel solo como anticonceptivo de emergencia es más eficaz y afecta adversamente a un número mucho menor de usuarios que el régimen de Yuzpe (que consiste en la administración de anticonceptivos orales mixtos que contienen un estrógeno y un progestágeno administrados en dos dosis a intervalos de 12 horas).

El levonorgestrel es uno de los dos compuestos activos fabricados en píldoras anticonceptivas compuestas de administración oral. En el régimen empleado como anticonceptivo de emergencia, se administran dos píldoras, cada una de 0,75 mg de levonorgestrel, a un intervalo de 12 horas. Los cálculos del número de embarazos que podrían haber ocurrido si no se hubiera administrado ningún tratamiento mostraron que el levonorgestrel había prevenido 85% de los embarazos indeseados y el régimen de Yuzpe, 57%. La frecuencia de buenos resultados obtenidos con ambos tratamientos es todavía mayor en las mujeres que comenzaron a reci-

birlos más temprano (al cabo de 24 horas): 95 y 77%, respectivamente.

Las mujeres toleraron mucho mejor el levonorgestrel que el régimen de Yuzpe. Las reacciones adversas fueron iguales con ambos métodos: náusea, vómito, mareo, cansancio, cefalea, sensibilidad mamaria anormal y dolor de la región inferior del abdomen, pero se notificaron con menos frecuencia en las mujeres tratadas con levonorgestrel. La mitad de las mujeres sometidas al régimen de Yuzpe notificaron náusea en comparación con solo 25% de las tratadas con levonorgestrel. Ocurrió vómito en 20% de las mujeres tratadas con el régimen de Yuzpe y solamente en 6% de las que recibieron levonorgestrel.

DECISIONES DIVERSAS

Reglamento de la FDA sobre la inocuidad de los medicamentos de uso pediátrico (Estados Unidos de América)

La Administración de Alimentos y Medicamentos anunció la promulgación de un reglamento definitivo para proporcionar a los profesionales de salud información concreta sobre la inocuidad y el uso apropiado de los nuevos medicamentos y sustancias biológicas en los niños. El reglamento exige que los nuevos medicamentos y sustancias biológicas de importancia terapéutica o de uso común en los niños lleven información en la etiqueta sobre el uso pediátrico inocuo.

Este reglamento permite que se presenten los datos sobre el uso pediátrico después de expedir la autorización de venta de un medicamento, si la FDA tiene inquietudes relativas a la inocuidad de la prueba del producto en niños antes de ensayarlo en adultos. Sin embargo, no demorará la autorización de un producto para adultos si aún no han terminado los estudios de su uso pediátrico.

Aun si el medicamento se usa comúnmente en los niños o tiene importancia terapéutica para ellos, se puede

prescindir por completo del requisito del estudio de uso pediátrico si:

- la FDA determina que el producto puede ser perjudicial o ineficaz para los pacientes pediátricos,
- es imposible o muy poco práctico realizar estudios de uso pediátrico o
- han fracasado todos los esfuerzos razonables por preparar una formulación pediátrica.

La FDA promulga pautas de medicación (Estados Unidos de América)

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha establecido requisitos para distribuir etiquetas con información para los pacientes tratados con ciertos medicamentos y productos biológicos empleados sobre todo en los servicios de atención ambulatoria. Este organismo exige que se distribuyan a los pacientes etiquetas especiales, llamadas pautas de medicación, para ciertos productos que constituyen un peligro grave e importante para la salud pública y exigen que se entregue a los pacientes información pertinente autorizada por la FDA. Esta medida se ha tomado con la intención de mejorar la salud pública proporcionando la información que necesitan los pacientes para usar sus medicamentos de forma inocua y eficaz. La FDA cree que este programa redundará en mejoras directas del uso inocuo y eficaz de los productos recetados.

Este reglamento entra en vigor el 1º de junio de 1999. El plazo para la presentación de comentarios por escrito sobre los requisitos de acopio de información se venció el 1º de febrero de 1999.

Propuesta de reclasificación de los laxantes que contienen aloe, bisacodil, cáscara sagrada y sen (Estados Unidos de América)

Como parte de su examen de los ingredientes de los laxantes de venta

libre, la Administración de Alimentos y Medicamentos ha propuesto la reclasificación del aloe, el bisacodil, la cáscara sagrada y el sen (incluidos los senósidos), ingredientes estimulantes de las preparaciones laxantes, de la categoría I (reconocidos generalmente como inocuos y eficaces) a la categoría III (sobre los que se necesitan más datos).

Dicho organismo examinó los datos disponibles sobre esos productos y llegó a la conclusión de que los relativos a su carcinogenicidad no son suficientes.

ENMIENDAS A LA ROTULACIÓN

Nuevas advertencias de la FDA sobre el consumo de alcohol junto con analgésicos y antipiréticos (Estados Unidos de América)

La Administración de Alimentos y Medicamentos ha anunciado que todos los analgésicos y antipiréticos de venta libre deben llevar una etiqueta donde se advierta a las personas que consuman tres bebidas alcohólicas o más al día que consulten al médico antes de tomar esos productos. Este anuncio se basa en un reglamento que exige a los fabricantes que agreguen esa advertencia en un plazo de 6 meses a la rotulación de los productos de venta libre y a otros productos combinados que contengan aspirina, otros salicilatos, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno sódico o ketoprofeno, destinados al tratamiento de adultos.

La FDA ha promulgado ese reglamento después de examinar los comentarios del público y los datos sobre el efecto del consumo habitual de alcohol y el uso de varios analgésicos de venta libre. Esta medida se ha tomado también para acatar las recomendaciones del Comité Asesor en Medicamentos de Venta Libre y del Comité Asesor en Medicamentos para la Artritis, que determinaron la necesidad de advertir a los consumidores habituales de alcohol que pueden estar expuestos a un mayor riesgo de lesiones hepáticas o de hemorragia gástrica por el uso de esos medicamentos.

Esta amplia medida exige la inclusión de una advertencia sobre el consumo de alcohol en el envase de todos los analgésicos y antipiréticos de venta libre para adultos y puede ayudar a prevenir graves efectos colaterales para los consumidores de tres o más bebidas alcohólicas al día.

Se exigen advertencias específicas sobre "lesiones hepáticas" y "hemorragia gástrica" porque, en opinión de dicho organismo, los consumidores con antecedentes de consumo habitual de alcohol deben estar al corriente del riesgo potencial que acarrea el uso de analgésicos y antipiréticos de venta libre.

"Los consumidores necesitan saber que el consumo habitual de alcohol junto con analgésicos y antipiréticos puede ser peligroso para su salud. La FDA insta a las personas con antecedentes de consumo de alcohol que pregunten al médico cuál es el riesgo de efectos colaterales antes de tomar esos medicamentos", afirmó Michael A. Friedman, Director Interino de la FDA.

El reglamento definitivo de la FDA incluye las siguientes advertencias específicas:

- Acetaminofeno. Advertencia sobre el consumo de alcohol: "Si usted consume tres o más bebidas alcohólicas al día, pregúntele a su médico si debe tomar acetaminofeno u otros analgésicos/antipiréticos. El acetaminofeno puede causar lesiones hepáticas".
- Aspirina, carbaspirina cálcica, salicilato de colina, ibuprofeno, ketoprofeno, salicilato de magnesio, naproxeno sódico y salicilato de sodio: Advertencia sobre el consumo de alcohol: "Si usted consume tres o más bebidas alcohólicas al día, pregúntele a su médico si debe tomar [nombre del producto] u otros analgésicos/antipiréticos. El [nombre del producto] puede causar hemorragia gástrica".
- Combinación de acetaminofeno con otros productos analgésicos/antipiréticos: Advertencia sobre el consumo de alcohol: "Si usted consume tres o más bebidas alcohólicas al día, pregúntele a su médico si

debe tomar [nombre del producto] u otros analgésicos/antipiréticos. El [nombre del producto] puede causar lesiones hepáticas y hemorragia gástrica".

Según el informe de la Administración de Abuso de Sustancias y Servicios de Salud Mental titulado "Preliminary Results from the 1997 National Household Survey on Drug Abuse" [Resultados preliminares de la Encuesta Familiar Nacional sobre el Abuso de Drogas], alrededor de 11 millones de estadounidenses son grandes bebedores. Por lo tanto, esas personas están expuestas al riesgo de efectos colaterales graves ocasionados por el consumo de alcohol en grandes cantidades junto con analgésicos o antipiréticos de venta libre para el tratamiento de adultos.

Se exige que los nuevos analgésicos y antipiréticos de venta libre autorizados para adultos a partir de 1993 lleven una advertencia para los grandes bebedores de alcohol. Sin embargo, no se exige que se indique en la etiqueta el riesgo específico causado por cada ingrediente. Entre los productos a cuyos fabricantes se exigía antes que publicaran una advertencia sobre el consumo de alcohol en la etiqueta cabe citar el Aleve® (naproxeno sódico), el Orudis KT® y el Actron® (ketoprofeno), el Advil Liquid® (ibuprofeno en solución) y el Tylenol Extended Release® (acetaminofeno). Estos productos también estarán sujetos al nuevo reglamento.

REFERENCIAS

- American Society of Health Systems Pharmacists. Newsletter. Vol. 31, No. 8, agosto de 1998.
- Butlletí Groc (Barcelona). Vol. 11, No. 4, julio-septiembre de 1998.
- Food and Drug Administration. Federal Register. Vol. 63, No. 230, 1 de diciembre de 1998.
- Food and Drug Administration. Talk Paper. 9 de noviembre de 1998.
- Nordic Council of Medicines. News. No. 3, año 11, octubre de 1998, Upsala, Suecia.
- Organización Mundial de la Salud. Carta a todos los directores de información. 7 de diciembre de 1998.

Précrire International. Vol. 7, No. 38, 1998.

U. S. Department of Health and Human Services. HHS News P 98-31. Comunicado de prensa, 21 de octubre de 1998.

U. S. Department of Health and Human Services. HHS News P 98-37. Comunicado de prensa, 27 de noviembre de 1998.

WHO Pharmaceuticals Newsletter. Nos. 9 & 10, septiembre y octubre de 1998.

WHO. DRS Information Exchange System. Alert. No. 74, 20 de noviembre de 1998.

WHO. DRS Information Exchange System. Alert. No. 75, 21 de noviembre de 1998.

WHO. DRS Information Exchange System. Alert. No. 76, 3 de diciembre de 1998.

WHO. DRS Information Exchange System. Alert. No. 77, 4 de diciembre de 1998.

WHO. DRS Information Exchange System. Alert. No. 78, 4 de diciembre de 1998.

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 inte-

rés 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. Su aparición actual en el número de marzo se debe a circunstancias especiales. Las separatas pueden solicitarse al programa mencionado, Organización Panamericana de la Salud, 525 Twenty-third Street, NW, Washington, DC 20037, EUA.