

POLÍTICAS SOBRE MEDICAMENTOS	Nueva Ley de Medicamentos venezolana.
ENMIENDAS A LA ROTULACIÓN	Advertencia de peligro de pancreatitis por consumo de Depakote® y Depacon® (productos a base de valproato); advertencia sobre prolongación del intervalo QTc debida al uso de Meletri® (clorhidrato de tioridazina); cambio en la rotulación de Actimmune® (interferón gamma-1b) de unidades a unidades internacionales; riesgos planteados por el alto contenido de propilenglicol en Angenerase® (amprenavir).
USO RACIONAL	Fotosensibilidad de Mylotarg® (gentuzumab ozogamicina para inyección); nefrotoxicidad de Sporanox® (itraconazole); dispensación equivocada de Lamisil® (clorhidrato de terbinafina) en lugar de Lamictal® (lamotrigina) y viceversa; nefrotoxicidad de productos botánicos con ácido aristolóquico; confusión entre Humalog® y la mezcla Humalog® 25; incompatibilidad entre re-teplase (Rapylin®) y heparina.
RETIROS DEL MERCADO	Retiro de las gotas MSM® (Rich) oftálmicas y óticas debido a contaminación con levaduras; retiro de SangCya® (ciclosporina) por absorción reducida al ingerirse con jugo de manzana; retiro voluntario de la vacuna antirrábica Imovax® debido a caducidad prematura; asociación de la sustancia surfactante sintética Pumactant (ALEC®) con riesgo de muerte en pacientes ingresados.
REACCIONES ADVERSAS	Celecoxib® (Celebrex) y el riesgo de trastornos digestivos y renales; asociación de la fosfenitoína sódica (Pro-Epanutin®) con arritmias peligrosas e hipotensión; el antivírico zanamivir y el riesgo de broncoespasmo.
DECISIONES DIVERSAS	Aprobación de Camptosar® para el tratamiento del cáncer metastásico de colon y de recto; Mylotarg®, nuevo tratamiento contra la leucemia mieloide aguda positiva al antígeno CD33; Apligraf® aprobado por la FDA para las úlceras de los pies en pacientes diabéticos.
PUBLICACIONES	Nuevo glosario sobre el desarrollo, uso y evaluación de los medicamentos; obra sobre pautas para la adopción de medidas contra la falsificación de medicamentos.

POLÍTICAS SOBRE MEDICAMENTOS

Nueva Ley de Medicamentos (Venezuela)

En Venezuela, el 3 de agosto de 2000, fue aprobada por la Comisión Legislativa Nacional la Ley de Medicamentos, la cual regulará todo lo relacionado con la política farmacéutica a los fines de garantizar la disponibilidad de medicamentos eficaces, seguros y de calidad, así como su accesibilidad y uso racional a todos los sectores de la población en el marco de una política nacional de salud.

ENMIENDAS A LA ROTULACIÓN

Advertencia de Abbott sobre los productos que contienen valproato (Estados Unidos de América)

Abbott Laboratories ha anunciado enmiendas a la rotulación de las tabletas de Depakote® (valproato semi-sódico de liberación lenta), las cápsulas de Depakote® Sprinkle (partículas de valproato semisódico con revestimiento entérico), Depacon® (valproato sódico inyectable) y Depakene® (cápsulas y jarabe de ácido valproico) para proporcionar más información sobre la pancreatitis. Aunque no ha

aumentado la tasa de notificación de casos de pancreatitis por el uso de productos a base de valproato, la decisión se tomó a partir de las conversaciones sostenidas con la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA). La pancreatitis se ha citado en el prospecto de los productos a base de valproato desde 1981.

Se agregará la siguiente advertencia al envase en un recuadro negro y también a la sección de precauciones:

Se han notificado casos de pancreatitis, algunos mortales, en niños y adultos tratados con valproato. Estos se han descrito como casos hemorrágicos con rá-

pidan progresión de los síntomas iniciales hasta producir la muerte. Los casos se han notificado poco después del uso inicial y al cabo de varios años de haber comenzado el tratamiento. Hay que advertir a los pacientes y tutores que el dolor abdominal, náusea, vómitos y anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis y exigen examen médico sin demora. Si se diagnostica pancreatitis, por lo general es necesario suspender la administración de valproato. Es preciso comenzar a tratar la afección médica subyacente de otra forma, según indicación clínica.

Los casos de pancreatitis han ocurrido poco después del uso inicial y al cabo de varios años de haber comenzado el tratamiento. La tasa basada en los casos notificados es superior a la prevista en la población en general y a veces la pancreatitis ha vuelto a manifestarse después de la readministración de valproato. En ensayos clínicos hubo dos casos de pancreatitis sin otra causa en 2 416 pacientes, representativos de 1 044 años-paciente de experiencia.

Advertencia de Novartis sobre los productos que contienen tioridazina (Estados Unidos)

A partir de debates sostenidos con la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA), Novartis ha hecho las siguientes enmiendas importantes a la etiqueta de todas las formas farmacéuticas de Meleril® (HC1 de tioridazina):

- Meleril® prolonga el intervalo QTc y ha causado arritmias del tipo de *torsade de pointes* y muerte súbita.
- Hoy en día Meleril® se recomienda solamente para tratar a pacientes esquizofrénicos que no reaccionan de manera aceptable a varios tratamientos apropiados con otros antipsicóticos, ya sea por la falta de eficacia del producto o por la imposibilidad de administrar una dosis eficaz a causa de efectos adversos intolerables. Meleril® no se ha evaluado sistemáticamente en ensayos controlados del tratamiento de pacientes esquizofrénicos refractarios y se des-

conoce su eficacia en ese grupo de pacientes.

- En la actualidad, está contraindicada la administración de Meleril® con algunos otros medicamentos, como fluvoxamina, propranolol, pindolol y cualquier otro inhibidor de la acción de la isoenzima 2D6 de la citocromoxidasa P450 (por ejemplo, fluoxetina y paroxetina), y agentes que prolongan el intervalo QTc; también está contraindicada en pacientes con concentraciones bajas de la isoenzima 2D6 de la citocromoxidasa P450, así como en pacientes con el síndrome congénito de prolongación del intervalo QT o antecedentes de arritmia cardíaca.
- A los pacientes que se espera tratar con Meleril® se les debe realizar un ECG básico y medir la concentración sérica de potasio. Es preciso normalizar el potasio sérico antes de comenzar el tratamiento y los pacientes con un intervalo QTc mayor de 450 ms no deben recibir ese producto. Puede ser útil hacer ECG periódicos y determinar las concentraciones séricas de potasio durante el tratamiento con Meleril® y suspenderlo en pacientes con un intervalo QTc mayor de 500 ms.
- El tratamiento con una dosis excesiva de Meleril® exige vigilancia inmediata de la función cardiovascular, que incluya su observación electrocardiográfica continua para detectar arritmias. Es preciso evitar la administración de medicamentos que puedan producir efectos aditivos de prolongación del intervalo QT, como disopiramida, procainamida y quinidina, en el tratamiento de la sobredosis de Meleril®.

Enmienda a la rotulación de Actimmune® (Estados Unidos)

De conformidad con las disposiciones de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA), InterMune Pharmaceuticals ha cambiado la expresión de la potencia de Actimmune® (Interferón (γ-1b) inyectable de unidades a

unidades internacionales, lo cual no afecta a la potencia del producto. Se basa en la calibración directa de la norma de referencia del interferón γ a la norma de la OMS en la valoración de su potencia.

Las etiquetas del envase externo y de los viales dicen ahora "ActimmuneE® (2 millones de UI)". Este cambio se extiende también a las tres secciones del prospecto, que dirán lo siguiente:

Actimmune® es una solución estéril con un alto grado de purificación, compuesta por dímeros no covalentes de dos monómeros de 16 465 daltones; con una actividad específica de 20 millones de unidades internacionales (UI)/mg (2×10^6 UI por 0,5 mL), equivalentes a 30 millones de unidades/mg.

Dosis y administración

La dosis recomendada de Actimmune® es de 50 µg/m² (1 millón de UI) para pacientes con una superficie corporal mayor de 0,5 m².

Forma de presentación

Cada 0,5 mL de Actimmune® contiene 100 µg (2 millones de UI).

Obsérvese que la actividad del fármaco siempre se expresa en unidades internacionales (1 millón UI/50 µg). Esto equivale a lo expresado antes como unidades (1,5 millones U/50 µg).

El 10 de febrero de 2000, la FDA autorizó el uso de la inyección de Actimmune® (interferón γ-1b) para demorar la progresión de la enfermedad en casos graves de osteopetrosis maligna. Actimmune® también se ha indicado para reducir la frecuencia y gravedad de la infección causada por la enfermedad granulomatosa crónica.

Glaxo Wellcome, Inc., enmienda la rotulación de la solución oral de amprenavir (Estados Unidos)

En una comunicación dirigida a los profesionales de salud, Glaxo Well-

come, Inc., anuncia enmiendas a la rotulación de la solución oral de amprenavir (Agenerase®) debido al alto contenido de propilenglicol. Amprenavir es un inhibidor de las proteasas recomendado para el tratamiento de la infección por el VIH-1, junto con otros agentes antirretrovíricos, en pacientes de 4 años o más.

El propilenglicol es metabolizado por la vía de la alcohol-deshidrogenasa y de la aldehído-deshidrogenasa, vía enzimática que solo alcanza una actividad equivalente a la observada en personas adultas entre los 12 y los 30 meses de edad. Algunos pacientes (lactantes y niños menores de 4 años, mujeres embarazadas, pacientes con insuficiencia hepática o renal y en tratamiento con disulfiram o metronidazol) no pueden metabolizar ni eliminar adecuadamente el propilenglicol, lo que lleva a su acumulación y a posibles efectos adversos. Además, como se indica más adelante, otros subgrupos de pacientes también podrían estar en riesgo. Hasta el momento, no ha habido informes de defunción ni de lesiones graves atribuibles al propilenglicol en la solución oral de Agenerase®.

La nueva advertencia que aparece en el recuadro del envase y en el prospecto se resume a continuación.

La solución oral de Agenerase® (amprenavir), junto con otros agentes antirretrovíricos, se recomienda para el tratamiento de la infección por VIH-1. Esta indicación se basa en análisis de las concentraciones plasmáticas del ARN de ese virus y en el recuento de linfocitos CD4 en estudios controlados hasta de 24 semanas de duración. En la actualidad, no se han obtenido los resultados de ensayos controlados en los que se evaluó la supresión prolongada del ARN del VIH o la progresión de la enfermedad en pacientes tratados con Agenerase®.

Por el posible riesgo de toxicidad que acarrea su alto contenido del excipiente propilenglicol, la solución oral de Agenerase® está contraindicada para los lactantes y niños menores de 4 años, las mujeres embarazadas, los pacientes con insuficiencia hepática o renal y los tratados con disulfiram o

metronidazol. La solución oral de Agenerase® debe emplearse solamente cuando no haya posibilidades terapéuticas de administrar cápsulas de ese producto ni otras formulaciones de inhibidores de la proteasa.

El propilenglicol se usa para disolver adecuadamente el amprenavir. La dosis diaria recomendada de una solución oral de Agenerase®, que es de 22,5 mg/kg dos veces al día, corresponde a una ingesta de 1 650 mg diarios de propilenglicol por kg. No se ha establecido la ingesta aceptable de propilenglicol para productos farmacéuticos.

Algunas poblaciones de determinado origen étnico (asiáticas, esquimales, indígenas estadounidenses) y las mujeres pueden estar expuestas a un mayor riesgo de incidentes adversos causados por el propilenglicol debido a su menor capacidad para metabolizar ese producto; no hay datos disponibles sobre el metabolismo del propilenglicol en esos grupos, a quienes se les debe informar de la posibilidad de que estén en mayor riesgo.

Si los pacientes necesitan tratamiento con la solución oral de Agenerase®, deben someterse a una estricta vigilancia de incidentes adversos, tales como ataques epilépticos, estupor, taquicardia, hiperosmolalidad, acidosis láctica, toxicidad renal y hemólisis. Se les debe cambiar la solución oral por cápsulas de Agenerase® tan pronto puedan tomar esta última formulación.

Se recomienda que los pacientes tratados con la solución oral de Agenerase® se abstengan de consumir bebidas alcohólicas.

En el caso de una dosis excesiva, se recomiendan vigilancia y tratamiento de las anomalías del equilibrio acidobásico. El propilenglicol se puede extraer con hemodiálisis.

USO RACIONAL

Wyeth-Ayerst advierte sobre fotosensibilidad del Mylotarg® (Estados Unidos)

Wyeth-Ayerst Laboratories acaba de lanzar al mercado el Mylotarg® (ozogamicina gemtuzumab inyecta-

ble), producto sumamente sensible a la luz. El fabricante recomienda protegerlo de la luz solar directa e indirecta y de la luz fluorescente directa durante la preparación e infusión.

Nefrotoxicidad del itraconazol intravenoso (Sporanox®) (Estados Unidos)

El Sporanox® intravenoso (itraconazol) no debe emplearse en pacientes cuyo aclaramiento de creatinina sea inferior a 30 mL/minuto. La hidroxipropil-β-ciclodextrina, vehículo empleado en el producto intravenoso, ha reducido el período de aclaramiento en pacientes con insuficiencia renal.

Errores de prescripción de Lamictal® y Lamisil® en tableta (Estados Unidos)

Glaxo Wellcome, Inc., ha recibido varios informes de errores en la dispensación de recetas de Lamictal® (lamotrigina) y Lamisil® (clorhidrato de terbinafina), ambos en tabletas, que han causado graves incidentes adversos. Los informes sobre los errores indican que se dispensaron tabletas de Lamictal® al recetar tabletas de Lamisil® y viceversa.

Los pacientes epilépticos a quienes no se administra el agente antiepiléptico Lamictal® por un error en la dispensación recibirían un tratamiento inadecuado y podrían sufrir graves consecuencias, incluso un estado epiléptico. Por el contrario, los pacientes que, por error, reciben Lamictal® en lugar del agente antimicótico Lamisil® estarían expuestos innecesariamente a un riesgo de posibles efectos secundarios (incluida una erupción cutánea grave), especialmente cuando ya han recibido una dosis inicial de Lamictal®.

El Lamictal® es un agente antiepiléptico fabricado en tabletas hexagonales en forma de escudo de 25, 100, 150 y 200 mg. Cada una lleva el nombre de Lamictal® y la indicación numérica de la potencia (por ejemplo, 150). Las tabletas masticables elaboradas con material dispersable son de color

blanco, de 5 y 25 mg, y llevan grabada la inscripción GX CL2 y GXCL5, respectivamente. Para comenzar el tratamiento con Lamictal® es preciso ajustar la dosis en un período de varias semanas.

El Lamisil® es un agente antimicótico vendido en tabletas circulares, biconvexas y biseladas de 250 mg con la inscripción Lamisil® en un lado y 250 en el otro. La dosis recomendada de Lamisil® es una tableta de 250 mg diarios durante 6 ó 12 semanas, según el estado de la uña afectada. Hay formulaciones tópicas de Lamisil® recetadas y de venta libre.

Advertencia de la FDA sobre productos a base de ácido aristolóquico (Estados Unidos)

En una comunicación dirigida a los profesionales de la salud, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) ha emitido una advertencia sobre el uso de productos botánicos que contienen ácido aristolóquico, al que se ha atribuido nefrotoxicidad, y tomará medidas reglamentarias apropiadas al respecto. Entre esos productos botánicos cabe citar los siguientes: *Aristolochia* spp., *Asarum* spp., *Bragantia* spp., *Stephania* spp., *Clematis* spp., *Akebia* spp., *Cocculus* spp., *Diploclisia* spp., *Menispermum* spp., *Sinomenium* spp., Mu tong (chino), Fang ji (chino), Guang fang ji (chino), Fang chi (chino), Kan-Mokutsu (japonés) y Mokutsu (japonés). Además, se insta a los profesionales que receten remedios botánicos a desechar cualquier producto que contenga los ingredientes citados.

El término *Aristolochia* spp. se refiere a varias especies botánicas encontradas más a menudo en las medicinas chinas tradicionales. En las publicaciones médicas se han notificado casos de nefropatía tratable y terminal causados por su uso; a veces se hace necesaria la diálisis o el trasplante. Además, por causa de la similitud de los nombres chinos de varias hierbas y la tradición china de intercambiar hierbas de nombres similares, hay una

gran propensión a usar *Aristolochia* spp. en lugar de muchas hierbas inocuas, no solamente en las medicinas tradicionales sino también en los suplementos alimentarios.

Hasta la fecha, la FDA no ha recibido ningún informe de incidentes adversos de naturaleza similar. Sin embargo, con el creciente uso de suplementos alimentarios y las formas tradicionales de preparar remedios botánicos, como parte de la historia clínica se debe recolectar información completa sobre los antecedentes del uso de suplementos alimentarios y medicinas tradicionales, incluso algunas comúnmente empleadas en la China y la India (en la medicina ayurvédica), particularmente en casos de fibrosis renal intersticial de origen desconocido.

En julio de 1999, se notificaron en el Reino Unido dos casos de nefropatía causada por el uso de preparaciones botánicas chinas para el tratamiento del eczema. Se demostró que contenían ácido aristolóquico, nefrotoxina conocida que puede encontrarse en *Aristolochia* spp., *Bragantia* spp. o *Asarum* spp. Las muestras tomadas por biopsia a ambos pacientes mostraron una pérdida extensa de túbulos corticales con fibrosis intersticial, signos típicos de la enfermedad que suele llamarse "nefropatía causada por hierbas chinas". Un paciente tuvo que someterse a trasplante renal y el otro a hemodiálisis en espera del trasplante.

Antes se había notificado una serie de casos de nefropatía terminal en una clínica de Bélgica, donde los pacientes afectados habían tomado una píldora que contenía varios ingredientes botánicos, recetada por la misma clínica como parte de un régimen para adelgazar. Se formuló la hipótesis de que el ingrediente botánico llamado *Stephania tetrandra*, que al parecer no contiene ácido aristolóquico, se había reemplazado inadvertidamente con el producto botánico *Aristolochia fangchi*, que contiene ácido aristolóquico como constituyente normal. Se pensó que eso había ocurrido por la similitud de los nombres chinos de esos dos productos botánicos. Se sospechó que el ácido aristolóquico, solo o junto

con otros medicamentos y productos botánicos administrados durante el régimen para adelgazar, había causado la nefropatía observada en esos pacientes. Hasta la fecha, se han identificado más de 100 pacientes belgas con ese clase rara de nefropatía después de tomar esa preparación botánica en la misma clínica entre 1990 y 1992. De ese número, por lo menos 70 pacientes han necesitado trasplante renal o diálisis.

También es motivo de preocupación el potencial carcinógeno del ácido aristolóquico. Los roedores que recibieron ese ácido presentaron linfoma y cáncer renal, vesical, gástrico y pulmonar. Además, se han notificado casos de carcinoma urotelial en algunos pacientes a quienes se había diagnosticado "nefropatía causada por hierbas chinas". Según esos estudios, los pacientes que tomen ácido aristolóquico pueden estar expuestos a un mayor riesgo de manifestación de tumores malignos.

Posibilidad de confusión del Humalog® con la mezcla de Humalog® 25 (Reino Unido)

El producto Humalog® (insulina lispro) es un análogo de la insulina humana de acción rápida y la mezcla de Humalog® 25 (suspensión de insulina lispro sola o con protamina) es una insulina bifásica. Existe, pues, la posibilidad de recetar o dispensar incorrectamente los productos vendidos con el nombre de Humalog®. En la actualidad se venden seis productos de esa clase en el Reino Unido.

Desde abril de 1999, se ha recetado o administrado Humalog® o la mezcla de Humalog® 25 a siete pacientes por error. En la mayoría de los casos, el error exigió hospitalización. En julio de 1999, Eli Lilly, el fabricante, advirtió del problema a los farmacéuticos del Reino Unido mediante una circular, mientras modifica el envase de esos productos en sus mercados mundiales. La diferencia en la rotulación incluye un nuevo diseño del envase externo y el uso de más símbolos. Aunque se prevé que el nuevo envase impedirá

que ocurran más errores, es importante tener conciencia de este asunto.

Retepласа (Rapilysin®): incompatibilidad con la heparina (Estados Unidos)

La reteplasa (Rapilysin®), compuesto activador del plasminógeno, es uno de los agentes trombolíticos más recientes para el tratamiento del infarto agudo del miocardio.

Se han recibido cuatro informes de que el compuesto pierde su solubilidad y precipita cuando se administra con heparina en la misma línea intravenosa. El fabricante envió una circular a los profesionales de salud pertinentes a fines de 1999 y se han cambiado el envase y el prospecto con el fin de informar de lo siguiente a los usuarios:

- La heparina y la reteplasa son incompatibles cuando se combinan en solución.
- Una vez reconstituida, la solución de reteplasa debe usarse de inmediato.
- Si la solución reconstituida no es transparente e incolora, debe desecharse.
- La inyección de carga debe aplicarse por vía intravenosa sin ningún otro medicamento.

Si se pretende dar reteplasa con heparina en la misma línea (junto con cualquier otra línea en forma de Y), esta debe lavarse muy bien con solución salina al 0,9% o con una solución de dextrosa al 5% antes y después de la inyección de reteplasa.

RETIROS DEL MERCADO

Retiro del mercado de las gotas oftálmicas y óticas MSM® de Rich por causa de riesgo para la salud (Estados Unidos)

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha advertido a los consumidores que se abstengan de comprar o usar las gotas oftálmicas y óticas de la marca MSM® de Rich por la posibilidad de contaminación con

levaduras y *Pseudomonas fluorescens*, bacteria causante de lesiones oculares graves que, en raras ocasiones, pueden conducir a la pérdida de la visión. Rich Distributing de Portland, Oregon, el agente distribuidor, lo ha retirado voluntariamente del mercado.

Aunque de momento se desconocen la amplitud y el volumen de distribución del producto, se sabe que se vendió en envases de una onza en Internet y en varios locales minoristas a consumidores de todo el país.

El retiro del mercado se realizó después de que el análisis hecho en el laboratorio de la FDA mostrara problemas de contaminación potencialmente graves.

Se insta encarecidamente a los consumidores que hayan usado este producto a comunicarse con el médico de inmediato, especialmente si se ha aplicado a los ojos.

Retiro del mercado de la solución oral de SangCya® (Estados Unidos)

El 10 de julio de 2000, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) anunció el retiro del mercado nacional de la solución oral SangCya®, producto genérico a base de ciclosporina (solución oral de ciclosporina modificada, Farmacopea de los Estados Unidos (USP), 100 mg/mL), en frasco de 50 mL. La medida se tomó porque un estudio reciente en voluntarios sanos efectuado por el fabricante, Sangstat Medical Corporation, reveló que al tomar la solución oral de SangCya® con jugo de manzana, como se recomienda en la etiqueta, la absorción es menor que la de la solución oral Neoral®. Por lo tanto, SangCya® no es bioequivalente a la solución oral de Neoral® cuando se mezcla con jugo de manzana.

Los pacientes tratados con cápsulas de ciclosporina no se ven afectados por este retiro del mercado.

Por reconocer que algunos pacientes pueden verse adversamente afectados por el cambio repentino de la solución oral SangCya® a otro producto de ciclosporina, la FDA permitirá que el

producto permanezca en las farmacias y en los hospitales para que los pacientes realicen una transición del producto SangCya® a otro producto a base de ciclosporina sin ningún contratiempo.

La FDA ha examinado todos los datos relacionados con este producto y tomará otras medidas apropiadas que estime convenientes para garantizar la inocuidad. Mientras tanto, los pacientes tratados con solución oral de ciclosporina deben consultar al proveedor de atención de salud sobre el tratamiento. Aquellos que están en tratamiento con la solución oral SangCya® no deben cambiar la forma en que toman el medicamento sin consultar a su proveedor de atención de salud.

Se recomienda lo siguiente hasta que se pueda cambiar a los pacientes a otro producto de ciclosporina:

- A los pacientes sometidos a trasplante por primera vez y que hayan iniciado el tratamiento con SangCya® (es decir, en el momento del trasplante) y a los ya estabilizados con el mismo (es decir, los que lo hayan tomado por más de 60 días y tengan una concentración sérica aceptable de ciclosporina ya documentada) se les puede seguir administrando mientras tanto.
- A los pacientes sometidos a trasplante que, en los últimos 60 días, hayan pasado a recibir SangCya® en lugar de Neoral y lo tomen con jugo de manzana se les debe examinar la concentración mínima en la sangre completa para confirmar que sea aceptable, si no se ha determinado antes.
- A los pacientes que tomen jugo de manzana como vehículo de administración se les debe medir la concentración mínima de ciclosporina en la sangre completa al cambiar el tratamiento con Neoral por SangCya® o viceversa.

Al tomar ciclosporina es importante recordar la necesidad de ser constante en el uso de los diluyentes y en el cumplimiento del horario de dosificación con respecto a las comidas.

Retiro voluntario de lotes de IMOVAX® Rabies I.D., vacuna contra la rabia (Francia)

El producto IMOVAX® Rabies I.D. (vacuna contra la rabia) se usa para la profilaxis antes de la exposición al virus de la rabia. Durante las pruebas ordinarias de estabilidad, Aventis Pasteur, S.A., el fabricante, descubrió que la potencia del lote No. P0313-3 se había reducido a un punto inferior al de las especificaciones 24 meses después de la fabricación. Aunque ese producto cumplía con todas las especificaciones en el momento de salir al mercado, su potencia se redujo a un valor inferior al especificado antes de la fecha de vencimiento. También se han retirado del mercado los lotes No. P0030-2 y N1204-2 como medida de precaución, ya que los tres se prepararon a partir del mismo lote original a granel.

Como medida de precaución, la firma recomienda que los pacientes vacunados por profilaxis con uno de esos lotes antes de la exposición y todavía expuestos al riesgo de rabia se sometan a prueba para determinar la presencia de anticuerpos y sean vacunados o revacunados, según sea necesario. (La prueba deberá efectuarse si no demora mucho la vacunación.)

Pumactant (ALEC®): retiro voluntario por el fabricante (Reino Unido)

Las sustancias tensioactivas se recomiendan para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria neonatal en lactantes prematuros.

El fabricante de pumactant (ALEC®) ha retirado voluntariamente del mercado las existencias de ese producto, después de recibir los resultados de un ensayo aleatorio controlado con poractant alfa (Curosurf®), publicado en *The Lancet*. El 19 de abril de 2000 envió una circular al respecto a los profesionales de salud interesados.

Los resultados de ese estudio multicéntrico mostraron que el pumactant, sustancia tensioactiva sintética, causó

una mayor tasa de mortalidad estadísticamente significativa antes del egreso de los pacientes, en comparación con la observada con poractant alfa, sustancia tensioactiva de origen porcino. Esos resultados no se esperaban, en vista de los obtenidos antes en varios ensayos clínicos. El Organismo de Fiscalización de Medicamentos y el Comité de Inocuidad de los Medicamentos del Reino Unido se encuentran analizando la inocuidad y eficacia del pumactant. Se dará más información al respecto oportunamente.

REACCIONES ADVERSAS

Celecoxib: experiencia inicial de notificación (Australia)

El celecoxib (Celebrex®) es el primero de los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 que se vende en Australia. Entre el comienzo de la comercialización en octubre de 1999 y abril de 2000, el Comité Australiano de Reacciones Adversas a los Medicamentos (ADRAC) recibió 919 informes de presuntas reacciones adversas.

En general, se han mencionado reacciones gastrointestinales adversas relativamente leves (náusea, dolor abdominal, dispepsia y diarrea). Ha habido relativamente pocos informes de reacciones adversas de las vías digestivas superiores e inferiores (31 y 28 informes, respectivamente), lo cual es compatible con los resultados de ensayos clínicos de celecoxib con naproxeno y diclofenaco, AINE más convencionales. Algunos pacientes presentan úlceras o hemorragias gástricas o intestinales mientras toman celecoxib. En este momento no se sabe aún si se trata de la tasa básica de incidencia de esos problemas o si el medicamento se ha empleado en lugar de otros AINE en un grupo de pacientes con mayor riesgo.

Ha habido nueve informes que describen insuficiencia renal aguda o empeoramiento de la insuficiencia renal crónica. En esos informes se citó constantemente que los pacientes eran an-

cianos de 70 a 94 años y, en seis casos, que tomaban un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina y un diurético en el momento de comenzar el tratamiento con celecoxib. Al igual que los AINE convencionales, este último producto tiene tendencia a empeorar la función renal en pacientes que toman una combinación de esas tres clases de medicamentos (tratamiento triple) (2).

Al parecer, el celecoxib se destaca como causa de varias otras clases de reacciones:

- Hay una mayor proporción de erupciones cutáneas y urticaria, pero pocos informes de reacciones graves, como el síndrome de Stevens-Johnson (un informe) o eritema multiforme (2).
- En alrededor de 5% de los informes se han mencionado otras formas de alergia, incluso edema facial o lingual y angioedema (7), y reacción anafilactoide (3). También hubo informes de asma o de su empeoramiento.
- Se ha descrito a menudo edema periférico; en 11 informes se citaron varios grados de hipertensión.
- Se han notificado comúnmente mareo y cefalea.
- El celecoxib aumenta a veces el coeficiente normalizado internacional (INR) en pacientes que toman warfarina y eso se ha notificado siete veces al ADRAC.

En los primeros meses de la comercialización, el celecoxib ha dado origen a un elevado número de informes al ADRAC. Su perfil de efectos adversos parece ser similar al de un AINE convencional, excepto cuando se trata de reacciones del aparato digestivo.

Entre las reacciones cutáneas figuran las erupciones cutáneas (202), prurito (63) y urticaria (52). Otras reacciones son de carácter psiquiátrico, digestivo (náusea 71, dolor abdominal 59, dispepsia 58, diarrea 54); sanguíneo (púrpura 14); alérgico (edema facial 33); cardiovascular (hipertensión 11, edema periférico 51); sistémico (cansancio 23); neurológico (mareo 64, cefalea 34), y

respiratorio (disnea 32, asma 17, empeoramiento del asma 12).

Fosfenitoína sódica (Pro-Epanutin®): arritmias e hipotensión graves (Reino Unido)

La fosfenitoína (Pro-Epanutin®) es un profármaco de la fenitoína. Se autoriza su uso intravenoso en casos de estado epiléptico, y el medicamento intravenoso o intramuscular se usa para tratar o prevenir los ataques epilépticos provocados por neurocirugía o traumatismo craneal, o cuando no se puede administrar fenitoína por vía oral.

Se han notificado varias reacciones cardiovasculares adversas graves, incluidas algunas mortales, en pacientes tratados con fosfenitoína intravenosa.

En todo el mundo, se han notificado 21 casos de asístole, fibrilación ventricular o paro cardíaco causados por fosfenitoína intravenosa. Se sabe que cinco pacientes recibieron fosfenitoína en dosis o velocidades de perfusión superiores a las recomendadas. También ha habido informes de hipotensión (34), bradicardia (15) y varios grados de bloqueo cardíaco (10). La mayoría de las reacciones ocurrieron en los 30 minutos posteriores a la perfusión.

Algunas de esas reacciones se atribuyeron a una dosis excesiva accidental. Por lo tanto, es preciso seguir las siguientes instrucciones sobre dosificación y vigilancia:

- Se debe hacer lo posible por vigilar la frecuencia cardíaca, la tensión arterial y la función respiratoria durante la perfusión.
- El paciente debe seguir en observación por lo menos durante 30 minutos después de terminar la perfusión.
- Puede ocurrir hipotensión con las dosis y tasas de perfusión recomendadas. Quizá sea necesario reducir la velocidad de perfusión o interrumpir el tratamiento.
- Es posible que en ancianos y personas con insuficiencia renal o hepática tratados con Pro-Epanutin® haya que reducir la dosis inicial (de

carga) y la velocidad de perfusión, y disminuir o administrar con menos frecuencia la dosis de sostén. Se aconseja reducir la dosis o la velocidad de perfusión de 10 a 25%.

Broncoespasmo asociado con el uso de zanamivir (Francia)

El zanamivir es un agente antivírico vendido desde 1999 en Francia y otros países para el tratamiento de la influenza durante períodos de epidemia. A partir de los ensayos comparativos que se han hecho con un poco más de 2 000 pacientes en total, no se ha comprobado que prevenga complicaciones en pacientes de alto riesgo (determinación efectuada sin estricta evaluación) ni que acelere marcadamente la recuperación clínica (de 0,7 a 1,5 días).

La vía de administración, ya sea oral o en inhalación, acarrea el posible riesgo de efectos respiratorios adversos y se observaron casos de broncoespasmo durante varios ensayos clínicos.

El 26 de enero de 2000, el Organismo de Fiscalización de Medicamentos de Francia notificó 17 casos de efectos respiratorios adversos causados por zanamivir (incluso casos de broncoespasmo), que a veces ocurrieron solo minutos después de inhalarlo (4). La mayoría de esos 17 casos, que se produjeron después de haber autorizado la venta del medicamento, se observaron en los Estados Unidos. Se sabía que algunos de los pacientes tenían asma o enfermedad respiratoria obstructiva crónica.

En la práctica, no ha mejorado el valor clínico del zanamivir inhalado. Si se ha comenzado a administrar el tratamiento con ese producto, es preciso informar al paciente del riesgo de efectos adversos potencialmente graves, como broncoespasmo, y aconsejarle que deje de tomarlo cuando aparezca el menor síntoma. Además, los pacientes con asma o enfermedad respiratoria obstructiva crónica que tomen zanamivir a pesar del riesgo, deben tener a mano un broncodilatador de acción rápida.

Se han modificado las secciones de "Advertencias" y "Precauciones para el uso" del prospecto.¹

DECISIONES DIVERSAS

Camptosar®: nuevo tratamiento contra el cáncer colorrectal

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) autoriza la venta de Camptosar® (irinotecan), fabricado por Pharmacia Corp. de Peapak, Nueva Jersey, para el tratamiento de primera línea del cáncer de colon o de recto metastásico, junto con 5-fluorouracilo y leucovorina (5-FU/LV).

Se estima que, en el curso del presente año, se emitirá el diagnóstico de cáncer colorrectal a aproximadamente 130 000 personas en los Estados Unidos. El tratamiento primario consiste en la intervención quirúrgica, con o sin quimioterapia coadyuvante o radioterapia. En alrededor de la mitad de las personas tratadas de esa manera la enfermedad metastatizará. El 5-FU/LV ha sido el tratamiento normalmente empleado para esos pacientes. En dos ensayos clínicos aleatorios controlados en más de 800 pacientes con enfermedad metastásica se demostró que Camptosar® produce un acusado retraso del ritmo de crecimiento de los tumores y prolonga notablemente la supervivencia cuando se agrega a 5-FU/LV.

Según los resultados de un estudio, la supervivencia mediana de los pacientes tratados con Camptosar® y 5-FU/LV administrados en perfusión lenta fue de 17,4 meses, en comparación con 14,1 meses en los tratados solo con 5-FU/LV en perfusión lenta. En otro estudio, la supervivencia me-

¹ Glaxo Wellcome imprimió el nuevo prospecto (publicado el 24 de enero de 2000) para los médicos prescriptores de Francia en el reverso de una carta de advertencia. Sin embargo, en los anuncios hechos en varias publicaciones médicas en febrero (unos 8) (por ejemplo, el No. 6637 de *Quotidien du Médecin*, el No. 4696 de *Panorama du Médecin* y el No. 2004 de *Médecin Généraliste*) se divulgó solamente una versión abreviada y modificada del antiguo prospecto.

diana de los pacientes tratados con Camptosar® más una infusión rápida (bolo) de 5-FU/LV fue de 14,8 meses, en comparación con 12,6 meses en los que fueron tratados solo con un bolo de 5-FU/LV.

Los efectos secundarios de Camptosar® abarcan la diarrea grave (que puede prolongarse y necesita tratamiento médico de apoyo), náusea, vómitos y neutropenia.

El 16 de marzo de 2000, el Comité Asesor en Medicamentos Oncológicos de la FDA recomendó por unanimidad autorizar el régimen de Camptosar® con 5-FU/LV y determinó que ese tratamiento combinado es una importante alternativa para los pacientes.

En 1996, se concedió a Camptosar® una autorización acelerada para el tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico del colon o recto que hubieran presentado recidiva o progresión de la enfermedad después del tratamiento con 5-FU.

La autorización acelerada es un mecanismo de reglamentación que permite la aprobación temprana de medicamentos oncológicos, a partir de su efecto en el tumor (reducción del tamaño) en lugar de su efecto claramente beneficioso para el paciente (mayor supervivencia), siempre y cuando se estudien los efectos en la supervivencia. En 1998, los estudios de supervivencia con Camptosar® en casos de enfermedad refractaria mostraron un efecto beneficioso en pacientes con recidiva o progresión del cáncer después del tratamiento con 5-FU.

La FDA autoriza la venta de un nuevo antineoplásico

La FDA autorizó la venta de Mylotarg® (ozogamicina gemtuzumab inyectable), nuevo medicamento de Wyeth-Ayerst para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda con reactividad para el antígeno CD33. El medicamento se ha autorizado para pacientes mayores de 60 años que han sufrido una primera recidiva y que no son sujetos apropiados para un tratamiento citotóxico. Este producto se au-

torizó como medicamento huérfano, es decir, destinado al tratamiento de enfermedades o afecciones raras.

El nuevo tratamiento se administra por vía intravenosa en perfusión de dos horas, en dos dosis a intervalos de 14 días. La quimioterapia habitual se administra en el hospital por 7 días y exige la internación de los pacientes por un período prolongado.

La leucemia mieloide se caracteriza por la rápida acumulación de leucocitos anormales en la sangre y la médula ósea, lo cual provoca anemia grave, infección y hemorragia.

Se hicieron tres estudios clínicos con Mylotarg® en 142 pacientes —80 con 60 años de edad o más— con marcadores indirectos basados en las tasas de remisión completa. Durante los ensayos clínicos, de 14 a 24% de los pacientes mostraron ictericia y un aumento de la producción de enzimas hepáticas debido a hepatotoxicidad.

Nuevo vendaje para las úlceras de los pies de pacientes diabéticos

El 18 de mayo de 2000, la FDA autorizó un nuevo tipo de vendaje para ayudar a curar las úlceras de los pies de los pacientes diabéticos, llagas abiertas que causan miles de amputaciones al año. Este producto, que se llama Apligraf® y es fabricado por Organogenesis, Inc., Canton, Massachusetts, se emplea en pacientes que no responden bien al tratamiento habitual de las úlceras de los pies.

El producto fue previamente autorizado por la FDA para tratar las úlceras de las piernas causadas por problemas circulatorios. Es un material celular de doble capa, empleado como sucedáneo de la piel y producido a partir de colágeno de bovino y células derivadas del prepucio de lactantes. Su composición especial le permite proteger las heridas y fomentar el crecimiento de nueva piel sana.

Normalmente, los médicos tratan las úlceras de los pies de los pacientes diabéticos con limpieza, aplicación de vendajes temporales en la herida y aliamiento del pie, pero esas medidas

tienen un efecto limitado. El nuevo producto no reemplaza esos procedimientos, sino que se usará como complemento para ayudar al paciente a sanar.

La FDA basó su aprobación de Apligraf® para uso ampliado en el tratamiento de las úlceras de los pies de los pacientes diabéticos en una reseña de estudios clínicos de inocuidad y eficacia realizados por Organogenesis, Inc., y por recomendación del Grupo de Dispositivos Plásticos y de Reconstrucción del Comité Asesor en Dispositivos Médicos de la FDA.

En estudios clínicos, 112 pacientes recibieron tratamiento con Apligraf® y cuidado normal y 96, únicamente este último. Los pacientes recibieron 12 semanas de tratamiento, con un período de seguimiento de 3 meses. En 56% de los pacientes del grupo tratado con Apligraf® se observó el cierre completo de las heridas 12 semanas después del tratamiento inicial, en comparación con 39% en el grupo que recibió el tratamiento habitual solamente. En ambos grupos, más de 80% de las úlceras se mantuvieron cerradas después de cuatro semanas. En ambos grupos se observaron tasas similares de efectos secundarios, incluida la infección de la herida.

PUBLICACIONES

Glosario de medicamentos: desarrollo, evaluación y uso
Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud;
1999, 312 pp., ISBN 92 75 32305 4
US \$20.00/\$ 15.00 en países en desarrollo
Código: OT 118

Con el objeto de facilitar la comunicación y el intercambio de información entre profesionales cuyo trabajo está dirigido al manejo de los medicamentos, la Organización Panamericana de la Salud (OPS), a través del Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología (HSE), ha publicado la primera versión revisada del documento *Glo-*

sario de términos especializados para el desarrollo, evaluación y uso de los medicamentos, con un nuevo título simplificado: *Glosario de medicamentos: desarrollo, evaluación y uso*.

Este libro no es solo una simple descripción de términos. Con objeto de facilitar al lector el uso la literatura especializada en inglés, en él se ha incluido el equivalente, en ese idioma, de cada uno de los términos. El libro contiene, además, algunas advertencias en cuanto a las traducciones del inglés al español de términos relacionados con medicamentos, una hoja de instrucciones, una lista de abreviaturas, acrónimos, siglas, símbolos y sinónimos, y un índice en inglés de los términos incluidos en el glosario.

Para la preparación del libro se han consultado cuidadosamente las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la OPS, así como los documentos producidos por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y la farmacopea de ese país. También se ha revisado con detenimiento la legislación sobre medicamentos de muchos países, entre los cuales destacan Chile, Francia y Reino Unido.

Este glosario será de gran utilidad para los profesionales de la farmacia, de la medicina y de las carreras afines que de una manera u otra se encuentran vinculados con organismos oficiales encargados de evaluar, registrar y seleccionar los estudios de utilización de los medicamentos y velar por el control de su calidad.

Guidelines for the Development of Measures to Combat Counterfeit Drugs [Medicamentos falsificados: pautas para la formulación de medidas para combatir la falsificación de medicamentos]

**Geneva: World Health Organization; 1999, 60 pp. [inglés, francés]
Ref. No. WHO/EDM/QSM/99.1**

Ya en el siglo IV a. de C. se advertía a la población sobre los peligros de las medicinas adulteradas y, a pesar de todos los avances logrados con el correr del tiempo, esta preocupación no ha desaparecido todavía. Últimamente, la proliferación no regulada de industrias y productos farmacéuticos ha acarreado muchos problemas de los cuales la falsificación es apenas un ejemplo. Estas pautas, publicadas en inglés y en francés, dan una idea general del problema y de los factores que contribuyen a la falsificación de medicamentos. También esbozan los pasos que deben seguirse para formular estrategias nacionales y medidas específicas contra el creciente problema de la falsificación de medicamentos. Además, se explican los métodos para realizar estudios de país, inspeccionar y poner a prueba presuntos medicamentos falsificados y capacitar al personal.

REFERENCIAS

Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, *FDA Talk Paper*, 20 de abril de 2000.

Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, *FDA Talk Paper*, 18 de mayo 2000.

Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, *FDA Talk Paper*, 10 de julio de 2000.

Ainsworth SB, et al. *Lancet* 2000;355:1387-1392.

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol. 19(2);junio de 2000.

Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela, Año CXXVII - Mes X, Caracas, jueves 3 de agosto de 2000; No. 37006.

ISMP, *Medication Safety Alert*, julio de 2000.

Medicines Control Agency. *Current Problems in Pharmacovigilance*, mayo de 2000, Reino Unido.

Précrire International 9 (47) 80, junio de 2000.

Información farmacológica da a conocer las decisiones oficiales sobre regulación de productos farmacéuticos adoptadas por organismos gubernamentales e internacionales en todo el mundo, los fundamentos científicos en que se sustentan tales decisiones y otros datos de interés relacionados con el tema. Como la mayor parte de la información proviene de fuentes de circulación relativamente limitada, su disseminación en esta forma permite hacerla llegar a un público más amplio. De esta manera se pretende contribuir a limitar el uso irracional de medicamentos y fomentar su uso racional en la Región de las Américas. La sección está a cargo del Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología para la Salud (HSE) de la OPS y se publica en la *Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health* en enero, abril, julio y octubre. Las separatas pueden solicitarse al programa mencionado, Organización Panamericana de la Salud, 525 Twenty-third Street, NW, Washington, DC 20037, EUA.