

RETIROS DEL MERCADO	retiro de Tiratricol por efectos adversos graves; retiro de una marca de alcohol isopropílico por rotulación errónea; retiro de Pipracil® (piperacilina) y Zosyn® (piperacilina más tazobactam) por rotura de los viales; retiro de heparina sódica inyectable por falta de garantía de esterilidad; retiro de Zagam® (esparfloxacin) por falla en la disolución; retiro de la fenilpropanolamina por riesgo de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos; retiro de los preparados que contienen ácido aristolóquico por posibles riesgos para la salud; retiro de polvos de talco para pleurodesis por falta de esterilidad.
ENMIENDAS A LA ROTULACIÓN	guía de medicación para los pacientes tratados con clorhidrato de alosetrón (Lotronex®); advertencia sobre la hepatotoxicidad potencialmente mortal de nevirapina (Viramune®).
REACCIONES ADVERSAS	depresión por isotretinoína (Roacutan®); AINE e infecciones graves de los tejidos blandos; anticonceptivos orales y tromboembolia venosa.
NUEVAS INDICACIONES	inmunoglobulina humana como alternativa a la plasmaféresis en el síndrome de Guillain-Barré.
USO RACIONAL	la espironolactona aumenta la eficacia de la combinación de un diurético con un inhibidor de la ECA en la insuficiencia cardíaca grave.
DECISIONES DIVERSAS	aprobación por la FDA de un nuevo implante de prótesis auditiva; influencia de los medicamentos sobre la conducción de vehículos, advertencia de la FDA sobre los errores de medicación con levotiroxina; aprobación por la FDA del trióxido de arsénico para el tratamiento de la leucemia; autorización por la FDA de etiquetas en los alimentos sobre el efecto saludable de los ésteres de esteroles y estanol de origen vegetal en casos de cardiopatía coronaria; autorización por la FDA de la venta de mifepristona para la interrupción del embarazo incipiente; autorización por la FDA del uso de Trizivir para el tratamiento de la infección por VIH.
USO RACIONAL	folleto sobre el establecimiento y administración técnica de nuevos centros de farmacovigilancia (<i>The Uppsala Monitoring Centre</i>).
PUBLICACIONES	<i>The Uppsala Monitoring Centre. Safety Monitoring of Medicinal Products. Guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre</i> (2000). Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre; 2000.

RETIROS DEL MERCADO

Tiratricol (ácido triyodotiroacético: TRIAC): retiro por efectos adversos graves (Estados Unidos)

Una vez más, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE.UU. ha advertido a los consumidores de los peligros de los suplemen-

tos dietéticos que contienen tiratricol (ácido triyodotiroacético o TRIAC), una potente hormona tiroidea que puede causar graves daños a la salud, entre los que se incluyen ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares. A pesar de cuatro retiros del mercado en los últimos siete meses, varios productos a base de tiratricol pueden haber llegado a manos de los consumi-

dores, y la FDA les insta a que suspendan su uso de inmediato.

El 11 de noviembre de 1999, la FDA advirtió al público que debe abstenerse de consumir *Triax Metabolic Accelerator* (Syntrax Innovations, Inc.; Cape Girardeau, Misuri), un suplemento dietético para adelgazar. Desde entonces, varias otras firmas han retirado del mercado productos similares

que contienen tiratricol y que se han distribuido sobre todo en ventas al por menor a tiendas de alimentos naturales, centros de ejercicio y gimnasios: *Tricana Metabolic Hormone Analogue* (J.N.G. Sports Supplement Distributors; Bloomsburg, Pensilvania, y Thermo-Life International; San Carlos, California), *Tia-Cutz, Thyroid Stimulator, Dietary Supplement Capsules* (Gen-tech LLC; Edison, Nueva Jersey) y *Sci-Fi-Tri-Cuts Dietary Supplement Capsules* (ATF Fitness Products Inc.; Oakmont, Pensilvania).

La FDA insta a todos los posibles compradores de esos productos o de cualquier otro que contenga tiratricol a que suspendan su uso de inmediato y consulten al médico o a otro profesional de la salud si sufren efectos adversos, como insomnio, nerviosismo, sudación o diarrea.

Alcohol isopropílico: retiro por rotulación errónea (Puerto Rico)

Omega, Inc. (Carolina, Puerto Rico), fabricante del alcohol isopropílico para fricción de la marca Pueblo Xtra, inició el 3 de octubre de 2000 el retiro del mercado de los lotes No. B125 y B143 porque la etiqueta del producto dice que la concentración es de 50%, en vez de 70% por volumen.

Piperacilina y piperacilina más tazobactam: retiro por rotura de los viales (Estados Unidos)

Los laboratorios Wyeth-Ayerst (Filadelfia, Pensilvania) iniciaron el 13 de octubre de 2000 el retiro del mercado de Pipracil® (piperacilina sódica), viales ADD-Vantage® de 3 g (lote No. 426-116), y Pipracil® (piperacilina sódica), viales ADD-Vantage® de 4 g (lotes No. 426-149, 464-675 y 800-118), así como de Zosyn® (piperacilina estéril y tazobactam sódico), viales ADD-Vantage® de 3,375 g (lote No. 800-048), fabricados por Lederle Piperacillin, Inc. (Carolina, Puerto Rico), todos para uso intravenoso. El motivo fue la ruptura de los viales.

Heparina sódica inyectable: retiro por falta de garantía de esterilidad (Estados Unidos)

AmeriSource Health Services Corporation (Columbus, Ohio) inició el 26 de septiembre de 2000 el retiro del mercado de los lotes No. 10945 y 10962 de heparina sódica inyectable (5 000 unidades USP por 0,5 mL en tubos de 1 mL), fabricados por Wyeth-Ayerst Laboratories (Filadelfia, Pensilvania), por falta de garantía de esterilidad.

Esparfloxacino: retiro por falla en la disolución (Estados Unidos)

Bertek Pharmaceuticals, Inc. (Sugar Land, Texas) anunció el 1 de junio de 2000 haber concluido el retiro del mercado de Zagam® (esparfloxacino), comprimidos de 200 mg en frascos de 55 unidades, fabricado por Aventis Pharma Ltd. (República de Irlanda) y recetado como agente antimicrobiano de amplio espectro, después de haber detectado una falla en la disolución del producto.

Fenilpropanolamina: retiro por riesgo de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos (Estados Unidos)

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE.UU. ha tomado medidas para retirar la fenilpropanolamina de todos los medicamentos y ha solicitado a todas las compañías farmacéuticas que interrumpan la venta de productos que contengan esa sustancia. El 6 de noviembre de 2000, la FDA advirtió sobre el riesgo de accidentes cerebrovasculares (AVC) hemorrágicos asociado con el uso de clorhidrato de fenilpropanolamina, un ingrediente empleado como descongestionante en muchos medicamentos para la tos y el resfriado, tanto de venta libre como recetados, y en productos de venta libre para adelgazar. Las reacciones adversas notificadas con el uso de esos productos crearon preocupación por la posibilidad de

que la fenilpropanolamina aumentara el riesgo de AVC hemorrágicos y los fabricantes trabajaron con la FDA para planear un programa de investigaciones con el fin de aclarar si realmente aumenta el riesgo.

Investigadores de la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale realizaron un estudio en el que se descubrió una asociación entre el uso de fenilpropanolamina y los AVC hemorrágicos en la mujer. El aumento del riesgo se detectó en los tres días siguientes al comienzo del consumo en usuarias que tomaban el medicamento para controlar el peso o como descongestionante nasal. El riesgo también puede estar aumentado en los hombres. El Comité Asesor en Medicamentos de Venta Libre examinó los resultados de este estudio y concluyó que la fenilpropanolamina no se puede considerar inocua para uso continuo.

La FDA cree que aunque el riesgo de AVC hemorrágicos es mínimo con el uso de fenilpropanolamina, las afecciones tratadas con esos productos no parecen justificar un aumento del riesgo de este grave incidente debido a su uso y aconseja a los consumidores que consulten con los profesionales sanitarios o farmacéuticos la posibilidad de usar otros productos recetados o de venta libre.

Ácido aristolóquico: retiro por posibles riesgos para la salud (Estados Unidos)

El 21 de noviembre de 2000, East Earth Herb, Inc. (Eugene, Oregón) retiró del mercado los productos *Meridian Circulation* en comprimidos (lotes No. 2404, 2952 y 3506) y extracto líquido (lotes No. 9609097, 9707062, 9804021 y 9907026) y los comprimidos *Quell Fire* (lotes No. 2079, 2623, 2832, 3012, 3140, 3553 y 3830), todos de la marca Jade Pharmacy, porque pueden acarrear graves peligros para la salud de los consumidores. Estos productos contienen ácido aristolóquico, un potente agente cancerígeno y nefrotóxico que se encuentra en ciertas plantas y sustancias vegetales. El uso de produc-

tos que contienen ácido aristolóquico ha causado varios casos de insuficiencia renal y se ha relacionado con un aumento del riesgo de cáncer renal.

El retiro del mercado se debió a una notificación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE.UU. que recomendaba a los fabricantes que investigaran los productos a base de hierbas que pudieran estar contaminados con ácido aristolóquico. East Earth Herb detectó su presencia en los productos citados y ha reformulado su composición para que en el futuro ninguna de las hierbas empleadas contenga o pueda ser adulterada con ácido aristolóquico.

Polvo de talco para pleurodesis: retiro por falta de esterilidad (Estados Unidos y Canadá)

Bryan Corporation (Woburn, Massachusetts) inició el 11 de septiembre de 2000 el retiro del mercado de los lotes No. 9H010 y 9K012 de los polvos de talco fabricados por Sciarra Laboratories (Hicksville, Nueva York) para ser utilizados en el tratamiento de los derrames pleurales malignos. La causa del retiro fue la falta de esterilidad del producto.

ENMIENDAS A LA ROTULACIÓN

Guía de medicación para los pacientes tratados con clorhidrato de alosetrón (Lotronex) (Estados Unidos)

El 24 de agosto de 2000, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE.UU. anunció la preparación de una guía de medicación (prospecto para los pacientes aprobado por la FDA) para asegurarse de que los usuarios de Lotronex® (clorhidrato de alosetrón), un medicamento recetado para el tratamiento del síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea, entiendan los raros pero graves riesgos de ese producto, aprendan cómo reconocerlos y tomen medidas inmediatas para evitar lesiones graves. Entre esos riesgos cabe citar las com-

plicaciones del estreñimiento y la colitis isquémica, una complicación grave.

También se ha actualizado la información para los profesionales de salud que recetan Lotronex®, un medicamento con beneficios demostrados en el tratamiento del síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea, que puede ser muy incapacitante. La FDA cree que los beneficios del producto son superiores a sus riesgos cuando se usa según las instrucciones de la guía de medicación, que refleja la información contenida en la enmienda del prospecto para profesionales de la salud.

El síndrome del intestino irritable, dos a tres veces más frecuente en las mujeres que en los hombres, es un trastorno gastrointestinal funcional que, según se estima, puede afectar a un 15% de la población de los Estados Unidos. Las personas afectadas padecen dolor abdominal crónico o recurrente y tienen deposiciones irregulares, con diarrea, estreñimiento, o ambos.

Lotronex® es el primer producto farmacéutico que dispone de una guía de medicación de conformidad con el reglamento que entró en vigor en 1999. Esa guía contiene información aprobada por la FDA, escrita especialmente para los pacientes, y que los farmacéuticos deben distribuir con los productos que, en opinión de la FDA, presenten graves riesgos para la salud, prevenibles con la información proporcionada en el prospecto para el paciente. Los riesgos asociados al consumo de Lonotrex® han llevado a hospitalizar a algunos pacientes o a practicarles procedimientos quirúrgicos que no suelen guardar relación con el síndrome del intestino irritable.

La FDA determinó que se necesita una guía de medicación para el Lotronex®, porque los pacientes desempeñan un importante papel en el control de los riesgos que acarrea el producto. En esa guía se insta a los pacientes que sufren estreñimiento al tomar Lotronex® a que llamen al médico de inmediato y se les indica que dejen de tomarlo inmediatamente y consulten a su médico si sufren estreñimiento grave o si este empeora y si se intensifica el malestar abdominal o si notan signos de colitis isquémica, como empeora-

miento o aparición de un nuevo dolor abdominal de localización epigástrica, diarrea sanguinolenta o sangre en heces. Estos pueden ser los primeros signos de efectos secundarios graves ocasionados por el uso de Lotronex®.

Nevirapina (Viramune®): advertencia sobre casos de hepatotoxicidad potencialmente mortal

Boehringer Ingelheim/Roxane Laboratories, Inc., ha agregado al prospecto de Viramune® (nevirapina) nueva información sobre su seguridad. La nevirapina es un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos, recomendado para el tratamiento de la infección por el VIH-1, junto con otros agentes antirretrovíricos. Las advertencias sobre el riesgo de hepatotoxicidad que ya contenía el prospecto se han reforzado debido a la recepción continua de informes de hepatotoxicidad grave, a veces mortal, procedentes de los ensayos clínicos con Viramune® y de la farmacovigilancia del producto. Sobre la base de estos datos se han descrito más detalladamente los efectos adversos hepáticos de Viramune®. Para lograr la eficacia y seguridad de su empleo, el fabricante ha enmendado la etiqueta del producto para incorporar nuevos datos clínicos, reforzar las advertencias y recalcar la necesidad de una cuidadosa vigilancia clínica durante el tratamiento. A continuación se resumen las enmiendas más importantes en materia de inocuidad.

- Aunque la presentación clínica varió de un paciente a otro, entre las características más frecuentes se observaron signos y síntomas prodrómicos inespecíficos de cansancio, malestar, anorexia y náusea, con o sin elevación anormal de las transaminasas séricas. Los síntomas progresaron a ictericia, hepatomegalia, elevación de las transaminasas e insuficiencia hepática en un período de varios días. Los pacientes con signos o síntomas de hepatitis deben buscar atención médica de inme-

diato, someterse a pruebas funcionales hepáticas e interrumpir el tratamiento lo más pronto posible.

- Las 12 primeras semanas del tratamiento son un período crítico durante el cual es indispensable realizar una intensa vigilancia clínica y de laboratorio, con pruebas funcionales hepáticas, para detectar cualquier caso de hepatotoxicidad potencialmente mortal y reacciones cutáneas.
- Aunque la mayoría de las reacciones hepáticas graves ocurrieron durante las 12 primeras semanas de tratamiento, aproximadamente un tercio de los casos ocurrieron después de ese período crítico.
- No se ha determinado la frecuencia óptima de la vigilancia durante las 12 primeras semanas de tratamiento. Algunos especialistas recomiendan vigilancia clínica y de laboratorio más de una vez al mes y, en particular, la realización de pruebas funcionales hepáticas al principio del tratamiento y antes y dos semanas después de aumentar la dosis. Una vez concluido este período inicial de 12 semanas, se deben repetir frecuentemente los exámenes clínicos y de laboratorio durante todo el tratamiento.
- Las concentraciones elevadas de transaminasas y los antecedentes de hepatitis B o C crónica incrementan el riesgo de efectos hepáticos adversos.
- Se han notificado casos de hepatotoxicidad grave, e incluso de insuficiencia hepática que exigió trasplante en un caso, en personas no infectadas por el VIH tratadas con múltiples dosis de Viramune® como profilaxis postexposición, una indicación no aprobada.
- Si se produce hepatotoxicidad clínicamente manifiesta, es preciso interrumpir el tratamiento y no reiniciarlo después de la recuperación del paciente.

En resumen, los pacientes tratados con Viramune® necesitan una cuidadosa vigilancia clínica y de laboratorio. Hay que considerar el diagnóstico de hepatotoxicidad en pacientes con síntomas inespecíficos de hepatitis, aunque las pruebas funcionales hepáticas sean

normales o haya otros posibles diagnósticos alternativos. Estas consideraciones revisten una importancia crítica en las 12 primeras semanas del tratamiento, cuando la hepatotoxicidad grave es más frecuente, pero son importantes durante todo el tratamiento.

Boehringer Ingelheim/Roxane Laboratories también ha enmendado el prospecto de Viramune® para proporcionar información actualizada sobre la aparición de erupciones cutáneas graves durante el tratamiento. Esta información más detallada destaca la importancia del período inicial (14 días) de tratamiento con comprimidos de 200 mg y datos de un ensayo clínico en el que la administración simultánea de prednisona se asoció con un aumento de la incidencia y gravedad de la erupción durante las primeras seis semanas de tratamiento. Por lo tanto, no se recomienda el uso de prednisona para prevenir las erupciones cutáneas causadas por Viramune®. Además, se ha preparado un prospecto para proporcionar al paciente la información más importante que necesita sobre este producto.

REACCIONES ADVERSAS

Depresión por isotretinoína (Roacutan®)

La notificación de numerosos casos de depresión asociados con la administración tópica de isotretinoína (Roacutan®) en diversos países (Australia, EE.UU., Francia y Gran Bretaña) ha motivado que los prospectos de las especialidades que contienen este principio activo desataquen este efecto adverso.

La isotretinoína está indicada para el tratamiento del acné nodular y quístico que no responde a otros tratamientos y, en general, se estima que produce efectos adversos psiquiátricos (depresión, intento de suicidio, etc.) en un 5% de los casos. En algunos pacientes la instauración del tratamiento ha inducido depresión por primera vez, mientras que en otros ha originado recaídas. Aunque se desconoce el mecanismo de esta reacción adversa, se ha observado que en algunos pacientes, el cuadro depresivo desaparece al in-

terromper el tratamiento y reaparece cuando se instaura de nuevo. Sin embargo, no todos los casos se recuperan rápidamente, ni siquiera con tratamiento antidepressivo.

Algunos autores postulan que estos pacientes (habitualmente adolescentes o muy jóvenes) con formas graves de acné pueden tener cierta tendencia a la depresión y al suicidio por su aspecto físico, y que el tratamiento con isotretinoína podría agravarla. Sin embargo, también hay que tener en cuenta que la incidencia de depresión por isotretinoína es mucho más baja que la incidencia de depresión en la población general y, además, que la mejoría del acné reduce la depresión y la ansiedad anteriores al tratamiento.

Por todo ello, se recomienda que el tratamiento y seguimiento sea realizado por un especialista, que deberá observar si aparecen manifestaciones de depresión en el paciente y evaluar la necesidad de interrumpir el tratamiento. Adicionalmente, no se debería utilizar la isotretinoína en las formas leves de acné, ya que este medicamento se asocia con otras reacciones adversas graves (elevada teratogenicidad).

AINE e infecciones graves de los tejidos blandos (Nueva Zelanda)

Hace poco, el Comité de Reacciones Adversas a los Medicamentos de Nueva Zelanda analizó varios estudios en los que se señaló una relación entre el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) durante las infecciones víricas y la manifestación subsiguiente de fascitis necrosante. No hay pruebas fehacientes de esa relación, pero el asunto da lugar a varias preguntas:

- ¿Hay alguna relación entre el uso de AINE y la fascitis necrosante, independientemente del trastorno para el cual se emplean esos productos?
- ¿Aumentan los AINE el riesgo de otras infecciones graves de los tejidos blandos, además de la fascitis necrosante?
- ¿Causan todos los AINE, o solo algunos, infecciones graves de la piel y de los tejidos blandos?

Por ende, se ha agregado a la lista de reacciones adversas que son motivo de preocupación cualquier infección grave de los tejidos blandos después del uso de un AINE. El objetivo es acopiar más información sobre la experiencia local, mientras el Comité sigue investigando en la literatura médica internacional nuevos estudios de casos y testigos y otros materiales en los que se examine una posible relación.

Anticonceptivos orales y tromboembolia venosa (Nueva Zelanda)

Entre 1987 y el 30 de junio de 2000 se notificaron al Centro de Vigilancia de Reacciones Adversas de Nueva Zelanda 30 casos (nueve de ellos mortales) de embolia pulmonar causada por anticonceptivos orales (AO) de la tercera generación y uno por AO de la segunda generación. A pesar de que en la actualidad se usan poco los AO de la tercera generación y hay dos usuarias de AO de la segunda generación por cada usuaria de AO de la tercera generación, estos últimos siguen predominando en los informes de embolia pulmonar.

El riesgo de tromboembolia venosa con AO de la tercera generación es aproximadamente del doble que con los de la segunda generación. Además, en un estudio reciente de las defunciones por embolia pulmonar en mujeres de 15 a 49 años de Nueva Zelanda se observó una tasa de dos defunciones anuales de usuarias de AO y de 1 por 100 000 mujeres-año.

NUEVAS INDICACIONES

La inmunoglobulina humana en el síndrome de Guillain-Barré: una alternativa a la plasmaféresis (Francia)

En Francia se ha autorizado la venta de inmunoglobulina polivalente humana de administración intravenosa para el tratamiento de adultos con síndrome de Guillain-Barré. Su evalua-

ción clínica se basa sobre todo en un ensayo de comparación con la plasmaféresis, hasta ahora el tratamiento de referencia, en el cual ambas alternativas fueron equivalentes para acelerar la recuperación de la función motora y prevenir complicaciones. El efecto conjunto de los dos tratamientos fue superior al de cada uno por separado. Los efectos adversos de la inmunoglobulina son relativamente raros y suelen ser leves, y su administración es más sencilla e inocua que la plasmaféresis.

USO RACIONAL

La espironolactona aumenta la eficacia de la combinación de un diurético con un inhibidor de la ECA en la insuficiencia cardíaca grave

En un ensayo realizado en pacientes con insuficiencia cardíaca que seguían con síntomas a pesar del tratamiento combinado con un diurético y un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), se ha demostrado que al agregar espironolactona (dosis media de 25 mg diarios) se reduce la mortalidad global en aproximadamente 5% al año y la incidencia de hospitalización por cardiopatía y discapacidad, aunque hay riesgo de ginecomastia (9%) e hiperpotasemia potencialmente grave. Es indispensable seguir el protocolo empleado en el ensayo clínico, según el cual este tratamiento está contraindicado en casos de insuficiencia renal aguda o hiperpotasemia; hay que vigilar estrictamente la concentración de creatinina y potasio, y es preciso administrar espironolactona junto con un diurético del asa.

DECISIONES DIVERSAS

La FDA aprueba un nuevo implante de prótesis auditiva (Estados Unidos)

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE.UU. ha aprobado un nuevo implante tronco-

encefálico destinado a restituir parte de la audición a las personas que la han perdido totalmente durante la extirpación de neurinomas del acústico.

El dispositivo, fabricado por Cochlear Corporation (Englewood, Colorado), restituye la capacidad de detectar ciertos sonidos y el habla, aunque no permite recuperar la audición normal. En estudios clínicos, surtió efecto en la mayoría de los pacientes, pero no en todos. La FDA agilizó el estudio del producto, que es el primero de su clase, y lo autorizó en los seis meses siguientes al recibo de la solicitud del fabricante.

El producto se implanta en el tronco del encéfalo mediante una intervención quirúrgica y envía estímulos eléctricos a la región que recibe normalmente la señal eléctrica del oído. El paciente lleva un dispositivo de bolsillo para el reconocimiento de la voz, que capta el sonido y lo convierte en impulsos eléctricos transmitidos al implante.

El dispositivo fue autorizado para uso en adolescentes y adultos con neurofibromatosis de tipo 2 sometidos a la extirpación quirúrgica de los neurinomas del acústico, que ocasiona pérdida total de la audición. A esos pacientes no se les puede ayudar con prótesis auditivas ni implantes cocleares.

La autorización se basó en un examen de los estudios clínicos de seguridad y eficacia realizados por Cochlear Corporation y en la recomendación del Grupo de Dispositivos de Otorrinolaringología del Comité Asesor de la FDA para Dispositivos Médicos, reunido en julio para evaluar ese dispositivo. En esos estudios, el dispositivo se implantó en unas 90 personas de 12 a 67 años de edad con neurofibromatosis de tipo 2 durante una intervención quirúrgica para extirpar tumores del nervio acústico. Se evaluó su eficacia en 60 pacientes al cabo de 6 meses de uso (estaba pendiente la evaluación de los 30 restantes al cabo de 6 meses). Los resultados variaron: 82% de los pacientes detectaban ciertos sonidos conocidos, como el de una bocina o el timbre de la puerta; 85% oían y entendían una conversación con ayuda de la lectura de los labios del interlocutor; y 12% oían

suficientemente bien para usar el teléfono. De los 90 pacientes que recibieron el implante, 18% no oían ningún sonido, lo cual se debió al desplazamiento del implante después de la intervención quirúrgica o a su colocación errónea durante la misma.

Influencia de los medicamentos sobre la conducción de vehículos

El tratamiento con ciertos medicamentos puede ocasionar efectos, tanto terapéuticos como adversos, que pueden disminuir la destreza necesaria para conducir un vehículo. Es bien conocido que la administración de agentes psicotrópicos —benzodiazepinas, especialmente— y antihistamínicos H₁ (en especial los de primera generación) aumenta el riesgo de sufrir accidentes de tráfico. Otros medicamentos —analgésicos opiáceos, antitusígenos, neurolépticos, etc.— aunque menos estudiados en este sentido, también ocasionan efectos que podrían contribuir a aumentar el riesgo de sufrir accidentes. Los accidentes de tráfico y sus consecuencias constituyen una importante causa de sufrimiento humano y suponen un elevado costo económico. Aunque sus causas son multifactoriales, el error humano es la más importante (más del 90%) y es evitable en algunos casos.

Existen datos que indican que en 11 a 20% de los accidentes, los conductores implicados tomaban medicamentos psicotrópicos y un informe realizado para las Directrices sobre Transporte de la Comunidad Europea sugiere que al menos 10% de las personas heridas o muertas en accidentes de tráfico utilizaban algún medicamento psicotrópico, hecho que podría haber actuado como factor contribuyente. Sin embargo, y a pesar de la importancia de la cuestión, son escasos los estudios que establecen el riesgo relativo de accidentes por consumo de medicamentos con fines terapéuticos. La mayor parte de los trabajos, y no son muchos, tratan del riesgo asociado al consumo abusivo de drogas o de medicamentos psicoactivos.

Diversos estudios epidemiológicos realizados en distintos países muestran una clara asociación entre el consumo de fármacos psicotrópicos —especialmente, benzodiazepinas— y un aumento del riesgo de verse implicado en accidentes de tráfico; dicho riesgo aumenta sustancialmente cuando, además, se asocia al consumo de alcohol y a la conducción de vehículos de dos ruedas. En un trabajo realizado en Inglaterra, que recogía datos de más de 19 000 conductores implicados en accidentes de tráfico durante un período de 2,5 a 3 años, se observó un aumento del riesgo de sufrir un accidente entre los conductores tratados con benzodiazepinas o hipnóticos (zopiclona); este riesgo era mayor en los menores de 30 años y en los tratados con benzodiazepinas de vida media prolongada. En este estudio, a diferencia de otros, los antidepresivos (tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) no se asociaron con un aumento del riesgo de accidentes. En otro estudio, realizado en Noruega, las benzodiazepinas fueron, tras el alcohol (62,9%), las sustancias más frecuentemente detectadas (13,7%) en la sangre de personas implicadas en accidentes de tráfico, si bien las concentraciones encontradas sugieren una utilización abusiva, más que terapéutica, de estos medicamentos. Aunque la asociación entre la administración de benzodiazepinas y el riesgo de sufrir accidentes de tráfico parece reconocida, las diferencias metodológicas entre los distintos estudios no permiten establecer definitivamente su incidencia.

Otros estudios han puesto de manifiesto que la administración de benzodiazepinas y antihistamínicos H₁ puede afectar al control sobre la velocidad del vehículo, aumentar el tiempo de reacción y perturbar el control sobre los laterales del vehículo. En ensayos de simulación de conducción se ha comprobado que las benzodiazepinas, a dosis terapéuticas, empeoran diversas capacidades para conducir vehículos, entre ellas el control de la posición lateral y el seguimiento de otro vehículo, la capacidad para esta-

blecer distancias en movimiento, las habilidades de frenado, giro, dirección y aparcamiento, el control sobre la velocidad, la precisión al decidir ante situaciones de emergencia y la capacidad de evitar colisiones.

Aunque la mayor parte de la información existente se refiere a las benzodiazepinas y a los antihistamínicos, existen otros fármacos —analgésicos opiáceos, antidiabéticos, antiepilépticos, etc.— cuya administración podría afectar a funciones importantes para la conducción de vehículos y que también deberían ser tomados en consideración. En este sentido, el tratamiento con antidepresivos tricíclicos o analgésicos opiáceos ha mostrado constituir un factor de riesgo de accidentes de tráfico en pacientes de edad avanzada, que suponen el segundo grupo de mayor riesgo, tras los adolescentes.

En resumen, los conductores sometidos a tratamientos farmacológicos deberían saber si su tratamiento puede entrañar un aumento del riesgo de accidente, para evitarlo o tomar las precauciones convenientes.

Advertencia de la FDA: errores de medicación relacionados con los productos de levotiroxina (Estados Unidos)

En el transcurso de los años se han notificado a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE.UU. o publicado en la literatura médica numerosos errores de medicación relacionados con los productos de levotiroxina. Algunos han ocasionado graves daños a los pacientes, e incluso su muerte. Para entender mejor las causas de esos errores, la Oficina de Farmacovigilancia (OPDRA) de la FDA examinó hace poco varios incidentes notificados y publicados. Casi todos los errores estuvieron relacionados con una confusión entre Lanoxina® (digoxina) y levotiroxina, especialmente antes del cambio de la marca registrada de Levoxina a Levoxil, precisamente para reducir la posibilidad de confundirlos. Sin embargo, el nombre genérico de levotiroxina puede pare-

cerse a lanoxina, sobre todo cuando la receta no es fácilmente legible. El riesgo de error también aumenta porque ambos productos se recetan para uso a largo plazo, tienen un régimen similar de dosificación diaria y, por coincidencia, se fabrican en una concentración de 0,125 mg. Algunos errores tuvieron que ver con la dispensación y administración de dosis equivocadas de levotiroxina, a menudo 10 veces superiores a la normal, por interpretación equivocada de la coma de la fracción decimal. Las abreviaturas empleadas en la receta también han estado implicadas. En un caso, una receta de Synthroid® (levotiroxina) "q.d." (al día) se interpretó equivocadamente como "q.i.d." (cuatro veces al día). En otro, las abreviaturas "mcg" (µg) y "mg" se confundieron entre sí y un paciente que estaba siendo tratado con 25 µg diarios de Synthroid® por vía oral recibió una dosis intravenosa mortal de 25 mg antes de una intervención quirúrgica. En otro error notificado, una etiqueta del producto con explicaciones ambiguas llevó a administrar una dosis excesiva del doble de Synthroid® intravenoso. La etiqueta del fabricante indica que el producto, un polvo liofilizado de 200 ó 500 µg, se fabrica en un vial de 10 mL. Eso se refiere al tamaño del vial de vidrio, pero se supone que el producto debe reconstituirse con 5 mL de diluyente, lo que da una concentración final de aproximadamente 40 ó 100 µg/mL. Aunque se emplearon solo 5 mL de diluyente, el farmacéutico calculó mal y empleó 10 mL como volumen final, lo que produjo una concentración incorrecta de 50 µg/mL. El paciente recibió 1 mL (100 µg), en vez de la dosis correcta de 0,5 mL (50 µg).

Para reducir el riesgo de error, los médicos deben imprimir todas las recetas de lanoxina y levotiroxina e incluir en cada una el motivo por el cual se administra el medicamento. En todas las recetas y etiquetas de levotiroxina, como "levotiroxina 100 µg (0,1 mg)" o "Synthroid 0,1 mg (100 µg)" se debe indicar la dosis en mg y la conversión a µg. Siempre hay que escribir un cero inicial cuando se trata de dosis de menos de 1 mg para evitar una in-

terpretación equívoca de una dosis de "Synthroid 0,025 mg" como "Synthroid 0,25 mg". Nunca conviene incluir ceros finales (por ejemplo, Synthroid 25,0 µg) porque la receta puede leerse equivocadamente (por ejemplo, como Synthroid 250 µg). Los farmacéuticos deben considerar la posibilidad de guardar uno de los productos en un lugar aparte de la farmacia. Asimismo, es importante realmacenar cuidadosamente las cajas de monodosis de lanoxina o levotiroxina devueltas a la farmacia. Los pacientes también pueden ayudar a prevenir los errores y para ello hay que cerciorarse de que entiendan el riesgo de error si se les receta lanoxina o levotiroxina y pedirles que comprueben el medicamento y la dosis con el farmacéutico cuando se les dispense la receta.

La FDA aprueba en tiempo récord el trióxido de arsénico para el tratamiento de la leucemia (Estados Unidos)

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE.UU. ha autorizado la venta de Trisenox® (trióxido de arsénico) para el tratamiento de pacientes con leucemia promielocítica aguda (LPA) que no responden o recidivan después del tratamiento de primera línea. El desarrollo de Trisenox® fue rápido. La venta del medicamento fue autorizada solo tres años después de que se iniciara su estudio en EE.UU.

En la actualidad, los pacientes con LPA recidivante o refractaria son tratados con ácido holo-transretinoico, quimioterapia con antraciclina o ambas. La respuesta es buena si ha transcurrido mucho tiempo desde el tratamiento inicial, pero no suele serlo si la recidiva es rápida o no hay una respuesta inicial. El Trisenox® ofrece una nueva alternativa en estos casos. Fue aprobado como medicamento sin interés comercial, es decir, indicado para el tratamiento de enfermedades o afecciones poco frecuentes. Se estima que anualmente se diagnostican 1 500 nuevos casos de LPA, de los cuales alre-

dedor de 400 no responden al tratamiento de primera línea o sufren una recidiva después de su administración.

El arsénico se ha empleado como tratamiento médico durante más de 2 000 años. En EE.UU. y Europa comenzó a emplearse en el tratamiento de la leucemia y de las infecciones hace más de 100 años, pero después fue sustituido por la quimioterapia y los modernos antibióticos. En fecha más reciente, los informes sobre la actividad antileucémica de algunas preparaciones tradicionales chinas reavivaron el interés por el tratamiento con arsénico. Investigadores chinos descubrieron posteriormente que el ingrediente activo era el trióxido de arsénico.

La seguridad y eficacia de las infusiones de Trisenox® en el tratamiento de la LPA refractaria o recidivante han sido investigadas en un estudio clínico multicéntrico de 40 pacientes. En 28 de ellos (70%) se obtuvo la remisión de la leucemia según los criterios de "respuesta" definidos en el estudio. El tiempo medio transcurrido hasta la remisión fue de 51 días. El trióxido de arsénico convierte los leucocitos neoplásicos inmaduros en células normales, efecto similar al del ácido holo-transretinoico. Como consecuencia, se puede producir un aumento súbito del recuento de leucocitos, que en algunos casos se acompaña de signos de inflamación y acumulación de líquido, particularmente en el pericardio y la pleura, el llamado "síndrome de diferenciación de la LPA", que puede ser mortal. El tratamiento habitual de estos casos consiste en suspender provisionalmente la medicación antileucémica y administrar altas dosis de corticoesteroides. Este síndrome se manifestó en 8 de los 40 pacientes (20%), pero en ningún caso hubo necesidad de interrumpir el tratamiento con trióxido de arsénico.

Trisenox® puede prolongar el intervalo QT, alteración que en algunos casos puede ocasionar arritmias potencialmente mortales. Se observó un aumento significativo de dicho intervalo en 16 de los 40 pacientes (40%). Aunque no hubo manifestaciones arrítmicas graves (un paciente tuvo un

breve episodio), es necesaria una estricta vigilancia electrocardiográfica. Otros efectos adversos de Trisenox® son malestar abdominal, náuseas, vómitos, cefalea, cansancio, alteraciones cutáneas y acumulación de líquido. Casi todos los efectos adversos se consideraron leves y desaparecieron después de terminar el tratamiento.

La FDA autoriza una nueva declaración sobre el efecto saludable de los ésteres de esteroles y estanol de origen vegetal en casos de cardiopatía coronaria (Estados Unidos)

La FDA ha autorizado la inclusión de declaraciones sobre su efecto beneficioso de reducción del riesgo de cardiopatía coronaria en la etiqueta de los productos alimentarios que contienen ésteres de esteroles y estanol de origen vegetal. La decisión se basó en las pruebas existentes de que los ésteres de esteroles y estanol de origen vegetal pueden reducir el riesgo de cardiopatía coronaria al disminuir la concentración sanguínea de colesterol. Algunos estudios han revelado que para obtener una reducción significativa del colesterol son necesarios 1,3 g diarios de ésteres de esteroles o 3,4 g diarios de ésteres de estanol de origen vegetal en la dieta. La cardiopatía coronaria causa más muertes en EE.UU. que cualquier otra enfermedad. Los factores de riesgo incluyen alta concentración de colesterol total y de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

Los esteroides de origen vegetal se encuentran en pequeñas cantidades en muchas frutas, verduras, frutos secos, semillas, cereales, legumbres y otros alimentos. Los estanoles de origen vegetal se encuentran en estado natural en cantidades aún menores en algunas de las mismas fuentes.

Para que puedan incluir esas declaraciones, además de contener por lo menos 0,65 g de ésteres de esteroles ó 1,7 g de ésteres de estanol de origen vegetal por porción, los alimentos deben cumplir otros requisitos, como, por ejemplo, tener bajo contenido de

grasas saturadas y de colesterol y no contener más de 13 gramos de grasa total por cada 50 gramos. Asimismo, las etiquetas tienen que indicar que los ésteres de esteroles y estanol de origen vegetal deben consumirse como parte de un régimen de alimentación con bajo contenido de grasas saturadas y colesterol y especificar que hay que dividir la ingesta dietética diaria de ésteres de esteroles o de estanol de origen vegetal en dos porciones consumidas a diferentes horas del día con otros alimentos.

La FDA autoriza la venta de mifepristona para la interrupción del embarazo incipiente (Estados Unidos)

El 28 de septiembre de 2000, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE.UU. autorizó la venta de mifepristona (Mifeprex®) para la interrupción del embarazo incipiente (49 días o menos, contados a partir del comienzo del último período menstrual). La decisión se basó en los resultados de ensayos clínicos realizados en EE.UU. y Francia. La mifepristona se autorizó por primera vez en Francia, en 1998. Desde entonces, más de 620 000 mujeres europeas la han tomado junto con una prostaglandina para interrumpir el embarazo. También se ha autorizado en el Reino Unido, Suecia y otros países.

El régimen autorizado, consiste en la toma de 600 mg de mifepristona (tres comprimidos de 200 mg cada uno), seguida dos días después de 400 µg de misoprostol, una prostaglandina (dos comprimidos de 200 µg cada uno). Aproximadamente 14 días después se realizará un examen para determinar si el embarazo se ha interrumpido. Debido a la importancia del cumplimiento de este régimen, a toda mujer tratada con mifepristona se le entregará una guía de medicación que explique claramente cómo tomar el producto, quién debe evitarlo y cuáles son sus posibles efectos secundarios.

El prospecto de la mifepristona destaca que la mayoría de las mujeres que

toman el producto sufrirán algunos efectos secundarios, principalmente calambres y sangrado vaginal. El sangrado dura típicamente entre 9 y 16 días y en cerca de 1% de los casos puede ser tan copioso que se necesite un procedimiento quirúrgico para detenerlo.

También se advierte que la mifepristona no debe emplearse en caso de confirmación o sospecha de embarazo ectópico (tubárico), en portadoras de dispositivos intrauterinos ni en pacientes con insuficiencia suprarrenal crónica, tratamiento prolongado en curso con corticosteroides, antecedentes de alergia a la mifepristona, al misoprostol o a otras prostaglandinas, y hemopatías tratadas con anticoagulantes.

Según las condiciones de la autorización, la mifepristona se distribuirá a médicos que puedan determinar con exactitud la duración del embarazo y detectar el embarazo ectópico y que puedan practicar una intervención quirúrgica en caso de aborto incompleto o, al menos, planificar la prestación de esos servicios por terceros.

Con el fin de reunir datos sobre el uso de la mifepristona, el Consejo de Población (patrocinador del producto) se ha comprometido a realizar estudios de farmacovigilancia y a establecer un sistema de vigilancia, notificación y seguimiento de embarazos atípicos en curso después del tratamiento con mifepristona en EE.UU.

La FDA autoriza el uso de Trizivir para el tratamiento de la infección por VIH (Estados Unidos)

La FDA ha autorizado el uso de Trizivir® para el tratamiento de la infección por VIH en adultos y adolescentes. Cada dosis de Trizivir® es una combinación en dosis fijas de Ziagen® (abacavir/ABC), Retrovir® (zidovudina/AZT) y Epivir® (lamivudina/3TC), tres inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (NRTI) ya autorizados por la FDA. Trizivir® no se recomienda para el tratamiento de adultos o adolescentes que pesen menos de 40 kg por ser una tableta de dosis fija.

Para muchos pacientes Trizivir® puede facilitar el cumplimiento del tratamiento, puesto que combina tres medicamentos en un solo comprimido. Cada componente de Trizivir® se puede conseguir también por separado. Trizivir® debe ser empleado solamente por personas cuyo régimen terapéutico incluya esas dosis de los tres análogos de los nucleósidos. Se puede usar solo o junto con otros agentes antirretrovíricos para el tratamiento de la infección por VIH, pero no debe administrarse junto con abacavir, lamivudina ni zidovudina, que ya son ingredientes del Trizivir®. La dosis recomendada es de un comprimido dos veces al día.

Los profesionales sanitarios y los pacientes deben saber cuáles son los efectos adversos graves, y a veces mortales, de la reacción de hipersensibilidad causada por el abacavir. En estudios clínicos de este producto, ocurrieron reacciones de hipersensibilidad en cerca de 5% de los pacientes. Los signos o síntomas de hipersensibilidad incluyen fiebre, erupción cutánea, cansancio, síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios, como faringitis, disnea y tos. Está contraindicada la repetición de la prueba de provocación después de emitir un diagnóstico de hipersensibilidad. Otros posibles efectos secundarios del Trizivir® son acidosis láctica, problemas hepáticos graves, anemia, neutropenia, náuseas, fatiga y miopatía. Ziagen® y Trizivir® contienen abacavir y ninguno de los dos debe administrarse a alguien que pueda haber tenido síntomas de una reacción de hipersensibilidad a dicho producto.

Se ha redactado una guía de medicación para los pacientes con el fin de

destacar los síntomas de las reacciones de hipersensibilidad al abacavir; la importancia de la interrupción del abacavir cuando ocurran esos síntomas; los peligros de reiniciar la administración del medicamento tras una reacción de hipersensibilidad, y la identificación de los tres nombres del abacavir que deben conocer los pacientes para evitar tomarlo de nuevo después de una reacción de hipersensibilidad. Los pacientes también recibirán una pequeña tarjeta, similar a la proporcionada a los pacientes con recetas de abacavir, con un resumen de los puntos más importantes que deben conocer sobre las reacciones de hipersensibilidad. Un paciente puede tener una de esas reacciones si presenta erupción y uno o más síntomas, como fiebre, náuseas, vómitos, diarrea, dolor de garganta, tos, dificultad respiratoria o cansancio extremo. Se ha establecido un registro de hipersensibilidad al abacavir en el cual los médicos deben inscribir a sus pacientes llamando a un número de teléfono gratuito.

PUBLICACIONES

The Uppsala Monitoring Centre. *Safety Monitoring of Medicinal Products. Guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre* (2000). Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre; 2000. ISBN 91-630-9004-X

Este folleto, publicado por *The Uppsala Monitoring Centre*, Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud para la Vigilancia Farmacéu-

tica Internacional, tiene por fin proporcionar pautas e información práctica para establecer nuevos Centros de Farmacovigilancia y analiza los aspectos prácticos de la administración técnica de un centro de esa naturaleza.

Para más información, los interesados pueden dirigirse a The Uppsala Monitoring Centre, Stora Torget 3, S-75320 Uppsala, Suecia. Teléfono: +46 18 65 60 60. Fax: + 46 18 65 60 80. Correo electrónico: info@who-umc.org. Internet: www.who-umc.org

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.