

Información OMS de Medicamentos

Contenidos

Garantía de Calidad

- Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) 3
- Nuevos Desarrollos en Calidad 3

Temas de Seguridad y Eficacia

- Vacuna de Rotavirus e intususcepción 8
- Zolpidem y efectos extraños relacionados con el sueño 8
- Rituximab: infección cerebral con riesgo de muerte 9
- Metadona para el dolor: alteraciones cardíacas y respiratorias 10
- Levofloxacina: disglucemia y trastornos hepáticos 10
- Domperidona: trastornos de la frecuencia y el ritmo cardíacos 11
- Complicaciones en la utilización de cementos óseos 12
- Muertes de niños asociadas con medicamentos para la tos y el resfrío 14
- Ranibizumab y ACV 15
- Aumento del riesgo de fracturas: medicamentos antiepilépticos 15
- Vasomist® y fibrosis sistémica nefrogénica 16

Acceso a los medicamentos

- El desafío de garantizar medicación analgésica 17
- Importación y distribución segura de morfina por vía oral para el tratamiento del dolor en Uganda 19

Temas de interés actual

- Desarrollos en eficacia, seguridad y calidad de productos biológicos 23
- Transparencia en el manejo de medicamentos 27
- Programa de la OMS para la Buena Regulación de Medicamentos 27

Uso Racional de Medicamentos

- Uso de la concordancia para mejorar la adherencia del paciente 30
- Cómo influir sobre los profesionales de la salud para obtener mejores resultados 30

Clasificación ATC/ DDD

- Clasificación ATC/ DDD (Provisoria) 37
- Clasificación ATC/ DDD (Final) 40

Farmacopea Internacional

- Propuesta preliminar: fosfato de oseltamivir 43
- Propuesta preliminar: lumefantrina 48
- Pruebas de disolución 53

Publicaciones, Información y Eventos Recientes

- Farmacopea internacional: cuarta edición 57
- Informe preliminar: Especificaciones para Preparaciones Farmacológicas 57
- Guía del usuario para micro, pequeñas y medianas empresas 58

Denominación Común Internacional Recomendada: Lista 57

59



Anuncio

La 13ª Conferencia Internacional de Autoridades Regulatoras de Medicamentos (ICDRA) será organizada por la Agencia Suiza de Medicamentos SWISSMEDIC con la colaboración de la Organización Mundial de la Salud.

La Conferencia tendrá lugar en Berna, Suiza desde el 16 al 19 de septiembre de 2008.

Puede consultarse información regularmente actualizada en :

<http://www.icdra.ch>

o

<http://www.who.int/medicines/icdra/en/index/html>

Garantía de Calidad

Conferencia Internacional de Armonización International Conference of Harmonization (ICH)

La armonización de los requisitos reguladores entre Europa, Japón y los Estados Unidos comenzó a materializarse como resultado de las conversaciones entabladas conjuntamente con la International Conference of Drug Regulatory Authorities - Conferencia Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos- (ICDRA) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en París en 1989 (1). La International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para uso Humano - (ICH) tuvo origen en una reunión en Bruselas en abril de 1990. Los representantes de las autoridades reguladoras y asociaciones industriales de Europa, Japón y Estados Unidos se reunieron con el fin de planificar una Conferencia Internacional; también se discutieron las repercusiones y los términos de referencia de la ICH. El Comité Directivo de la ICH –constituido en dicho encuentro- se ha reunido desde entonces como mínimo dos veces al año, y la sede de la reunión ha ido rotando en las tres regiones (1)

Nuevos desarrollos en calidad

El Comité Directivo de la ICH y sus Experts Workings Groups, (EWGs) - Grupos de Trabajo de Expertos - se reunieron en Chicago, Illinois del 21 al 26 de octubre de 2006. La OMS, que actúa como observadora en la ICH, participó en las discusiones del Comité Directivo y en diversos Grupos de Trabajo de Expertos con el fin de brindar aportes y de difundir la información más allá de las regiones que conforman la ICH.

Discusión sobre estrategias de calidad de la ICH

El objetivo de la reunión de estrategias de calidad en Chicago fue identificar aquellas áreas de calidad farmacéutica que necesitan ser tratadas a nivel de la ICH. A continuación se detallan los temas generales que pueden tener consecuencias en los Estados pertenecientes a la OMS pero que no son Miembros de la ICH:

- Acuerdos entre reguladores e industria respecto a perspectivas futuras de cali-

dad relacionadas con los cambios en la evaluación de expedientes, antecedentes, inspección de Good Manufacturing Practices – Buenas Prácticas de Manufactura- (GMP) y controles de laboratorio.

- Los lineamientos de la ICH tienen un efecto globalizador sobre las expectativas reguladoras.
- Es necesario continuar el debate para llegar a un acuerdo común de los conceptos definidos por los siguientes términos:

Espacio de diseño
Calidad por diseño
Flexibilidad reguladora

- Las pequeñas y medianas empresas no seguirán necesariamente el enfoque QbD.
- Es necesario que evaluadores, inspectores e industria compartan la misma capacitación con el objetivo de facilitar la implementación de las normas Q8, Q9 y Q10.

•La adopción tripartita de las normas Q8, Q9 y Q10, no supone la propuesta de nuevos requisitos reguladores fuera de sí; sin embargo deberían ponderarse sus consecuencias en la evaluación de expedientes, cambios posteriores a la aprobación e inspecciones.

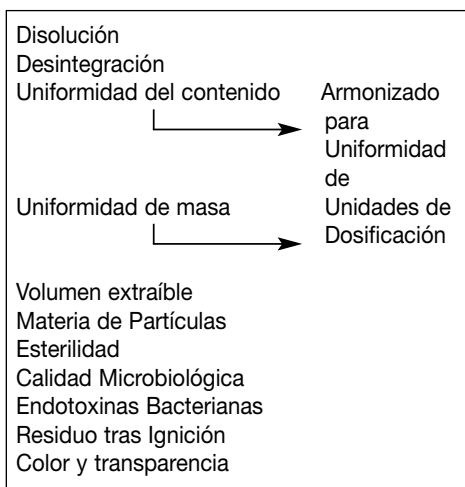
•En la próxima reunión de Grupos Expertos de Trabajo que se realizará en Bruselas en mayo de 2007 tendrán lugar discusiones adicionales en las que deberán aclararse los temas siguientes: guía de desarrollo / manufactura para APIs y la implementación de Q8, Q9 y Q10 cuando estén finalizadas.

También se hizo una revisión de las guías existentes de la ICH. Los avances de los Grupos de Trabajo de Expertos (EWGs) se encuentran resumidos bajo el título de las guías correspondientes.

Q4B- Aceptación Reguladora de Procedimientos Analíticos y/ o Criterios de Aceptación (Regulatory Acceptance of Analytical Procedures and/or Acceptance Criteria, RAAPAC)¹

Este documento describe un procedimiento para facilitar la aceptación por parte de las autoridades reguladoras de procedimientos analíticos de la farmacopea y/ o criterios de aceptación (APAC)² para ser utilizado en las tres regiones de la ICH.

El proceso Q4B se enfoca en los siguientes 11 Capítulos de Pruebas Generales:



La armonización de los capítulos generales de la farmacopea es de especial relevancia para el trabajo normativo de la OMS en el área de farmacéuticos debido a que cada una de las monografías generales afecta a un gran número de productos farmacéuticos terminados (Finished Pharmaceutical Products, FPPs) que pertenecen a la misma forma de dosificación.

Son particularmente importantes las monografías sobre Disolución y Uniformidad de Unidades de Dosificación. Ambas pruebas son ampliamente utilizadas no sólo para control de calidad (QC) sino también para la validación de procesos de fabricación. Además la prueba de Disolución es una herramienta esencial para la detección y evaluación de cambios durante la etapa del desarrollo farmacéutico y de los estudios de estabilidad así como para la evaluación de las variaciones a la autorización de comercialización (Marketing Authorization, MA) posteriores a la aprobación.

El resultado de este EWG depende de la contribución realizada por el Grupo de Discusión sobre la Farmacopea (PDG) –

1.<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA3092.pdf>

2.El término procedimientos analíticos y/o criterios de aceptación (APAC) se refiere a monografías sobre farmacopea, capítulos sobre pruebas generales, métodos analíticos, y /o criterios asociados de aceptación.

Pharmacopeial Discussion Group, - que comenzó a funcionar antes que la ICH y ha continuado en forma paralela. El trabajo ICH Q4B parece trasladarse así de la farmacopea a las monografías generales armonizadas de la ICH.

Q8 – Desarrollo Farmacéutico³

Las guías ICH Q1 a Q6 son técnicas; las Q7 y Q9-Q10 están orientadas al sistema, mientras que la Q8 es técnica y también de carácter conceptual. El lineamiento central – recomendado para ser adoptado por las tres partes reguladoras de la ICH - “describe los contenidos sugeridos para la sección 3.2.P.2. (Desarrollo Farmacéutico) de un expediente presentado ante los reguladores en formato M4 Documento Técnico Común (CTD) de la ICH” y también “brinda una oportunidad para presentar el conocimiento adquirido a través de la aplicación de enfoques científicos y de manejo del riesgo de calidad.” “La guía también indica áreas en las que la demostración de una mayor comprensión de las ciencias farmacéuticas y de procesos de fabricación puede crear una base para procedimientos reguladores flexibles”. Estas tres funciones en conjunto podrían ser descriptas brevemente como el camino que va desde el desarrollo de la formulación, a través de la línea de base durante el control del proceso (IPC) y el Control de Calidad (QC) hasta la gestión del conocimiento (know-how) del proceso y del producto.

El informe sobre desarrollo farmacéutico ha sido un requisito regulador de los expedientes presentados para la Autorización de Comercialización en la Unión Europea. Sin embargo, la 2ª y 3ª funciones implican que las autoridades reguladoras de medicamentos no necesitan ser notificadas tras determinadas variaciones a la Autorización de Comercialización posteriores a la aprobación si la industria demuestra un conocimiento del producto y del proceso mayor de lo exigido por las especificaciones de QC, de estudios de estabilidad y de los tres lotes de validación. Para ilustrar este punto, se cita

una definición del lineamiento central Q8:

“Espacio de Diseño: es la combinación e interacción multidimensional de variables de información (por ejemplo atributos del material) y parámetros del proceso que han demostrado brindar garantía de calidad. Todo trabajo realizado dentro del espacio de diseño no se considera un cambio. Sin embargo, todo movimiento fuera del espacio de diseño es considerado un cambio e iniciaría de rutina un procedimiento regulador de cambios posteriores a la aprobación. El espacio de diseño es propuesto por el solicitante y se encuentra sujeto a la evaluación y aprobación reguladoras.”

La definición sugiere que si atributos críticos del producto o variables del proceso pueden ser controlados dentro del espacio de diseño, entonces se transforman en no críticos. Otra interpretación sostiene que las variables o atributos críticos permanecen siempre críticos y lo que puede reducirse es el riesgo de calidad del producto y del proceso (posiblemente en gran medida) si tales parámetros son supervisados en línea/on line para apoyar la salida del lote en tiempo real.

En la metodología QbD, se evalúan la elección del proceso de fabricación y de los detalles de cada operación de unidad a los fines de demostrar un alto nivel de comprensión y de control del proceso.

Los siguientes puntos muestran distintos temas de discusión en la reunión de EWG sobre el Desarrollo Farmacológico Q8 (R1) en Chicago:

- Hay superposición de áreas entre la línea de base (convencional, tradicional y básica) y los métodos mejorados de experimentación del desarrollo farmacéutico [extendidos, intensivos, calidad por diseño (QbD)].

3.<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1707.pdf>

- El espacio de diseño crea (el efecto de flexibilidad – reguladora, que incluye inspección, y fases operativas- y debe estar científicamente fundamentada (causa).
- Se discute el desarrollo farmacéutico como un concepto de ciclo de vida del producto farmacéutico terminado (FPP) (la API queda excluida a partir de ahora) en contra de la interpretación habitual de una pre-formulación, formulación y de actividades que se van agregando progresivamente.

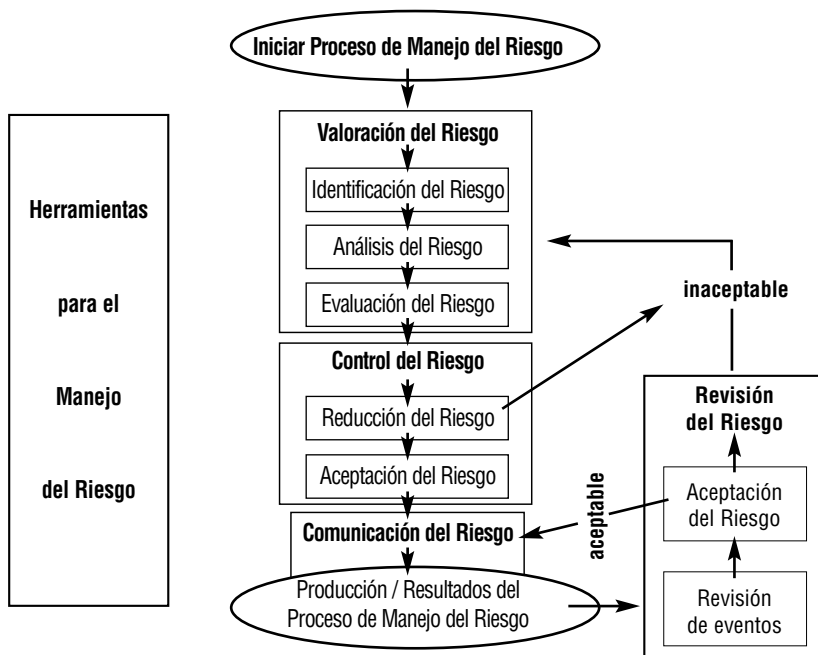
Se espera que la Guía sobre Desarrollo Farmacológico Q8 (R1) se publique después de la próxima reunión del Comité Directivo de la ICH que tendrá lugar en Bruselas, Bélgica desde el 7 al 10 de mayo de 2007.

Q9 – Manejo del Riesgo de Calidad⁴

“Esta guía brinda principios y ejemplos de herramientas para el manejo del riesgo de calidad que pueden ser aplicados a diferentes aspectos de la calidad farmacéutica. Estos aspectos incluyen el desarrollo, fabricación, distribución, inspección y los procesos de presentación/ revisión a lo largo de todo el ciclo de vida de las sustancias farmacológicas, productos farmacológicos (medicinales) así como biológicos y biotecnológicos (incluyendo el uso de materias primas, solventes, excipientes, materiales para el envasado (packaging) y etiquetado en productos farmacológicos (medicinales) así como biológicos y biotecnológicos).”

Las normas ICH Q9 esbozan un modelo para el manejo del riesgo de calidad, a saber:

Modelo para el Manejo del riesgo de calidad



4. <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1957.pdf>
 5. <http://www.ich.org/cache/compol/276-254-1.html>

El Comité Directivo recomendó la aplicación de esta Guía, que puede considerarse también como una especie de compendio, ya que se presenta un resumen⁵ como explicación adicional de la ICH Q9 tanto para reguladores como para la industria.

Q10 – Sistemas de Calidad Farmacéutica (PQS)

El objetivo de esta guía preliminar es establecer una nueva guía tripartita que describa un modelo para un sistema efectivo de gestión de calidad para la industria farmacéutica, entendido como el sistema de calidad farmacéutica, que:

- Asegure la fabricación de un producto farmacéutico de calidad.
- Establezca y mantenga un estado de control.
- Facilite el mejoramiento continuo durante el ciclo de vida del producto.

Esta guía viene a complementar las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) existentes con elementos efectivos del sistema de calidad farmacéutica, brindando la oportunidad de realizar procesos adecuados que resulten en sustancias medicinales y productos farmacéuticos que reúnan de forma consistente los atributos de calidad deseados. De este modo, la Q10 sirve como puente entre las diferentes regulaciones regionales, ayudando a la industria y a los reguladores a lograr la armonización de los sistemas de calidad farmacéutica. Se espera que esta guía se enfoque en los sistemas de calidad farmacéutica y que complemente y facilite la implementación del “Desarrollo Farmacéutico” ICH Q8 y el “Manejo del Riesgo de Calidad” ICH Q9.

El Sistema de Calidad Farmacéutica, Versión 8.0 del 26 de octubre de 2006 se completó en Chicago como informe preliminar revisado para la segunda fase de la guía, la que se espera sea

finalizada en la próxima reunión del Comité Directivo en Bruselas en mayo de 2007.

Resumen

Este artículo describió los avances realizados por los EWGs de la ICH en Chicago, Illinois del 21 al 26 de octubre de 2006. La discusión sobre la estrategia Q de la ICH finalizará en Bruselas en mayo de 2007 a los fines de establecer una estrategia de calidad armonizada y un plan de trabajo. Los anexos de la guía Q4 constituyen la vía hacia monografías de farmacopea general armonizadas internacionalmente. Los conceptos basados en el riesgo y fundamentados científicamente se describen en las guías Q8, Q9 y Q10. La implementación de estas guías tiene la finalidad de ser voluntaria; sin embargo, en caso de implementarse, la industria espera lograr flexibilidad reguladora en las variaciones de Autorizaciones de Comercialización (MA) posteriores a la aprobación y durante las inspecciones de GMP.

Referencia

1. ICH website at <http://www.ich.org>

Temas de Seguridad y Eficacia

Vacuna de Rotavirus e intususcepción

Estados Unidos de América – La Food and Drug Administration (FDA) ha informado a los profesionales de la salud sobre 28 notificaciones post-comercialización de intususcepción tras la administración de la vacuna pentavalente a rotavirus vivo por vía oral (RotaTeq®) indicada para la prevención de gastroenteritis a rotavirus. La intususcepción es una patología grave y potencialmente fatal que ocurre cuando el intestino se bloquea o repliega en su luz. Una porción del intestino se introduce en otra porción cercana causando obstrucción intestinal (1).

Desde su autorización el 3 de febrero de 2006 hasta el 31 de enero de 2007, se han informado en los Estados Unidos 28 casos de intususcepción en niños pequeños que recibieron RotaTeq®. Los casos sucedieron después de las dosis 1, dosis 2 y dosis 3. Aproximadamente la mitad de los casos ocurrieron del día 1 al 21 posteriores a la vacunación con un rango de 0 a 73 días. Dieciséis de los 28 niños con intususcepción fueron hospitalizados y sometidos a cirugía de intestino. A los 12 restantes se les redujo la intususcepción con enema de contraste o aire. No se informaron muertes a causa de la intususcepción.

El número de casos de intususcepción tras la administración de RotaTeq® que han sido informados a la fecha no supera el número esperado según los datos basales de tasas de 18-43 casos cada 100.000 niños por año para una población no vacunada de niños entre 6 y 35 semanas. La FDA emitió esta información con la finalidad de alentar la notificación de casos adicionales de intususcepción que pueden haber ocurrido o que ocu-

rran en el futuro después de la administración de RotaTeq® y para recordar a los profesionales de la salud que la intususcepción puede ser una complicación potencial (2). El Comité Global Asesor de la OMS sobre la Seguridad en la Vacunación (WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety) había concluido previamente que los datos de ensayos clínicos y los datos preliminares de notificaciones de eventos adversos en la fase post-comercialización en los Estados Unidos y en los demás países, no mostraron un aumento del riesgo de intususcepción posterior a RotaTeq®; el Comité concluyó posteriormente que la información recientemente difundida desde los Estados Unidos no modifica las conclusiones previas y que se garantiza la monitorización de estos eventos en lo sucesivo (2).

Referencias

1. CBER, 13 de febrero de 2007 en MedWatch, <http://www.fda.gov/medwatch> y <http://www.fda.gov/cber/safety/phnrota021307.htm>
2. World Health Organization Statement. http://www.who.int/vaccine_safety/topics/rotavirus/rotaeq_statement/en/index.html

Zolpidem y efectos extraños relacionados al sueño

Australia – Zolpidem (Stilnox®) se puso a la venta en Australia a finales del 2000 para el tratamiento a corto plazo del insomnio. No tiene relación estructural con las benzodiazepinas pero posee una acción farmacológica similar. En 2002, el Australian Adverse Reactions Advisory Committee (Comité Australiano Asesor sobre Reacciones Adversas, ADRAC) llevó a cabo una revisión del primer año de uso de Zolpidem y observó que aproximadamente el 75% de las notificaciones recibidas des-

cribían una o más reacciones neurológicas o psiquiátricas, especialmente alucinaciones visuales, confusión, depresión y amnesia (1). Este patrón, no compartido por otros hipnóticos, continua con además alucinaciones (104 notificaciones) y amnesia (6) que son ahora los efectos informados con mayor frecuencia. Se han descrito reacciones asociadas con dormir o quedarse dormido en la mitad de todas las notificaciones presentadas. Son de especial interés dieciséis informes de sonambulismo que describen comportamientos automáticos inapropiados o extraños “mientras está dormido” incluyendo comer descontroladamente y pintar la casa.

Existen pocas notificaciones sobre sonambulismo en la bibliografía, incluyendo un artículo en la conocida revista Time que mencionaba la inminente publicación de una serie de casos sobre unas pocas decenas de personas que, tras haber sido medicadas con Zolpidem, desarrollaron incontrolables impulsos de comer mientras estaban dormidos y no lo recordaban al despertar (2). Anteriormente se había publicado una serie de casos con la descripción de 5 pacientes que tomaban Zolpidem y experimentaron impulsos incontrolables de comer estando dormidos (3).

Dos notificaciones remitidas al ADRAC describen esta situación. En una de ellas, una paciente medicada con Zolpidem aumentó 23 Kg. en 7 meses de tratamiento. Sólo cuando se la descubrió comiendo frente a un refrigerador abierto mientras continuaba dormida pudo solucionarse el problema. En la otra, un paciente que había experimentado un significativo aumento de peso fue encontrado por un pariente sacando comida del refrigerador y de las alacenas de la cocina estando dormido. Otros informes al ADRAC describen a una paciente que despertó con un pincel en la mano después de haber pintado la puerta de entrada de su casa estando dormida; a un paciente que, sonámbulo, caminaba alrededor de la casa como enloquecido; y otras dos notificacio-

nes sugieren la posibilidad de que los pacientes se hayan adormecido mientras conducían un vehículo.

El ADRAC recomienda a los médicos que estén atentos a reacciones neurológicas patológicas o psiquiátricas posiblemente asociadas con Zolpidem, incluyendo reacciones asociadas con dormir o quedarse dormido. Y que deben alertar a sus pacientes sobre la posibilidad de estos efectos adversos, particularmente si van a tomar Zolpidem por primera vez.

Extraído del Boletín Australiano sobre Reacciones Adversas de Medicamento (Australian Adverse Drug Reactions Bulletin), Volumen 26, Número 1, febrero 2007

Referencias

1. ADRAC. Seeing things with Zolpidem. *Aust Adv Drug React Bull* 2002; **21**: 3.
2. Gorman C. Sleeping-pill puzzler. *Time* 2006, May 19.
2. Morgenthaler TI, Silber MH. Amnestic sleep-related eating disorder association with zolpidem. *Sleep Medicine* 2002; **3**: 323-327.

Rituximab: infección cerebral con riesgo de muerte

Estados Unidos de América – La Food and Drug Administration (FDA) ha recibido notificaciones de la muerte de dos pacientes tratados con Rituximab (Rituxan®) para lupus eritematoso sistémico (LES). Ambos pacientes desarrollaron leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, en sus siglas en inglés) La PML es generalmente mortal y no se conocen tratamientos efectivos.

Los signos de PML incluyen confusión, mareos o pérdida de equilibrio, dificultad para hablar o caminar y problemas de visión. El reconocimiento de estos signos

de advertencia puede ser dificultado por el hecho de que son también síntomas de las enfermedades de base para las que se prescribe Rituximab.

Rituximab es un potente medicamento utilizado para suprimir el sistema inmunológico. Actúa bloqueando el efecto de las células inmunes específicas en la sangre por un período de seis a nueve meses. Rituximab está aprobado para ser utilizado sólo en pacientes con linfoma no Hodgkin y para artritis reumatoide cuando otros tratamientos no han sido efectivos.

Referencia: MedWatch, 18 de Diciembre, 2006. <http://www.fda.gov/medwatch>.

Metadona para el dolor: alteraciones cardíacas y respiratorias

Estados Unidos de América: La Food and Drug Administration (FDA) ha recibido notificaciones de muertes y efectos colaterales potencialmente fatales en pacientes medicados con metadona (Dolophine®). Estos casos han ocurrido en pacientes a los que se les había prescrito metadona por primera vez como tratamiento del dolor y en pacientes que han cambiado a metadona después de haber sido tratados con otros analgésicos narcóticos potentes. Metadona puede provocar respiración superficial o lenta y peligrosos trastornos de ritmo y frecuencia cardíacas que el paciente puede no percibir.

Prescribir metadona es complejo. La metadona sólo se debe recetar en pacientes que padecen dolor moderado a severo cuando el dolor no disminuye con otros analgésicos no narcóticos. El efecto analgésico de una dosis de metadona tiene una duración de alrededor de 4 a 8 horas. Sin embargo, la metadona permanece en el organismo mucho más tiempo, de 8 a 59 horas tras su administración. La metadona puede acumularse en el organismo hasta niveles tóxicos si

se toma muy frecuentemente, si la cantidad es muy grande, o si se la administra con otra medicación o suplementos.

Referencia: MedWatch, 27 de Noviembre de 2006. <http://www.fda.gov/medwatch>.

Levofloxacin: disglucemia y trastornos hepáticos

Canadá: La levofloxacin, comercializada en Canadá desde 1997, es una fluoroquinolona de acción antibiótica de amplio espectro indicada para el tratamiento de ciertas infecciones bacterianas del tracto respiratorio, del tracto urinario, y de la piel en adultos (1). En la literatura se han publicado casos de disglucemia (2-4) y trastornos hepáticos (5, 6) relacionados con levofloxacin.

Desde 1997 hasta 2006, Health Canada recibió 22 notificaciones de este país que informaban de casos de disglucemia probablemente relacionada con levofloxacin. Las reacciones adversas (ARs) incluyeron 1 notificación de diabetes mellitus, 2 notificaciones de hiperglucemia solamente, 16 sobre hipoglucemia solamente y 3 de hiperglucemia e hipoglucemia combinada.

Se postula que uno de los mecanismos que podría producir el desarrollo de hipoglucemia con levofloxacin podría incluir la inhibición de los canales de potasio de la célula beta pancreática. Esta inhibición ocasiona la liberación de insulina, la cual a su vez, podría resultar en hipoglucemia (7). La monografía de producto consigna alteraciones de los niveles de glucemia (1).

Con respecto a los trastornos hepáticos, entre 1997 y 2006, Health Canada recibió 44 notificaciones locales sobre trastornos hepáticos y de las vías biliares probablemente relacionados con levofloxacin. De estos 44 casos, hubo 5 casos de insuficiencia hepática, 9 de hepatitis y 1 de síndrome hepatorenal. Cinco de estos 15 casos de hepatopatías fueron mortales. Las 29 notificaciones restantes incluyeron reacciones adversas de

aumento en los niveles plasmáticos de enzimas hepáticas, hepatitis colestática e ictericia.

Los mecanismos que llevan a desarrollar trastornos hepáticos con levofloxacina no están bien definidos. Aunque las hepatopatías provocadas por fármacos pueden imitar todas las formas de enfermedades hepatobiliares agudas y crónicas, un fármaco específico generalmente tiene un efecto clínico y patológico y un periodo de latencia característicos cuando se produce una lesión hepática. La mayoría de los trastornos hepáticos provocados por fármacos son similares a la hepatitis aguda, a la colestasis o a tienen una presentación mixta (8).

Extraído de Canadian Adverse Reaction Newsletter, Volumen 17(1), Enero de 2007.

Referencias

1. Levaquin (levofloxacin) [monografía de producto]. Toronto: Janssen-Ortho Inc.; 2006.
2. Park-Wyllie LY, Juurlink DN, Kopp A, et al. Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. *N Engl J Med* 2006; **354** (13):1352-61.
3. Friedrich LV, Dougherty R. Fatal hypoglycemia associated with levofloxacin. *Pharmacotherapy* 2004; **24** (12): 1807-12.
4. Garon N, Cloutier I. Une hypoglycémie associée à la lévofloxacine (Levaquin). *Québec Pharmacie* 2001; **48** (1):71-4.
5. Papastavros T, Dolovich LR, Holbrook A, et al. Adverse events associated with pirazinamide and levofloxacin in the treatment of latent multidrug-resistant tuberculosis. *CMAJ* 2002; **167** (2):131-6.
6. Schwalm JD, Lee CH. Acute hepatitis associated with oral levofloxacin therapy in hemodialysis. *CMAJ* 2003; **168** (7): 847-8.
7. Saraya A, Yokokura M, Gono T, et al. Effects of fluoroquinolones on insulin secretion and β -cell ATP-sensitive K channels. *Eur J Pharmacol* 2004; **497** (1): 111-7.

8. Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Clin Infect Dis* 2004; **38**(Suppl 2):S44-8.

Domperidona: trastornos de la frecuencia y ritmo cardíacos

La domperidona es un antagonista periférico de la dopamina estructuralmente relacionada con las butirofenonas, de propiedades antieméticas y gastroproquinéticas (1). En Canadá, la domperidona (Motilium®) se comercializó en 1985 pero no está disponible desde 2002. Sin embargo, muchas marcas genéricas están disponibles actualmente.

La domperidona está indicada para el control sintomático de trastornos de la motilidad del tracto gastrointestinal superior asociados con gastritis crónica y subaguda y gastroparesia diabética. También se puede utilizar para prevenir síntomas gastrointestinales asociados con el uso de agentes antiparkinsonianos dopaminérgicos (1). Además, se ha sugerido el uso clínico fuera de indicación (off-label) de fármacos anti-dopaminérgicos para producir y mantener lactancia adecuada en mujeres que amamantan (2, 3).

Health Canada ha recibido 9 notificaciones locales de alteraciones de la frecuencia y ritmo cardíacos sospechados de estar relacionados con el uso de domperidona. En la bibliografía médica se han informado casos de prolongación del intervalo QT y de Torsades de Pointes producidas por domperidona (4,5). Algunos factores no relacionados con la droga que pueden estar asociados con la prolongación QT incluyen el sexo femenino, la edad avanzada, bradicardia, cardiopatía y alteraciones electrolíticas (6).

La vía metabólica principal de la domperidona es el citocromo P450 3A4. (CYP3A4). Los estudios sobre interacciones han demostrado una marcada inhibición de CYP3A4 por ketoconazol, lo que tuvo como resultado un incremento en la concentración plasmática de domperidona y un inter-

valo QT ligeramente prolongado (7). Otros ejemplos de inhibidores de CYP3A4 incluyen los antibióticos macrólidos, los inhibidores de proteasa de VIH, los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRIs) y el jugo de pomelo (1, 6, 8). El uso combinado de múltiples fármacos que prolongan el intervalo QT también puede aumentar el riesgo de Torsades de Pointes (9).

Se debe prestar atención a toda interacción de drogas y a factores clínicos de riesgo que podrían resultar en una prolongación exagerada del intervalo QT. Health Canada continúa el monitoreo de las reacciones adversas sospechadas de estar asociadas con el uso de domperidona y trabaja con los fabricantes de domperidona genérica para actualizar sus monografías de producto.

Extraído de Canadian Adverse Reaction Newsletter, Volumen 17(1), Enero de 2007

Referencias

1. Motilium (domperidona maleato tabletas) [monografía de productos]. Toronto: Janssen-Ortho Inc., 2001.
2. Petraglia F, De Leo V, Sardelli S, et al. Domperidone in defective and insufficient lactation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985;**19** (5):281-7.
3. Da Silva OP, Knoppert DC. Domperidone for lactating women. *CMAJ* 2004;**171** (7): 725-6.
4. Straus SM, Sturkenboom MC, Bleumink GS, et al. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005;**26** (19):2007-12.
5. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004;**350** (10):1013-22.
6. Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC). Medicines and QT prolongation. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2005;**24** (6):22.
7. Motilium (domperidone). In: Le Dictionnaire Vidal. 82nd ed. Paris: Vidal; 2006.
8. Medicines Control Council. Interaction between ketoconazole and domperidone and the risk of QT prolongation-important safety Information. *S Afr Med J* 2006;**96** (7):596.
9. Pham CP, de Feiter PW, van der Kuy PH, et al. Long QTc interval and torsade de pointes caused by fluconazole. *Ann Pharmacother* 2006;**40** (7-8):1456-61.

Complicaciones con el uso de cementos óseos

Canadá: Se han recibido notificaciones relacionadas con complicaciones graves, incluso mortales, asociadas con el uso de cementos óseos en procedimientos de vertebroplastia y cifoplastia.

La vertebroplastia y la cifoplastia son procedimientos relativamente nuevos que se utilizan cada vez más en el tratamiento de pacientes con fracturas por compresión vertebral. Los que están a favor de ambos procedimientos aseguran que ofrecen ventajas sobre la terapia convencional para el alivio inmediato del dolor y para producir la estabilización mecánica del cuerpo vertebral. La vertebroplastia se realiza mediante inyección percutánea de cemento en los cuerpos vertebrales con orientación fluoroscópica y/ o de tomografía computada. La cifoplastia incluye un intento de expandir la vértebra con un balón inflable antes de la inyección de cemento en el hueso. Actualmente, sólo ciertos cementos óseos de polimetilmetacrilato (PPMA) tienen licencia de Health Canada para ser utilizados en estos procedimientos.

Se han informado graves complicaciones asociadas con la utilización de cementos óseos en estos procedimientos.

Éstas incluyen:

- Muerte por repentina caída de presión arterial posiblemente relacionada con la liberación de monómero de PMMA en el sistema vascular;
- Extravasación del cemento en el conducto espinal, lo que provoca un déficit neurológico con compresión de la médula espinal y/o de raíces nerviosas;
- Fracturas nuevas, habitualmente de

- vértebras adyacentes no tratadas;
- Embolia pulmonar del PMMA

Estos eventos adversos pueden resultar en complicaciones neurológicas que van desde pérdida motora y sensorial menor a paraplejía. En muchos casos se requiere otra intervención (corrección quirúrgica o terapia de rehabilitación).

Internacionalmente, se han informado casos de muertes ocasionadas por una repentina caída de presión arterial, por embolia de PMMA y otros factores relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes. En este momento, la mayoría de estas graves complicaciones parecen estar relacionadas con la cifoplastia con balón, lo que posiblemente esté relacionado con un mayor traumatismo del cuerpo vertebral en el intento de recuperar su altura.

Con el objeto de minimizar el riesgo, Health Canada recomienda lo siguiente:

- Se debe contemplar un período de terapia conservadora en todos los pacientes que hayan sufrido fracturas osteoporóticas agudas del cuerpo vertebral.
- Estos procedimientos deben ser realizados solamente por médicos calificados que se encuentren ampliamente capacitados para realizar vertebroplastia y cifoplastia.
- Deben utilizarse solamente cementos indicados para procedimientos de vertebroplastia y cifoplastia. Se deben examinar y seguir cuidadosamente las Instrucciones de uso.
- Estos procedimientos deben ser controlados con sistemas de imagen de alta calidad para permitir la detección de fugas de PMMA.
- Controle rigurosamente la presión arterial del paciente durante e inmediatamente después de los procedimientos; el tratamiento de múltiples niveles vertebrales

puede aumentar el riesgo de una repentina caída de la presión arterial relacionada con la liberación de monómero de PMMA en la circulación. No se deben realizar tratamientos a más de 3 distintos niveles vertebrales en una única visita.

Cuando se realizan los procedimientos en pacientes con tumores en la columna vertebral que hayan afectado la pared posterior del cuerpo vertebral se debe realizar un diagnóstico cuidadoso y tomar precauciones especiales.

Las fracturas traumáticas en estallido con ruptura del cuerpo vertebral posterior representan una relativa contraindicación para la vertebroplastia o cifoplastia.

Referencias

1. Guglielmi G, Andreula C, Muto M, Gilula LA. Percutaneous vertebroplasty: indications, contraindications, technique, and complications. *Acta Radiol* 2005 May; **46** (3):256-68.
2. Pflugmacher R, Kandziora F, Schroeder RJ, Melcher I, Hass NP, Klostermann CK. Percutaneous balloon kyphoplasty in the treatment of pathological vertebral body fracture and deformity in multiple myeloma: a one-year follow-up. *Acta Radiol.* 2006 May; **47** (4):369-76.
3. Galibert P, Deramond H, Rosat P, Le Gars D. Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty. *Neurochirurgie* 1987; **33**(2): 166-8.
4. Yeom JS, Kim WJ, Choy WS, Lee CK, Chang BS, Kang JW. Leakage of cement in percutaneous transpedicular vertebroplasty for painful osteoporotic compression fracture. *J Bone J Surg Br* 2003 Jan; **85** (1):83-9.
5. Peh WC, Gilula LA. Percutaneous Vertebroplasty for severe osteoporotic vertebral body compression fractures. *Radiology* 2002 April; **223** (1):121-6.
6. Lin EP, Ekholm S, Hiwatashi A, Westesson PL. Vertebroplasty: Cement leakage into the disc increases the risk of new fracture of adjacent vertebral body. *AJNR Am J Neuroradiol*

2004 Feb;**25**(2):175-80.

7. Hulme PA, Krebs J, Ferguson SJ, Berlemann U. Vertebroplasty and Kyphoplasty: a systematic review of 69 clinical studies. *Spine* 2006 Aug;**31** (17):1983-2001.

8. Medeffect Advisory, 9 de febrero de 2007. <http://www.hc-cs.gc.ca>

Muertes de niños asociadas con medicamentos para la tos y el resfrío.

Estados Unidos de América: Los medicamentos para la tos y el resfrío que contienen descongestivos nasales, antihistamínicos, antitusígenos y expectorantes son comúnmente utilizados solos o en asociación para el alivio temporal de síntomas de la infección del tracto respiratorio superior en niños menores de 2 años. Sin embargo, durante 2004-2005, aproximadamente 1519 niños menores de 2 años fueron tratados en salas de urgencia de Estados Unidos por eventos adversos asociados con medicamentos para la tos y el resfrío, incluyendo casos de sobredosis.

En respuesta a las notificaciones de muertes de niños tras dichos eventos, CDC y la National Association of Medical Examiners - Asociación Nacional de Examinadores Médicos - (NAME) investigaron en Estados Unidos las muertes de niños menores de 12 meses asociadas con medicamentos para la tos y el resfrío. Se identificó la muerte de tres niños menores de 6 meses en 2005, en las cuales los examinadores médicos o jueces de instrucción determinaron que los medicamentos para la tos y el resfrío constituyeron la causa principal.

Los tres niños tenían entre 1 y 6 meses; dos de ellos eran varones. Las muestras sanguíneas obtenidas en la autopsia de los tres niños presentaron en altos niveles de lo que parecía ser pseudoefedrina (un descongestivo nasal). Uno de los niños (paciente 2) había recibido un medicamento

de prescripción y otro de venta libre, ambos con una asociación de fármacos para la tos y el resfrío; los dos medicamentos contenían pseudoefedrina. Los otros dos niños también habían recibido medicamentos que contenían pseudoefedrina (uno recetado y otro de venta libre). A dos de los niños (pacientes 1 y 2) se les había administrado con prescripción médica medicamentos que contenían carbinoxamina (un antihistamínico), aunque ninguno de los dos presentó niveles detectables de carbinoxamina en la sangre en el examen de autopsia. Dos de los niños (pacientes 2 y 3) presentaban en sangre niveles detectables de dextrometorfán (antitusígeno) y acetaminofen (un antipirético y analgésico).

Referencias

1. Food and Drug Administration. Cold, cough, allergy, bronchodilator, and antiasthmatic drug products for over-the-counter human use. 21CFR Part 341 (2006).
2. Gunn VL, Taha SH, Liebelt EL, Serwint JR. Toxicity of over-the counter cough and cold medications. *Pediatrics* 2001;**108**:E52.
3. Marinetti L, Lehman L, Casto B, Harshbarger K, Kubiczek P, Davis J. Over-the-counter cold medications-postmortem findings in infants and the relationship to cause of death. *J Anal Toxicol* 2005;**29**:738-43.
4. Boland DM, Rein J, Lew EO, Hearn WL. Fatal cold medication intoxication in an infant. *J Anal Toxicol* 2003;**27**:523-6.
5. Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(4):CD001831.
6. Smith MB, Feldman W. Over-the-counter cold medications. A critical review of clinical trials between 1950 and 1991. *JAMA* 1993;**269**: 2258—63.
7. Use of codeine-and dextromethorphan containing cough remedies in children. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. *Pediatrics* 1997;**99**:918-20.

8. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006 Jan;129(1 Suppl):1S-23S.

9. Food and Drug Administration. Carbinoxamine products; enforcement action dates. *Federal Register* 2006;71:33462.

10. Hanzlick R. National Association of Medical Examiners Pediatrics Toxicology (PedTox) Registry Report 3. Case submission summary and data for acetaminophen, benzene, carboxyhemoglobin, dextro-methorphan, ethanol, phenobarbital, and pseudoephedrine. *Am J Forensic Med Pathol* 1995;16:270-7.

11. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. mmwrq@cdc.gov.

Ranibizumab y ACV

Estados Unidos de América: El fabricante de la inyección de ranibizumab (Lucentis®) difundió una nueva información de seguridad a los profesionales de la salud.

En un estudio en curso (SAILOR) de administración intra vítrea de Ranibizumab a pacientes con degeneración macular neovascular (húmeda) relacionada con la edad (AMD, en sus siglas en inglés), un análisis de seguridad programado y preliminar de la cohorte 1 demostró una mayor incidencia de accidentes cerebrovasculares en el grupo que recibió dosis de 0.5 mg comparado con el grupo que recibió dosis de 0.3 mg. Los pacientes con antecedentes de ACV previos tenían mayor riesgo de padecer un accidente cerebrovascular.

Referencia: Comunicación de fecha 24 de Enero de 2007 de Genentech, Inc. en <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/>

Aumento del riesgo de fracturas: medicamentos antiepilépticos

Australia: Se registró disminución de la densidad mineral ósea y un posterior aumento en el riesgo de fracturas en pacientes que tomaban de forma prolongada medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos tales como fenitoína, fenobarbitona y primidona (1). El riesgo es mayor en las mujeres y aumenta con la duración de la exposición. En pacientes con epilepsia pueden existir muchas razones para un aumento en el riesgo de fracturas; por ejemplo, convulsiones, falta de exposición a la luz solar y movilidad reducida. Las anomalías en el metabolismo del hueso se observan con mayor frecuencia en las personas que toman medicamentos antiepilépticos. Las anomalías bioquímicas incluyen: hipocalcemia, hipofosfatemia, niveles séricos disminuidos de metabolitos biológicamente activos de vitamina D hiperparatiroidismo. También se observa aceleración del metabolismo óseo (1). Se postula que los medicamentos que provocan inducción enzimática del sistema citocromo P450 incrementan el metabolismo de la vitamina D³, por lo tanto producen una deficiencia o insuficiencia de vitamina D y una reducción de la densidad mineral del hueso. En un estudio de casos y controles reciente se observó una reducción estadísticamente significativa de la densidad mineral ósea en mujeres mayores de 40 años que habían estado tomando medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos al menos durante 2 años, pero se trata un estudio reducido y no pudo establecerse la diferencia de los efectos de cada medicamento antiepiléptico por separado (2).

El Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC) ha recibido relativamente pocas notificaciones de disminución de la densidad mineral ósea relacionada con medicamentos antiepilépticos. Esto puede reflejar un bajo nivel de conciencia-

ción sobre este importante efecto adverso y el carácter tardío de estos eventos adversos, que a menudo ocurren años después de comenzar con la medicación.

A los pacientes que toman medicamentos antiepilépticos de forma prolongada se les debe recomendar que tengan una exposición solar segura y adecuada, que realicen ejercicios de levantamiento de pesas y que eviten otros factores de riesgo como el alcohol y el tabaco para prevenir la disminución de la densidad mineral ósea.

En algunos casos puede ser adecuado el control periódico de la densidad mineral del hueso y se debe considerar el uso adicional de calcio y vitamina D.

Extraído de Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Volumen 26, Número 1, Febrero de 2007.

Referencias

1. Pack AM, Morrell MJ. Epilepsy and bone health in adults. *Epilepsy & Behaviour* 2004;**5**(2); S24-S29.

2. Petty, SJ et al. Effect of antiepileptic medication on bone mineral measures. *Neurology* 2005;**65**:138-1365.

La fibrosis sistémica nefrogénica es una enfermedad rara, incapacitante y a veces mortal que solamente se presenta en pacientes con insuficiencia renal severa.

El Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)- Comité de Productos Medicinales para Uso Humano - no tiene conocimiento de informes sobre NSF con Vasovist®, medicamento autorizado y actualmente comercializado en 13 países de la Unión Europea, pero ha exigido que se agregue en el prospecto una advertencia de seguridad con respecto a los casos de NSF en pacientes con insuficiencia renal severa. Los productos examinados fueron gadodiamida (Omniscan): ácido gadobénico (Multihance®), gadobutrol (Gadovist®), gadofosveset (Vasovist®), ácido gadopentético (Magnevist®), ácido gadotérico (Artirem®, Dotirem®), gadoteridol (Prohance®) y ácido gadoxético (Primovist®).

Este tema se tratará más exhaustivamente en la reunión del CHMP que celebrará en Febrero de 2007.

Referencia: EMEA Public Statement, EMEA/49741/200. 7 de Febrero de 2007. <http://www.emea.europa.eu>

Vasovist® y fibrosis sistémica nefrogénica

Unión Europea- El Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) - Grupo de Trabajo en Farmacovigilancia - ha tratado el tema de la fibrosis sistémica nefrogénica (NSF, en sus siglas en inglés) asociada con agentes de contraste que contienen gadolinio para resonancia magnética (MRI).

Los sistemas de notificación espontánea son útiles para detectar señales de reacciones adversas a medicamentos relativamente raras, graves e inesperadas. Una señal se define como "información sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, siendo esta relación desconocida o previamente documentada de forma incompleta. Habitualmente se requiere más de un único informe para generar una señal, dependiendo de la gravedad del acontecimiento y la calidad de la información". Todas las señales deben ser validadas antes de tomar decisiones reguladoras.

Acceso a Medicamentos

El desafío de garantizar medicación analgésica

En la página 19 de esta edición de Información de OMS de Medicamentos, el Dr. Jack Jagwe describe cómo las medidas adoptadas en el Hospice Africa Uganda (HAU) han producido un cambio significativo en las vidas de los pacientes ugandeses que sufren dolor.

La OMS estima que anualmente más de 60 millones de personas están afectadas de forma adversa por la falta de acceso a medicamentos eficaces contra el dolor enmarcados en la regulación de la United Nation Single Convention on Narcotic Drugs (1961)- Convención Única sobre Drogas Narcóticas de las Naciones Unidas - y de la United Nation Convention on Psychotropic Substances (1971) -Convención de las Naciones Unidas sobre Sustancias Psicotrópicas - Estos dos tratados proporcionan las bases legales para la prevención del abuso de drogas a nivel internacional, juntamente con la United Nation Convention against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances (1988) - Convención de las Naciones Unidas contra el Tráfico Ilegal de Drogas Narcóticas y Sustancias Psicotrópicas - (1). Durante casi 50 años, el foco de atención ha estado puesto en la prevención del abuso, pero esto ha llevado a medidas demasiado estrictas o a una implementación inadecuada de los tratados internacionales de control de drogas en muchos países. Como consecuencia, se ha dificultado el uso médico de estas sustancias y en algunos casos se lo ha prohibido. Se ha informado que en más de 150 países en vías de desarrollo e industrializados, lo que representa alrededor del 80% de la población mundial, a los pacientes se les proporciona un tratamiento para el dolor severamente deficiente. Por lo tanto, es necesario lograr un equilibrio entre la necesidad médica y los requerimientos reguladores.

Al no poder utilizar estas sustancias habitualmente, los médicos pierden experiencia en la prescripción de medicamentos contra el dolor. Los pacientes que sufren dolor pueden vivir largo tiempo si utilizan la dosis correcta de opioides, y no hay pruebas que sus expectativas de vida se acorten. Por el contrario, liberar a los pacientes del dolor prolonga la calidad, utilidad y duración de sus vidas. Según se propone en *WHO Guidelines on Cancer Pain Relief (2)* -Guía de la OMS sobre el alivio del dolor oncológico- los medicamentos para el dolor pueden ser eficazmente evaluados y dosificados como parte de un esquema aditivo de tratamiento del dolor, (escalera analgésica de la OMS) como se indica a continuación

Nivel 1: (dolor leve) analgésicos no opioides (por ejemplo, paracetamol, AINEs) a los cuales se les puede agregar un adyudante si es necesario. Si un no opioide ya no controla el dolor adecuadamente, se debe agregar un analgésico opioide.

Nivel 2: (dolor leve a moderado) analgésicos opioides de acción débil (por ejemplo, codeína) a los cuales se les puede agregar analgésicos no opioides y adyudantes si el dolor persiste o aumenta.

Nivel 3: (dolor moderado a intenso) opioides potentes a los cuales se les puede agregar analgésicos no opioides y adyudantes si es necesario.

Si el dolor se incrementa, se debe aumentar gradualmente la dosis de opioides hasta que el paciente no sienta más dolor. La dosis efectiva analgésica de morfina variará considerablemente y va desde solamente 5 mg. hasta más de 1000 mg. cada cuatro horas. La dosis efectiva varía debido a variaciones propias de la biodisponibilidad

sistémica, por lo tanto, la dosis correcta es la dosis que proporciona analgesia efectiva.

La Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS incluye opioides y analgésicos (3) y respalda su uso dentro del marco de los derechos humanos y la salud, lo que significa “*el derecho de cada uno a disfrutar de los más altos niveles de salud mental y física que se puedan alcanzar*”(4). En 2005, se urgió a la OMS a desarrollar el Programa Acceso a los Medicamentos Controlados en consulta con el Consejo Internacional de Control de Narcóticos (INCB). El Programa intenta mejorar el acceso médico legítimo a todos los medicamentos controlados por las convenciones sobre drogas. La falta de acceso a los medicamentos controlados no sólo afecta a países con bajos recursos, sino también a muchos países de recursos medios y altos. Los países que desean mejorar el acceso pueden seguir las recomendaciones estipuladas en la publicación de la OMS, *Achieving Balance in National Opioids control Policies, Guidelines for Assessment - Lograr un Equilibrio en las Políticas de Control de Opioides, Guías de Evaluación*, disponible en Internet en 22 idiomas (5).

Según lo propuesto por la Asamblea Mundial de la Salud, es responsabilidad de los gobiernos hacer todo el esfuerzo posible para que los medicamentos contra el dolor estén al alcance de aquellos que los necesitan. Cada año, 6 millones de personas mueren de cáncer sin recibir la suficiente analgesia y a menudo sin tratamiento para su dolor. Cerca de la mitad de todos los pacientes terminales de SIDA sufren fuertes dolores. Esto significa que hay muchas personas que sufren dolor agudo intenso producido por heridas (por ejemplo, accidentes automovilísticos, víctimas de la guerra), por infarto de miocardio y pacientes con dolor crónico. Las reglamentaciones para la obtención de medicamentos contra el dolor son cada vez más y más estrictas, y se encuentran comprendidas en la prevención contra el abuso de

drogas que no contempla adecuadamente las legítimas necesidades médicas de los pacientes. Sin embargo, está demostrado que la mayoría de las sustancias narcóticas y psicotrópicas llegan a los consumidores que abusan a través del comercio ilegal más que por canales farmacéuticos.

Además, se han difundido ideas erróneas basadas en el miedo injustificado de que la medicación con opioides puede causar dependencia o muerte en los pacientes. La sola presencia de dependencia física de opioides prescritos para controlar el dolor no constituye en sí misma un síndrome de droga-dependencia o “adicción”. En realidad, es poco común el desarrollo de dependencia al utilizar una medicación controlada, recetada con una finalidad médica justificada. Si esto ocurre, se puede tratar de la misma manera que cualquier otro efecto colateral.

La efedrina y la ergometrina son medicamentos esenciales utilizados en obstetricia y en el parto que pueden salvar vidas. Aunque no se las utiliza como drogas de abuso, se pueden emplear para sintetizar otros fármacos; y por esa razón, están controladas en el marco de la Convención de 1988. Lamentablemente, existe información de que estos medicamentos a menudo no están disponibles cuando más se necesitan; por lo tanto, contribuyen a las 250.000 muertes maternas anualmente.

El Dr. Jagwe describe con modestia lo que su organización ha logrado. Sin embargo, no se debe subestimar la importancia que tiene su trabajo, tanto para los ugandeses como para los muchos otros países que pueden utilizar como modelo el trabajo llevado a cabo en Uganda. Los esfuerzos conjuntos de Hospice Uganda Africa y del Ministerio de Salud de Uganda para brindar reglamentaciones y organizar la atención y medicación contra el dolor de modo tal que pueda llegar a muchos pacientes ha llevado varios años de un esfuerzo sostenido. La innovación del entrenamiento de enfermeras en la prescripción y administración de

estos medicamentos fue un logro importante que permitió encontrar una solución para superar la escasez de médicos. Una innovación similar se ha implementado en el estado de Kerala, India, donde la escasez de asistentes farmacéuticos fue superada mediante la cooperación de personas sin formación especializada, que se ofrecieron como voluntarios para administrar a los pacientes tabletas de morfina en su domicilio.

Referencias

1. United Nations Single Convention on Narcotic Drugs (1961), United Nations Convention on Psychotropic Substances

(1971). United Nations Convention against the Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances (1988). <http://www.who.int/medicines>.

2. World Health Organization. *Cancer Pain Relief with a Guide to Opioid Availability*. 2nd. ed. Geneva, 1996.

3. World Health Organization. Selection and Use of Essential Medicines. Model List for Essential Medicines (Updated March 2005). *Technical Report Series*, (en prensa).

4. World Health Organization. *Constitution*. Geneva, 1948.

5. World Health Organization. *Achieving Balance in National Opioids Control Policies, Guidelines for Assessment*. Pain and Policy Studies Group. Geneva, 2000.

Importación y distribución segura de morfina por vía oral para el alivio del dolor en Uganda

Cómo se iniciaron los cuidados paliativos

En 1993 con la ayuda de sus amigos del Reino Unido, la Dra. Anne Merriman introdujo en Uganda el cuidado paliativo basado en métodos de tratamiento del dolor intenso originalmente creados en el St. Christopher's Hospice, Londres. Su objetivo era aliviar el sufrimiento de personas con enfermedades graves como el cáncer. Con el respaldo de las medidas tomadas por la Fundación OMS para iniciar un programa de cuidado paliativo y con el apoyo político del gobierno, la Dra. Merriman logró que se recomiende la disponibilidad de morfina por vía oral.

Como consecuencia de esto, la Autoridad Nacional de Fármacos (NDA) registró el uso de morfina por vía oral por primera vez en 1993 y el gobierno importó sulfato de morfina en polvo. El Programa se embarcó en la tarea de educar, entrenar y ofrecer un servicio al pueblo de Uganda. Al principio, se limitó a los casos de dolor agudo oncológico. Más tarde, a través de una modificación de las medidas utilizadas para controlar el dolor oncológico, el Programa se extendió a la atención de pacientes con SIDA y cáncer producido por contagio de VIH. El Hospice África Uganda (HAU), en Kampala, es ahora un centro de salud excepcional que ofrece manejo clínico del dolor intenso y entrenamiento de profesionales de la salud en esta nueva especialidad de la medicina paliativa.

El Dr. Jack G. M. Jagwe, FRCP, FRCP (Edin) es Asesor Senior y Propugnador de la Política Nacional y Fármacos del Hospice Africa Uganda, Kampala. e-mail: jjagwe@hospiceafrica.or.ug.

Progreso y organización.

Los cuidados paliativos son una especialidad interdisciplinaria que trata pacientes con enfermedades que disminuyen la expectativa de vida, como el cáncer o VIH/SIDA. Estas enfermedades han puesto la salud pública ugandesa en un estado caótico. El HAU da al problema del dolor agudo un enfoque holístico, y las intervenciones incluyen medidas de apoyo y atención domiciliaria. El HAU colabora con médicos, enfermeras, farmacéuticos, instituciones de salud y encargados de políticas de salud para llegar al mayor número posible de ugandeses que sufren dolor con el objeto de mejorar su calidad de vida. También mantiene fluidos contactos con muchas organizaciones gubernamentales que ope-

ran en Uganda desde que el gobierno en 1986 declaró públicamente por primera vez al VIH/SIDA como un problema de salud pública, y colabora con organizaciones de tratamiento, empresas, organizaciones de asuntos legales y orfanatos.

Se ofrece un servicio clínico que cubre un radio de 20 Km. desde el centro de Kampala, y llega hasta los suburbios pobres. El HAU colabora con el hospital principal, el National Referral and Teaching Mulago Hospital, y con otros varios hospitales de la ciudad. Aunque brinda atención ambulatoria a los no residentes en Makindye, muchos pacientes reciben visitas regulares en sus domicilios.



Modelo para preparar solución de morfina simple y asequible: Peter en la farmacia.

El HAU ha entrenado a profesionales de la salud en el arte y ciencia de los cuidados paliativos desde sus comienzos. Ha dictado conferencias en facultades de medicina de la Universidad de Makerere, Kampala y en la Universidad de Ciencia y Tecnología de Mbarara. Con el objeto de satisfacer las necesidades de docencia e investigación, el HAU ha abierto una sucursal del Mbarara Mobile Hospice cerca de la Universidad de Ciencia y Tecnología en el oeste y el Little Hospice Hoima en un distrito rural marginado de Uganda, para evaluar de qué manera se pueden extender de forma eficaz los servicios de cuidado paliativo a las áreas rurales.

Cambiar actitudes y comportamientos

Con el entrenamiento de un número cada vez mayor de profesionales de la salud, los cuidados paliativos están llegando a más provincias de Uganda.

Se ha logrado un gran progreso, no solamente en implantar los cuidados paliativos, sino también en poner fin a los mitos, miedos e ideas erróneas sobre el uso de morfina contra el dolor severo. El esquema terapéutico de 3 pasos de analgesia de la OMS se ha utilizado en su totalidad para reforzar el manejo del dolor severo por parte de los profesionales de la salud. El HAU ha incorporado en sus servicios de tratamiento del dolor oncológico los informes y directivas elaborados por OMS durante muchos años. Por ejemplo, la OMS declaró en 1986 que la morfina es el fármaco elegido para controlar el dolor severo y que liberarse del dolor que produce el cáncer es un derecho de todo paciente que padece cáncer, siendo el acceso a la terapia contra el dolor uno de los parámetros del respeto a este derecho. La OMS recomienda dicen que para la mayoría de los pacientes con cáncer un régimen de tratamiento realista debe incluir el alivio del dolor y los cuidados paliativos.

El HAU también adopta y pone en práctica las conclusiones de los documentos del

Consejo Internacional de Control de Narcóticos. En ellas se declara que en muchos países el consumo de analgésicos opioides continúa siendo extremadamente bajo en comparación con las necesidades médicas, y que es una tarea pendiente de los gobiernos tratar este importante déficit. Actualmente, la morfina administrada por vía oral es ampliamente aceptada en Uganda como el fármaco de elección para el dolor severo. El HAU enseña que el temido mito de la adicción es muy poco común cuando se utiliza la morfina para la indicación contra el dolor severo. Pero HAU también advierte que puede aparecer adicción cuando se utiliza la morfina para propósitos no médicos.

Extender la participación y cooperación

El HAU ha sido invitado a ayudar a otras naciones que desean introducir los cuidados paliativos en sus países. En algunos países de la región subsahariana se ha llevado a cabo una activa campaña en favor de la aplicación de los cuidados paliativos, que se están afianzando en Ghana, Malawi, Nigeria República de Tanzania, Sierra Leona y Zambia.

El HAU ha participado en un taller regional de la región oriental africana para abogar por el uso de analgésicos opioides. Un miembro del HAU fue invitado a presentar un artículo conjuntamente con la OMS y el Pain and Policy Studies Group (PPSG) - Grupo de Estudio de Políticas y Dolor- en la 12ª reunión de la ICDRA llevada a cabo en Seúl, Corea en 2006 y en el Congreso UICC sobre Cáncer en Washington DC, Estados Unidos para hablar de cómo, trabajando con el gobierno y personal de enfermería en HAU, se demuestra que es posible tratar el dolor en las zonas periféricas de Uganda.

Los proyectos de expansión de los programas de cuidados paliativos tienen actualmente buenas perspectivas. El personal de

HAU ha producido progresos en la colaboración internacional sobre el uso de morfina trabajando con organizaciones como el Grupo de Estudio de Políticas y Dolor en Madison, Wisconsin, Estados Unidos. Recientemente, un miembro de HAU participó en un taller sobre Colaboración Internacional de Expertos para ayudar a los representantes de Colombia, Nigeria, Panamá, Serbia, Sierra Leona, Uganda y Vietnam a desarrollar planes de acción para introducir el cuidado paliativo y para hacer que los opioides estén disponibles para su uso. HAU también se ha conectado con otras organizaciones que desean ayudar a la región subsahariana en África a desarrollar programas de cuidado paliativos. Estos incluyen el National Hospice and Palliative Care Organization de Estados Unidos (NHPCO), Foundation for Hospices in Sub-Saharan Africa (FHSSA) -Fundación para Hospicios en el África subsahariana -, Medicines Policy and Standards Department at WHO - Departamento de Políticas y Estándares de Medicamentos en la OMS-, Instituto Open Society (OSI) y USAID.

Definir logros

Por medio de una campaña de información dirigida a líderes políticos, funcionarios del Ministerio de Salud, responsables de formular políticas, profesionales de la salud y al público en general, el programa HAU ha facilitado el acceso al uso de morfina por vía oral para pacientes con cáncer y SIDA, obtenida por el Gobierno de Uganda y proporcionada al paciente sin costo. El programa ha logrado influir sobre el gobierno para que acepte e incorpore los cuidados paliativos en el Programa de Apoyo al Sector de Salud como un servicio esencial ofrecido en todas las instituciones de salud del gobierno.

A pesar de los recursos limitados y muchos obstáculos, el HAU ha logrado entrenar enfermeras y directivos clínicos al nivel de profesionales especializados en el cuidado paliativo certificados por el Ministerio de Salud, estos agentes están autorizados a recetar morfina y otros fármacos para el cuidado paliativo, lo que constituye en verdad un logro importante en la región del África subsahariana. La planificación y la puesta en marcha de las tres actividades anteriormente mencionadas se consideran el requisito mínimo recomendado para que otros países en África alivien el sufrimiento de personas que padecen cáncer, VIH/ SIDA y otras enfermedades que reducen la expectativa de vida.

La epidemia de dolor que actualmente afecta a África y que se extiende a otros países del mundo producida por el cáncer y por el VIH/ SIDA se puede tratar con el manejo simple de los cuidados paliativos y la aplicación del esquema terapéutico progresivo de 3 pasos de analgesia de la OMS. Juntamente con la introducción de los cuidados paliativos, la argumentación en favor del tratamiento del dolor, la educación y concienciación pueden desmitificar el miedo a la adicción que se atribuye a la morfina. De este modo se puede mejorar la calidad de vida de los pacientes que sufren estas enfermedades devastadoras.

“El cambio es una ley de la vida: y aquellos que sólo miran hacia el pasado o el presente seguramente perderán el futuro”.

Presidente J.F. Kennedy

Temas de interés actual

Desarrollos en eficacia, seguridad y calidad de productos biológicos.

Los productos médicos biológicos tales como vacunas, hemoderivados, bioterapéuticos, y métodos diagnósticos asociados salvan vidas, disminuyen el sufrimiento y mejoran la salud, pero esto solamente ocurre si los productos y tecnologías son de buena calidad, seguros, eficaces, si están disponibles, y son asequibles y utilizados adecuadamente. En muchos países, no se cumplen todas estas condiciones. Esto se debe a:

- Falta de toma de conciencia de los potenciales beneficios de los resultados médicos y el ahorro económico.
- Falta de voluntad política e inversión pública.
- Presión política y comercial, incluyendo la presión ejercida por las entidades que efectúan donaciones.
- Estrategias de suministro y financiamiento fragmentados.

La OMS está trabajando para promover la producción y el uso de medicamentos biológicos de calidad asegurada en sistemas nacionales de salud. El objetivo del WHO Expert Committee on Biological Standardization (ECBS) - Comité Experto en Estandarización Biológica de la OMS - es establecer normas y estándares internacionales que ayuden a definir productos de calidad asegurada.

Lo más destacado de la reunión ECBS de 2006

- Se estableció un nuevo estándar escrito para las vacunas contra el virus del papiloma humano.

Esta nueva vacuna tiene potencialidad para evitar la morbilidad y mortalidad provocadas por ciertos tipos de cáncer cervical. El nuevo estándar de la OMS allana el camino para la precalificación de la vacuna.

- Se adoptó un nuevo estándar escrito para la vacuna meningocócica conjugada tipo A.

Aunque en un tiempo los aislados del grupo A fueron una causa común de la enfermedad meningocócica en todo el mundo, ahora son ante todo los responsables de epidemias recurrentes en los países del "cinturón de la meningitis" de la región del África subsahariana. En el caso de una epidemia grave, disponer de las pautas de la OMS ayudará a los Estados Miembros en la evaluación y acreditación de las vacunas candidatas que actualmente se encuentran en desarrollo.

- Se estableció un nuevo estándar escrito que define las expectativas reguladoras para la evaluación de la estabilidad de las vacunas.

Este estándar abre un nuevo camino en la regulación de estudios de estabilidad de vacunas. Para promover y obtener experiencia en la evaluación de la estabilidad de la vacuna, se llevarán a cabo una serie de talleres a nivel de cada país.

El ECBS aprobó un nuevo proyecto para desarrollar estrategias de control de la implementación de las normas y estándares de la OMS en los Estados Miembros. Se establecerá un trabajo en red con las autoridades nacionales reguladoras y con las Oficinas Regionales de la OMS para supervisar la implementación de los estándares de medición y escritos de la OMS en los distintos países. Los resultados de este trabajo ayudarán al comité en el desarrollo o modificación de los estándares.

Sustancias biológicas: Estándares internacionales y reactivos de referencia

En su reunión de Octubre de 2006, el Comité Experto sobre la Estandarización Biológica de la OMS agregó las siguientes sustancias al listado precedente. *(Estas sustancias son distribuidas y conservadas por el International Laboratory for Biological Standards, National Institute for Biological Standards and Controls, Potters Bar, Herts., EN6 3QG, Inglaterra.)*

PREPARACIÓN	ACTIVIDAD	ESTADO
Antígenos y sustancias relacionadas		
Vacuna pertussis (célula completa)	40 IU por ampolla	Cuarto Estándar Internacional
Poliomielítica, Sabin, tipo 3	Sin valor asignado	Preparación de de Referencia de Neurovirulencia WHO(SO+2)/III
Vacuna de la viruela	7.3 log 10 unidades/ ml de membrana corioalantoica formadora de pústulas tras su reconstitución en 0.25 ml de agua esterilizada	Segundo Estándar Internacional
Antisueros		
Antisarampionosa (plasma)	3 IU por ampolla de anti-cuerpo neutralizante	Tercer Estándar Internacional
Antipoliomielítica Tipos Serológicos 1, 2 y 3	11, 32 y 3 IU por vial anti-cuerpo neutralizante del virus de polio tipos 1, 2 y 3 respectivamente	Tercer Estándar Internacional
Hemoderivados y sustancias relacionadas		
Alfa -1- antitripsina, plasma	243 nmoles (12.4 mg) de alfa-1-antitripsina activa por ampolla	Primer Estándar Internacional
Factor XIII de coagulación, plasma, humano	0.93 IU/ampolla de Antígeno FXIII	Primer Estándar Internacional
Proteína C, plasma, humano	0.85 IU/ ampolla de actividad funcional de proteína C y 0.84 IU/ ampolla de antígeno de proteína C	Segundo Estándar Internacional
Proteína S, plasma humano	0.83 IU/ampolla de antígeno de proteína S total; 0.81 IU/ampolla de antígeno de proteína S libre de proteína y 0.77 IU/ ampolla de actividad de funcional de proteína S	Segundo Estándar Internacional

PREPARACIÓN	ACTIVIDAD	ESTADO
Citocinas, factores de crecimiento y sustancias endocrinológicas		
Hormona tiroestimulante, humana, recombinante para bioensayo	9.5 IU/ ampolla	Primer Estándar Internacional
Interleucina 17	10.000 U/ ampolla	Reactivo de referencia
Interleucina 18	10.000 U/ ampolla	Reactivo de referencia
Reactivos de diagnóstico		
ADN de Hepatitis B, para pruebas de ensayo de amplificación de ácido nucleico	5 x 10 ⁵ IU/vial	Segundo Estándar Internacional
<i>Plasmodium falciparum</i> , en sangre total para pruebas de ensayo de amplificación de ácido nucleico	5 x 10 ⁸ IU/vial	Primer Estándar Internacional
Pruebas anti virus de Inmunodeficiencia humana	Sin unidades asignadas	Primer Panel de Referencia Internacional
Antígeno anti plaquetario humano 3 ^a para valoraciones de mínima potencia	Sin actividad asignada; sin embargo una dilución de 1 en 8 debe definir la especificación de potencia mínima para detectar anti-HPA-3a	Primer Estándar Internacional

Se aprobaron iniciativas estratégicas para la calidad, seguridad y eficacia de los hemoderivados y para la calidad de los dispositivos de diagnóstico in vitro relativos a éstos durante los siguientes cinco a siete años. Se aprobó un proyecto de la OMS sobre "Sueros animales". Los sueros animales son decisivos para el tratamiento o prevención de un número de enfermedades humanas y animales. Éstas incluyen mordeduras de serpientes y otras mordeduras y picaduras venenosas, rabia, botulismo, tétano, gangrena gaseosa, difteria, intoxicación por digoxina y otras intoxicaciones. El diagnóstico, tratamiento y prevención de los agentes de bioterrorismo también pueden requerir sueros animales específicos.

Se establecieron un total de 16 preparaciones de referencia internacional nuevas o de reemplazo para el control de vacunas, productos bioterapéuticos, hemoderivados y dispositivos de diagnóstico médico in vitro asociados (ver tabla).

Entre ellos, se establecieron materiales de referencia para el control de vacunas pertussis de células completas, para la viruela y polio y para la validación de pruebas de diagnóstico de hepatitis B, *Plasmodium falciparum* y anti VIH. Estos son los calibradores principales contra los que se van a contrastar los estándares de medición nacionales o regionales.

Se publicó una lista de Estándares Internacionales y Reactivos de Referencia de las sustancias biológicas en las WHO Technical Report Series N° 897, 2000 (Anexo 4) -Series de Informes Técnicos de la OMS- y está disponible una versión actualizada en Internet en <http://www.who.int/biologicals>.

Referencia:

Biologicals: <http://www.who.int/Biologicals/en/>

Transparencia en la gestión de Medicamentos

Se calcula el valor del mercado farmacéutico mundial en más de US\$ 500 mil millones, lo que hace al sector farmacéutico muy vulnerable a la corrupción y a las prácticas no éticas. Transparency International calcula que en el sector de la salud, en promedio, del 10 al 25% del gasto público en adquisición se pierde debido a la corrupción. También denuncia que en algunos países hasta los dos tercios de los suministros de medicamentos en hospitales se pierden debido a la corrupción y al fraude. Los recursos que de otro modo podrían ser utilizados para comprar medicamentos o para contratar profesionales de la salud que tanto se necesitan, son malgastados como resultado de la corrupción, lo que reduce la disponibilidad de medicamentos esenciales y puede ser la causa de enfermedades prolongadas e incluso muertes.

Programa de la OMS para la Buena Regulación de medicamentos

En respuesta a la situación actual, y siguiendo los lineamientos de sus Estrategias de Medicamentos (1), la OMS ha iniciado el Programa para la Buena Regulación de Medicamentos. Establecido a fines de 2004, el objetivo general del Programa es frenar la corrupción en la adquisición y regulación de medicamentos a través de la aplicación de procedimientos transparentes y de la promoción de prácticas éticas por parte de los profesionales de la salud y otros agentes involucrados en el manejo de los productos farmacéuticos.

La OMS admite que la corrupción es un problema enorme, complejo y difícil de abordar. El Banco Mundial lo identifica como el principal obstáculo para el desarrollo económico y social. El Programa de la OMS estimula el emprendimiento de diversas acciones contra la corrupción, a través una tarea de difusión acerca de las consecuencias negativas de las prácticas corruptas y de la concienciación de los profesionales de salud pública de los ministerios de salud y de las autoridades nacionales reguladoras de medicamentos.

Una buena regulación tiene particular importancia en el sector farmacéutico debido a sus consecuencias en la salud, el futuro y el bienestar de los pueblos. Las prácticas corruptas pueden tener repercusiones en el sector farmacéutico al menos de tres formas:

Consecuencias sobre la salud

Malgastar los recursos públicos disminuye la capacidad del gobierno para brindar acceso a medicamentos esenciales de buena calidad, en tanto que aumenta el riesgo de existencia de productos médicos no seguros en el mercado debido a la falsificación de los mismos y/o el soborno a funcionarios.

Consecuencias económicas

El gasto farmacéutico en países con bajos recursos puede representar hasta el 50% de los costos totales en salud, lo que significa que las prácticas farmacéuticas corruptas son extremadamente perjudiciales para los presupuestos nacionales de salud y para los consumidores particulares que pagan de sus bolsillos dinero por medicamentos probablemente ineficaces o a los que luego se les fijará un precio más alto.

Consecuencias en la imagen y confiabilidad del gobierno

La incompetencia y falta de transparencia atenta contra la credibilidad de las instituciones públicas y erosiona la confianza de la opinión pública y de las entidades que otorgan donaciones en la capacidad del gobierno para decidir políticas.

Además, el grupo de entidades donantes proporciona subsidios significativos o realiza contribuciones de medicamentos en especie para problemas de salud públicos globales como la alta mortalidad infantil, la

proliferación de enfermedades infecciosas y de enfermedades que no han recibido suficiente atención (por ejemplo, Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria – Fondo Global de Lucha contra el SIDA, Tuberculosis y Malaria, la Fundación Bill & Melinda Gates, PEPFAR). Sin embargo, estos esfuerzos corren el riesgo de malograrse si esta ayuda vital es malversada por la corrupción del sector público. En última instancia, el éxito en la distribución y uso de dichos fondos dependerá de una buena regulación a nivel nacional.

El problema de la corrupción debe ser abordado coordinadamente en dos direcciones para lograr un resultado.

Se requiere una estrategia a largo plazo para atacar la corrupción en el sector farmacéutico. La experiencia acumulada hasta hoy demuestra que para atacar la corrupción toda estrategia necesita abordar el problema en dos direcciones, de forma coordinada:

1. Abordar la corrupción en base a acciones legales y disciplinarias, lo que consiste generalmente en una reforma legislativa por medio de la cual se dicten leyes contra la corrupción, y de la puesta en vigencia de procedimientos que promuevan la transparencia y responsabilidad, ambos con consecuencias punitivas adecuadas en caso de infracción. Este abordaje “verticalista” intenta impedir las prácticas corruptas por medio del temor a las consecuencias legales.

2. Abordar la corrupción desde la perspectiva de los valores, con la intención de elevar la integridad institucional promoviendo los valores morales y los principios éticos. Esta manera de atacar el problema desde las bases busca motivar a los funcionarios para que actúen éticamente.

Ninguna de estas acciones por separado es suficiente para producir un impacto significativo.

Progresos en la implementación del Programa para la Buena Regulación de Medicamentos

El Programa para la Buena Regulación de Medicamentos está diseñado e implementado con un enfoque orientado a modificar las conductas de los agentes. Con las herramientas y políticas propuestas se hacen pruebas piloto y se perfeccionan y ajustan de acuerdo a la experiencia en cada país. El Programa se aplica actualmente en ocho países asiáticos del área Pacífico y en un país Latinoamericano. El programa se implementa por medio de un abordaje en tres etapas.

Fase I: Evaluación de la transparencia y potencial vulnerabilidad a la corrupción a nivel nacional.

Con el objeto de atacar el problema de la corrupción en el sector farmacéutico, es necesario evaluar el nivel de transparencia y la potencial vulnerabilidad a la corrupción de funciones clave en la regulación y adquisición de medicamentos. Tras haber obtenido la autorización del gobierno, investigadores locales independientes evalúan la situación del país utilizando el instrumento de evaluación estandarizado de la OMS (2). Los investigadores nacionales recolectan la información combinando un trabajo de documentación y de entrevistas semi-estructuradas y la evaluación se enfoca en cinco funciones clave del sector farmacéutico, concretamente, el *registro* de los medicamentos, el control de la *promoción* de medicamentos, la *inspección* de establecimientos, la *selección* de los medicamentos esenciales, y la *provisión* de medicamentos.

Fase II: Desarrollo de una infraestructura ética nacional

La evaluación del nivel de transparencia y de la potencial vulnerabilidad a la corrupción no es un fin en sí mismo. Se trata más del comienzo de un proceso dirigido a introducir cambios duraderos que promuevan las prácticas de buena regulación entre

los profesionales de la salud del sector público farmacéutico. Una vez que se ha evaluado la situación nacional y se han identificado los problemas, la OMS sugiere desarrollar, por medio de un proceso de consulta, una infraestructura ética nacional que responda a las necesidades de cada país por separado. La Infraestructura Ética de la OMS para la Buena Regulación en el Sector Público farmacéutico (3) puede servir como referencia para desarrollar la infraestructura ética nacional.

Fase III: Socializar la infraestructura ética nacional

Es muy importante evitar que una infraestructura ética nacional continúe siendo sólo otro documento de políticas de medicamentos desarrollado por unos pocos protagonistas clave a nivel central y que no sea ampliamente aplicado. La socialización es el proceso por el cual un fundamento ético y un código de conducta pueden ser aprendidos, internalizados, aplicados y promovidos por un grupo de protagonistas clave dentro del sector farmacológico de los ministerios de salud, hasta que el proceso esté completamente integrado en la cultura institucional (4)

Reunión del grupo de participantes

Alrededor de 40 participantes que representan a los países involucrados en el Programa sobre la Buena Regulación de Medicamentos, el Banco Mundial, Transparency International, las entidades donantes (DFID, Gobierno de Australia), y el Fondo Global asistieron a una reunión de 2 días, del 30 al 31 de Octubre de 2006.

Promover la transparencia y atacar la corrupción en la regulación y provisión de medicamentos es sin lugar a dudas una prioridad y un componente fundamental de los esfuerzos que se realizan con el fin de aumentar el acceso a los medicamentos esenciales. Los debates ayudaron a aumentar la toma de conciencia sobre las graves consecuencias de la corrupción en el sector farmacéutico y a generar una visión más clara con respecto a las accio-

nes de las distintas partes que se necesitan para promover la buena regulación. Las recomendaciones de esta reunión incluyeron (1) la aprobación de las líneas de acción estratégicas actuales del trabajo de la OMS sobre la Buena Regulación de Medicamentos según se describió anteriormente, y (2) el establecimiento de un grupo internacional de expertos para guiar el trabajo de OMS sobre este importante tema.

Mirando hacia el futuro

El objetivo se encuentra ahora en consolidar los esfuerzos que se están realizando en los países que ya son parte del programa, y en agregar nuevos países, especialmente en regiones como África, el Mediterráneo Oriental, América Latina y Europa. La selección de países y actividades se hará en base a pedidos de los gobiernos en colaboración con las Oficinas Regionales de la OMS.

A nivel internacional, se seguirá utilizando la experiencia adquirida en diversos países para modificar y adaptar las herramientas y documentos de políticas de la OMS para este Programa. También se van dirigir esfuerzos a mantener la dinámica generada por diversos representantes durante la Reunión de Octubre, como así también para reunir recursos adicionales para la expansión y el mayor desarrollo del Programa sobre la Buena Regulación de Medicamentos.

Referencias

1. WHO Medicines Strategy 2004-2007: countries at the core.
2. Measuring transparency to improve good governance in the public pharmaceutical sector. Working document, January 2007, en <http://www.who.int/medicines>
3. WHO ethical infrastructure for good governance in the public pharmaceutical sector. Working document, November 2006.
4. WHO guidelines for socializing the ethical infrastructure. In preparation
5. <http://www.who.int/medicines/areas/policy/goodgovernance/home/en/index.html>

Uso Racional de los Medicamentos

Uso de la concordancia para mejorar la adherencia del paciente

Una escasa adherencia a las terapias a largo plazo compromete seriamente la efectividad del tratamiento, convirtiéndolo en un tema crucial de salud pública tanto desde el punto de vista de una mejor calidad de vida como del aspecto económico de la salud. Aumentar la efectividad de la adherencia puede tener consecuencias significativas en los resultados en salud y las intervenciones que se emprendan podrían proporcionar así un rendimiento positivo de la inversión mediante la prevención primaria y el control de factores de riesgo y la prevención secundaria de condiciones patológicas (1).

Sin embargo, se han realizado estudios que han demostrado que la adhesión del paciente a una medicación a largo plazo puede llegar a ser de tan sólo el 50% y las intervenciones que apuntan a mejorar la adherencia no han demostrado aún ser efectivas. En Suecia se llevó a cabo un proyecto nacional de información de tres años en el ámbito de la atención primaria de salud *. El objetivo fue crear un acuerdo entre los pacientes y prestadores de salud sobre la necesidad de adherencia al tratamiento a través del uso de la concordancia. La concordancia es un enfoque esencialmente diferente al cumplimiento o adherencia: apunta más al proceso de consulta médica que al comportamiento específico del paciente, y tiene el valor subyacente de ser un enfoque basado por partes iguales en la toma de decisiones (2) y en un acuerdo entre el paciente y el profesional de la salud con respecto a la decisión de tomar o no un medicamento, y de cuándo y cómo hacerlo (3).

Al final del proyecto, los grupos objetivo del estudio se habían familiarizado con el mensaje del proyecto y en particular los médicos aceptaron que el índice de adherencia en tratamientos a largo plazo fue bajo. Aunque la totalidad de los prescriptores consideran que la adherencia es una responsabilidad del paciente, también reconocen que sus acciones pueden influenciar en gran medida el mejor comportamiento del paciente.

Cómo influir sobre los profesionales de la salud para obtener mejores resultados

La eficacia de la terapia farmacológica depende en gran medida de la adherencia del paciente a la medicación prescrita. Sin embargo, se ha demostrado [1] que la

adherencia del paciente en tratamientos a largo plazo no promedia a veces más del 50%. La falta de cumplimiento es un problema multifactorial y el cumplimiento parcial de la dosis total prescrita es una grave problema [4]. Aumentando la adherencia se logra a mejorar el tratamiento y a mejores resultados en salud pública [5]. De acuerdo a cálculos realizados en Estados

* Kristin Kringsman, NEPI Foundation, Estocolmo, Pia Bastholm Rahmner, Department of Drug Management and Informatics, Municipalidad de Estocolmo, Rickard Fucks, Inger Nordstrom-Torpenberg. Sune Petterson, and J. Lars Nilsson, NEPI Foundation, Estocolmo. *Influencing Health Professionals for Better Concordance and Adherence. Dirigir la correspondencia al Profesor J.Lars G. Nilsson, e-mail: lars.nilsson@nepi.net*

Unidos [6,7] el costo de la morbilidad y mortalidad relacionada con fármacos es a menudo atribuible a una baja adherencia y, en estas circunstancias, hasta dos tercios los fracasos terapéuticos se consideran evitables [8].

Una revisión Cochrane [5] indica que las actividades para mejorar la adherencia a corto plazo pueden ser relativamente exitosas, mientras que los métodos para mejorar la adherencia a largo plazo no son tan eficaces. Debido a la escasez de soluciones efectivas, se ha propuesto que las actividades para mejorar la adherencia necesitan continuar por tanto tiempo como sea necesaria la medicación [5].

Sin embargo, varios informes [2, 3, 9-12] indican actualmente que la concordancia creada entre pacientes y agentes de salud es una alternativa prometedora a dichas intervenciones. La concordancia se presenta como una nueva relación entre pacientes y médicos, enfermeras y farmacéuticos, es decir, una alianza terapéutica que reconoce la importancia de las creencias que sobre salud tienen tanto pacientes como profesionales, al tiempo que apunta a evitar malentendidos e ideas erróneas.

Las intervenciones para lograr una mejor adherencia han estado generalmente dirigidas al paciente más que al profesional [5]. En el material publicado no se han identificado informes relativos a intervenciones dirigidas a los profesionales de la salud que estén basados en el concepto de la concordancia, aunque en el Reino Unido se ha realizado un proyecto aún no publicado (3).

El proyecto

El proyecto de influir sobre los profesionales de la salud para obtener una mejor concordancia y adherencia fue realizado con el fin de:

1. Aumentar la toma de conciencia de médicos, enfermeras y farmacéuticos sobre las razones que provocan una baja adherencia de los pacientes con medicación a largo plazo, y

2. Demostrar cómo la concordancia puede llevar a mejorar la adherencia.

Un grupo núcleo de tres médicos, tres enfermeras y tres farmacéuticos elaboró un resumen del proyecto, que se publicó en 2001 [13]. Para facilitar la creación de la concordancia se identificaron los tres objetivos siguientes:

- Ver al paciente como un participante del proceso: cada paciente debe compartir la responsabilidad y participar activamente en el régimen del tratamiento.
- Al indicar un tratamiento con fármacos o realizar el control del mismo es necesario identificar la experiencia del paciente y su actitud hacia la enfermedad y el tratamiento, y estar seguro de que el paciente entiende cómo y por qué se deben utilizar los medicamentos recetados.
- Considerar que cada profesión de la salud (médicos, enfermeras y farmacéuticos) forma parte de un mismo equipo: desarrollar un entendimiento mutuo de las funciones de cada uno, y colaborar y utilizar las competencias de cada profesión con la finalidad de mejorar la participación activa del paciente en el tratamiento.

Se afirma que cuando se aplican estos tres objetivos en cada visita del paciente se puede lograr una mejor adherencia. [2, 3, 9-12].

El grupo objetivo del estudio comprendía casi 30.000 personas. Aproximadamente 8000 médicos de medicina general y medicina interna representaban un grupo importante de prescriptores y expedían el 60-70% de todas las recetas a pacientes ambulatorios en Suecia. Además, completaban el grupo casi 20.000 enfermeras, entre las del distrito, las que trabajan con pacientes ambulatorios y las enfermeras de clínicas de salud; y 100 farmacéuticos que se especializaban en proporcionar información.

La importancia de la comunicación

Un médico, una enfermera y un farmacéutico (el Grupo ABLA) fueron contratados a tiempo completo para el proyecto de tres años de duración, de 2003 a 2005. El proyecto comprendía también de un comité directivo con miembros de las administraciones nacionales de salud y farmacia y de asociaciones profesionales de médicos, enfermeras y farmacéuticos. El objetivo era difundir, clarificar y discutir el “mensaje ABLA”; es decir, que la adherencia a la medicación a largo plazo es baja pero que se puede lograr una mejor adherencia a través de la concordancia.

El Grupo ABLA utilizó todos los canales de comunicación disponibles para llamar la atención, incluidos los medios de comunicación de noticias y los medios de expresión de los profesionales de la salud. Los miembros del Grupo ABLA fueron entrevistados varias veces en televisión y radio y en diarios y revistas. Se creó un sitio Web para proporcionar información (<http://www.abla.se>). Se produjeron también dos películas, un video corto (4 minutos) para pacientes y un video educativo más extenso (20 minutos) para personal de salud. El video corto se mostró en su totalidad en las áreas de clientes de las farmacias suecas.

También se imprimió material escrito, incluyendo un folleto que presentaba pruebas científicas para apoyar las acciones, y un libro de texto sobre la concordancia y adherencia destinado a ser utilizado en docencia y educación continuada [14]. Se hicieron diversas conferencias, seminarios y debates con el público y se organizaron conferencias nacionales e internacionales para profesionales de la salud. Se llevaron a cabo reuniones en las facultades de medicina, enfermería y farmacia para presentar la concordancia y la adherencia como parte del plan de estudios.

En Suecia, las municipalidades del gobierno regional son responsables de la administración de la salud. Los comités de fár-

macos y productos terapéuticos [15] en cada una de las 21 municipalidades dieron su apoyo al proyecto y desarrollaron previamente estudios locales para identificar los problemas de adherencia.

Los progresos del primer año

Después de un año de funcionamiento, se midió la difusión de la información del proyecto basándose en:

- El número de participantes en las conferencias y seminarios organizados por el Grupo ABLA;
- El número de destinatarios del material impreso; y
- El número estimado de oyentes en entrevistas en televisión y radio.

Esto proporcionó una estimación del alcance del mensaje de ABLA que había llegado a la gente o con el cual el público se había familiarizado.

En el estudio se evaluó la adherencia del paciente a reponer un medicamento recetado en base al análisis de las prescripciones repetidas [16]. Dicha información no estaba disponible antes del proyecto, por lo que el estudio fue importante para determinar si el proyecto había afectado la adherencia del paciente a la prescripción repetida. La información sobre las prescripciones se recolectó, entre marzo de 2003 y octubre de 2005, en farmacias seleccionadas de forma aleatoria. Se definió adherencia satisfactoria a la dispensación para la reposición de un mismo medicamento que cubría del 80 al 120% del tiempo de tratamiento prescrito. Una divergencia entre el tiempo que cubría la medicación dispensada y el tiempo de tratamiento prescrito por debajo del 20% indicaría una falta de suministro y pausas en el tratamiento; y una divergencia de más del 20% reflejaría exceso de suministro o almacenamiento de fármacos [16]. (Véase Tabla 1 en la página 33).

Antes de la finalización del proyecto, se distribuyó un cuestionario que contenía

cinco preguntas referentes al uso de fármacos y a la adherencia al tratamiento entre 1000 médicos de medicina general de 183 centros de salud de la municipalidad de Estocolmo, que tiene una población de alrededor de 1.9 millones, lo que representa el 21% de la población sueca. (Véase Tabla 2 en pág. 34).

Al finalizar el primer año del proyecto, el mensaje había llegado a 5600 médicos (70% del grupo objetivo del proyecto), a 12.400 enfermeras (62%) y a más de 1000 farmacéuticos (100%). Se concluyó que el mensaje de ABLA había alcanzado con éxito a casi todos los grupos a los que estaba dirigido.

Se observó que a algunos médicos les resultaba difícil aceptar que hasta 50% de sus pacientes no habían adherido a los regímenes de medicación a largo plazo. Algunos médicos a menudo sostenían que el bajo nivel de adherencia no ocurría entre sus pacientes. Sin embargo, el nivel de escepticismo no fue formalmente medido. Por otro lado, las enfermeras y farmacéuticos no parecían dudar de los bajos niveles de adherencia.

El Grupo ABLA mantuvo reuniones con comités farmacoterapéuticos suecos con el fin de alentar la implementación de proyectos locales para evaluar y solucionar problemas locales de adherencia. Sin embargo, al finalizar el Proyecto ABLA la propuesta había sido aceptada solamente por algunos comités.

Al comienzo y al final del proyecto se midió la adherencia a la reposición de toda clase de medicamentos recetados utilizados en tratamientos a largo plazo (Tabla 1). En marzo de 2003, 19 farmacias de distintas regiones de Suecia seleccionadas aleatoriamente reunieron 6634 copias de recetas para la reposición de un mismo medicamento y en noviembre de 2005, 15 de estas farmacias reunieron 5281 copias. Se determinó la adherencia según se describe en la Tabla 1 [16]. Los niveles de adherencia satisfactoria a reponer medicamentos recetados, de bajo suministro y de exceso de suministro fueron muy similares entre los diferentes grupos. Sucedió lo mismo con los niveles de adherencia a determinados grupos de fármacos en particular.

Tabla 1. Adherencia a la reposición de medicamentos recetados durante el proyecto

	Marzo 2003		Octubre 2005	
	Hombres %	Mujeres %	Hombres %	Mujeres %
Bajo suministro	26	25	25	28
Adherencia satisfactoria a reponer medicamentos	56	56	56	55
Exceso de suministro	18	19	20	17

Se registró un tasa de 42% de respuestas en el cuestionario distribuido entre 1000 médicos de medicina general en Estocolmo (Tabla 2). En conclusión, los médicos generalistas reconocieron que su comportamiento determina la adherencia del paciente; sin embargo, también consideran que la adherencia es responsabilidad de los mismos pacientes.

Discusión

Los estudios publicados anteriormente al

Proyecto ABLA identificaron la no adherencia a la medicación a largo plazo como uno de los problemas más importantes en la terapia farmacológica [13] y en un informe reciente de la OMS [1] se hace una revisión de las evidencias para emprender acciones. Se sostiene además [2,3,9-13] que la toma de decisiones compartida en el proceso de consulta, es decir, la concordancia, aumenta la adhesión.

Como el Proyecto ABLA no fue diseñado o financiado primariamente como un proyecto de investigación, algunos de los objeti-

Tabla 2. Encuesta de opiniones de médicos generalistas: adherencia y uso de medicamentos

Preguntas de la encuesta	% de médicos total o parcialmente de acuerdo
1. Una vez que he recetado un medicamento, es responsabilidad del paciente usarlo correctamente.	85
2. Es mi comportamiento en relación al paciente lo que determina si el paciente usará el medicamento de la manera en que se prescribió.	91
3. Los medicamentos son mi herramienta más importante en el tratamiento de los pacientes.	36
4. Es fácil averiguar si mis pacientes han adherido al tratamiento.	15
5. Cuento con las herramientas que necesito para hacer el seguimiento del uso de medicamentos por parte del paciente.	19

vos fueron difíciles de medir. Durante el trabajo preparatorio médicos, enfermeras y farmacéuticos también pedían con frecuencia consejo sobre cómo establecer la concordancia, señalando que el concepto no siempre resultaba fácil de comprender [9].

A los fines de hacer más tangible el concepto, los tres objetivos especificados incorporan ideas de concordancia, a saber:

- *Considerar al paciente como a un participante activo del proceso –cada paciente debería compartir responsabilidades y participar activamente en el régimen de tratamiento.*

Como el paciente es quien finalmente decide si tomar o no la medicación recetada, el profesional de la salud tiene que tener en cuenta la opinión del paciente cuando evalúa si los medicamentos van a ser correctamente utilizados. Si se logra este objetivo en cada consulta médica, se crean un compromiso positivo y una responsabilidad compartida para el tratamiento. El paciente se transforma en un participante activo y comparte la responsabilidad del régimen de tratamiento propuesto durante la consulta.

- *Durante la prescripción o el control del tratamiento, intente conocer la experiencia y actitud del paciente hacia la enfermedad y su tratamiento y asegúrese de que el paciente entiende cómo y por qué deben utilizarse los medicamentos recetados.*

Si no hay una comunicación mutua durante la consulta y/ o si los pacientes no saben por qué se le han recetado los medicamentos, entonces no hay concordancia y probablemente disminuya la adhesión. Sin embargo, si se logra este objetivo en cada encuentro con el paciente, la experiencia y el conocimiento del profesional de la salud se suma a la experiencia y conocimiento del paciente logrando de este modo la concordancia.

- *Considere a cada profesional de la salud (médicos, enfermeras y farmacéuticos)*

como un socio –desarrolle un entendimiento mutuo de las funciones de cada uno, colabore y utilice la capacidad de cada uno para mejorar la participación activa del paciente en el tratamiento.

Ningún grupo profesional tiene todas las respuestas y soluciones a los problemas de los pacientes. Con frecuencia el paciente obra de mensajero entre los diferentes miembros de las profesiones de la salud con todos los malos entendidos que esto puede originar. Por lo tanto, un alto grado de colaboración entre las profesiones resulta en un beneficio para todos.

Las estimaciones basadas en la adherencia a la reposición del mismo medicamento en base a registros de prescripciones se consideran la medida más confiable de adherencia en grandes grupos de pacientes [17, 18]. Debido a que en la bibliografía no se menciona ningún proyecto similar no se pudo realizar una comparación de resultados. Los niveles de adhesión a la reposición de medicamentos prescritos fueron constantes durante todo el estudio, lo que puede indicar que un lapso de 3 años es demasiado corto para lograr un cambio en el comportamiento de los profesionales de la salud. Sin embargo, la medida fue importante para ilustrar la necesidad de un trabajo continuado entre los trabajadores de la salud.

Conclusiones

La introducción del concepto de concordancia en la atención primaria de Suecia resultó ser más lenta de lo esperado. Al final del proyecto que llevó 3 años, los médicos reconocieron que la adherencia es baja pero aún la consideran una responsabilidad del paciente. Sin embargo, los profesionales aceptaron que la forma de actuar del médico representaba una influencia importante para la formación de adherencia en el paciente.

Referencias

1. World Health Organization. *Adherence to*

long-term therapies. Evidence for action. Geneva, 2003

2. Weiss M, Britten N. What is concordance? *Pharm J* 2003;**271**:4933.
3. Marinker M, Shaw J. Not to be taken as directed. *BMJ* 2003;**326**:348-9
4. Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med* **150**;1990:841-845
5. Haynes RB, Yao X, Degani A, Kriplani S, Garg A, McDonald HP. *Interventions for enhancing medication adherence.* The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4 Art. N°:CD000011.pub2.DOI:10.1002/14651858.CD000011.pub2.
6. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Arch Intern Med* 1995;**155**:1949-1956
7. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: Updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc.* 2001;**41**:192-199
8. Redman BK. The ethics of leadership in pharmacy. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 1995; 2099-2104.
9. Bond C. Concordance-is it a synonym for compliance or a paradigm shift? *Pharm J.* 2003;**271**:496-7.
10. Coulter A. Paternalism or partnership?. *BMJ* 1999;**319**:719-2011.
11. Arnetz JE, Almin I, Bergström K, Franzen Y,

- Nilsson H. Active patient involvement in the establishment of physical therapy goals: Effects on treatment outcome and quality of care. *Adv Physiotherap* 2003;**00**:1-20.
12. Michie S, Miles J, Weinman J. Patient centredness in chronic illness: what is it and does it matter? *Pat Educ Council* 2003;**51**:197-206
13. Less disease and better health by improved adherence. The role of the professions. Report, Landstingsförbundet, Stockholm 2001 (en sueco)
14. Enligt ordination. Ihre T (ed). Studentlitteratur, Lund, Sweden 2005. (en sueco)
15. Sjöqvist F, Bergman U, Dahl M-L, Gustafsson LL, Hensjö L-O. Drug and therapeutics committees: a Swedish experience. *WHO Drug Inform.* 2002;**16**:207-242
16. Andersson K, Melander A, Svensson C, Lind O, Nilsson JLG. Repeat prescriptions – refill adherence in relation to patient and prescriber characteristics, reimbursement level and type of medication. *Eur J Public Health* 2005;**15**:621-626
17. Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity and applications. *J Clin Epidemiol* 1997; **50**:105-116.
18. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002; **288**(4): 462-467

Clasificación ATC/ DDD

(Anatómico Terapéutico Química / Dosis Diarias Definidas)

Clasificación ATC/DDD (provisoria)

Las siguientes clasificaciones anatómico terapéutico químicas (ATC) y dosis diarias definidas (DDD) fueron acordadas por el WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology -Grupo Internacional de Trabajo para la Metodología de Estadísticas de Medicamentos de la OMS- el 30-31 de octubre de 2006. Comentarios u objeciones a estas decisiones deben ser enviados al WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology -Centro de Colaboración para la Metodología de Estadísticas de Medicamentos de la OMS- a whocc@fhi.no. Los nuevos códigos ATC y DDDs se considerarán finales y se incluirán en la publicación del índice ATC de enero de 2008. La inclusión de una sustancia en los listados no implica ninguna recomendación para su uso en medicina o farmacia. Se puede contactar por e-mail al WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology a: whocc@fhi.no.

Nivel ATC	INN/Denominación común*	Código ATC
-----------	-------------------------	------------

Nuevos códigos de niveles ATC (además de 5° nivel):

Agentes para la degeneración macular relacionada con la edad		S01L ¹
Inhibidores de Calcineurina		L04AD
Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)		A10BH
Inhibidores de receptores de Interleucina		L04AC
Relajantes musculares		C05AE
Otros medicamentos anti-obesidad		A08AX
Otros estrógenos		G03CX
Inhibidores del factor de necrosis tumoral alpha (TNF- α)		L04AB

¹ Para la clasificación completa de S01L, ver Resumen de las principales modificaciones ATC

² Para la clasificación completa de J05AR, ver Resumen de las principales modificaciones ATC

Nuevos códigos ATC de 5° nivel:

Adapalene, combinaciones	D10AD53
Amifampridina	N07XX05
Certolizumab pegol	L04AB05
Dabigatran Etxilato	B01AE07
Eculizumab	L04AA25
Fesoterodina	G04BD11
Fluticasona Furoato	R01AD12
Glimepirida y pioglitazona	A10BD06
Hemoglobina glutamer(bovina)	B05AA10
<i>Haemophilus influenzae</i> B, combinaciones con meningococo C, conjugado	J07AG53
Ixabepilona	L01DC04
Lapatinib	L01XE07

*N de T.: INN, International Nonproprietary Name o Denominación Común Internacional (DCI).

Nivel ATC	INN/ Denominación común	Código ATC
Nuevos códigos ATC de 5º nivel (continuación):		
	Mecasermin rinfabato	H01AC05
	Metformina y pioglitazona	A10BD05
	Metformina y sitagliptin	A10BD07
	Mifamurtida	L03AX15
	Misoprostol	G02AD06
	Nepafenac	S01BC10
	Nilotinib	L01XE08
	Oblimersen	L01XX36
	Pegzerepoetin alfa	B03XA03
	Ramelteon	N05CM19
	Retapamulin	D06AX13
	Rimonabant	A08AX01
	Rotavirus, pentavalente, vivo, reordenado	J07BH02
	Sitagliptin	A10BH01
	Sitaxentan	C02KX03
	Telavancina	J01XA03
	Vapreotide	H01CB04
	Vildagliptina	A10BH0
	Xenon	N01AX15

INN/ Nombre común	ATC anterior	Nuevo ATC
Cambios de código ATC: (los cambios no se implementarán antes de enero de 2008)		
Adalimumab	L04AA17	L04AB04
Afelimomab	L04AA16	L04AB03
Anakinra	L04AA14	L04AC03
Basiliximab	L04AA09	L04AC02
Ciclosporin	L04AA01	L04AD01
Daclizumab	L04AA08	L04AC01
Etanercept	L04AA11	L04AB01
Gliceril trinitrato	D03AX07	C05AE01
Infliximab	L04AA12	L04AB02
Dinitrato de Isosorbide	D03AX08	C05AE02
Tacrolimus	L04AA05	L04AD02
Tetrabenazina	N05AK01	N07XX06
Tibolona	G03DC05	G03CX01

Anterior	Nuevo	Código ATC
Cambios de nombre ATC		
Antihemorroidales de uso local	Agentes para tratamiento de hemorroidesy fisuras anales de uso local	C05A
Citocinas e inmunomoduladores	Inmunoestimulantes	L03A
Delapril y bloqueadores de los canales del calcio	Delapril y manidipina	C09BB12
Enalapril y bloqueadores de los canales del calcio	Enalapril y lercanidipina	C09BB02

Anterior	Nuevo	Código ATC
----------	-------	------------

Cambios de nombre ATC (Continuación):

Agentes Inmunosupresores	Inmunosupresores	L04
Agentes Inmunosupresores	Inmunosupresores	L04A
Triglicéridos Omega-3	Triglicéridos Omega-3- incl. otros ésteres y ácidos	C10AX06
Otros antihemorroidales de uso local	Otros agentes para tratamiento de hemorroides y fisuras anales de uso local	C05AX
Otras citocinas e inmunomoduladores	Otros inmunoestimulantes	L03AX
Otros agentes inmunosupresores	Otros inmunosupresores	L04AX
Ramipril y bloqueadores de los canales del calcio	Ramipril y felodipina	C09BB05
Agentes Inmunosupresores selectivos	Inmunosupresores selectivos	L04AA

Nuevas DDDs:

INN/ Denominación común	DDD	UNIDAD	Vía de Adm.	Código ATC
Abatacept	27	mg	P	L04AA24
Alglucosidasa alfa	0.1	g	P	A16AB07
Ácido Carglúmico	0.2	g	O	A16AA05
Insulina (humana)	15	mg	Inhalat.	A10AF01
Lenalidomida	10	mg	O	L04AX04
Hormona Paratiroidea	0.1	mg	P	H05AA03
Ranolazina	1.5	g	O	C01EB18
Rimonabant	20	mg	O	A08AX01
Rotigotina	6	mg	TD (parche)	N04BC09
Tigeciclina	0.1	g	P	J01AA12
Vareniclina	2	mg	O	N07BA03

Clasificación ATC/DDD

(Anatómico Terapéutico Química / Dosis Diarias Definidas)

Clasificación ATC/DDD (Final)

Las siguientes clasificaciones anatómico terapéutico químicas (ATC) y dosis diarias definidas (DDD) fueron acordadas por el WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology en marzo de 2006. Se encuentran vigentes a partir del 1 de octubre de 2006 y serán incluidas en la publicación del índice ATC de enero de 2007. La inclusión de una sustancia en las listas no implica ninguna recomendación para su uso en medicina o farmacia. Se puede contactar por e-mail al WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology a: whocc@fhi.no.

Nivel ATC	INN/ Nombre común	Código ATC
-----------	-------------------	------------

Nuevos códigos de niveles ATC (además del 5º nivel):

Agentes para alteraciones vasculares oculares	S01L
Antagonistas de la angiotensina II y bloqueadores de los canales del calcio	C09DB
Antivirales para tratamiento de infecciones IVH, combinaciones	J05AR
Insulinas y análogos, para inhalación	A10AF
Agentes para antineovascularización	S01LA
Vacunas para Virus del papiloma	J07BM

Nuevos códigos ATC de 5º nivel:

Abatacept	L04AA24
Aliskiren	C09XA02
Ambrisentan	C02KX02
Dasatinib	L01XE06
Deferasirox	V03AC03
Desvenlafaxina	N06AX23
Emtricitabina, tenofovir disoproxil y efavirenz	J05AR06
Acetónido de Fluocinolona	S01BA15
Gadofosveset	V08CA11
Garenoxacin	J01MA19
Insulina (humana)	A10AF01
Aire para uso médico	V03AN05
Nelarabina	L01BB07
Oxido Nitroso, combinaciones	N01AX63
Panitumumab	L01XC08
Virus del papiloma humano (tipos 6, 11, 16, 18)	J07BM01

Nivel ATC	INN/ Nombre común	Código ATC
-----------	-------------------	------------

Nuevos códigos ATC de 5º nivel (continuación):

Virus del papiloma humano (tipos 16, 18)	J07BM02
Ranibizumab	S01LA04
Sapropterina	A16AX07
Telbivudina	J05AF11
Valsartan y amlodipina	C09DB01
Vareniclina	N07BA03
Zidovudina, lamivudina y nevirapina	J05AR05
Zoster, vivo atenuado	J07BK02

INN/ Denominación común	ATC Anterior	ATC Nuevo
-------------------------	--------------	-----------

Cambios de código ATC:

Anecortave	S01XA16	S01LA02
Lamivudina y abacavir	J05AF30 ¹⁾	J05AR02
Pegaptanib	S01XA17	S01LA03
Tenofovir disoproxil y emtricitabina	J05AF30 ¹⁾	J05AR03
Verteporfin	L01XD02	S01LA01
Zidovudina y lamivudina	J05AF30 ¹⁾	J05AR01
Zidovudina, lamivudina y abacavir	J05AF30 ¹⁾	J05AR04

¹⁾ J05AF30: nombre de nivel ATC: *Combinaciones*

Anterior	Nuevo	Código ATC
----------	-------	------------

Cambios de nombre ATC:

Insulinas y análogos, acción rápida	Insulinas y análogos inyectables, acción rápida	A10AB
Insulinas y análogos, acción intermedia	Insulinas y análogos inyectables, acción intermedia	A10AC
Insulinas y análogos, acción intermedia combinada con acción rápida	Insulinas y análogos inyectables, acción intermedia combinada con acción rápida	A10AD
Insulinas y análogos, acción prolongada	Insulinas y análogos inyectables, acción prolongada	A10AE

Nuevos DDDs:

INN/ Denominación común	DDD	Unidad	Vía de Adm.	Código ATC
Cefditoren	0.4	g	O	J01DD16
Entecavir	0.5	mg	O	J05AF10
Erdosteína	0.6	g	O	R05CB15
Estradiol	7.5	mcg	V ¹⁾	G03CA03
Ácido Hidroxibutírico	7.5	g	O	N07XX04
Ibuprofeno	30	mg	P	C01EB16
Ivabradina	10	mg	O	C01EB17
Natalizumab	10	mg	P	L04AA23
Posaconazol	0.8	g	O	J02AC04
Tipranavir	1	g	O	J05AE09

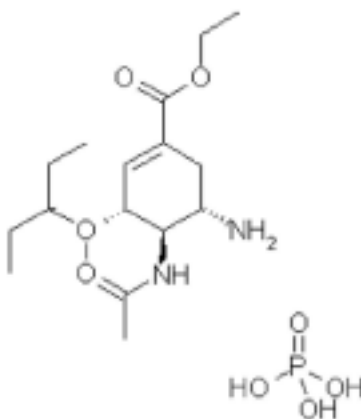
¹⁾ Anillo vaginal (se refiere a la cantidad suministrada per 24 horas)

International Pharmacopoeia

Farmacopea Internacional

Propuesta preliminar para The International Pharmacopoeia (Diciembre de 2002)

Fosfato de oseltamivir



$C_{16}H_{28}N_2O_4 \cdot H_3PO_4$

Masa molecular relativa. 410.4

Nombre Químico. (3R,4R,5S)-4-Acetilamino-5-amino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexano-1-ácido carboxílico, etil éster, fosfato (1:1)

Descripción. Polvo blanco a blanquecino.

Solubilidad. Completamente soluble en agua.

Categoría. Antiviral.

Almacenamiento. El fosfato de oseltamivir debe conservarse en un recipiente bien cerrado

REQUISITOS

Definición: el fosfato de oseltamivir debe contener no menos de 98.0 % y no más de 101.5 % de $C_{16}H_{28}N_2O_4 \cdot H_3PO_4$, calculado con referencia a la sustancia anhidra.

Fabricación: el método de producción está validado para asegurar que la sustancia sea el (3R, 4R, 5S) enantiómero y que menos de 100 ppm de la impureza etil (2R, 3R, 4R, 5S)-2-azido-4acetilamino-5 amino-3-(1-etilpropoxi)-ciclohexano-1-carboxilato se encuentre presente, cuando un método adecuado como por ejemplo la cromatografía líquida combinada con espectrometría de masas (LC-MS) lo determine. Donde sea necesario, el método de produc-

ción también está validado para demostrar que el óxido tributil de fosfina no es detectable en el producto final cuando se examina por medio de un método adecuado como por ejemplo la cromatografía gaseosa (GC).

Prueba de identidad

A. Llevar a cabo el examen como se describe debajo en 1.7. Espectrofotometría en la región infrarroja. El espectro de absorción infrarrojo se encuentra en concordancia con el espectro obtenido del fosfato de oseltamivir RS o con el espectro de referencia (*reference spectrum*) del fosfato de oseltamivir

B. Determinar la rotación óptica específica (como se describe en método 1.4) utilizando una solución de 10 mg/ml y calcular con referencia a la sustancia anhidra; $[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = -30.7 \text{ a } -32.6^\circ$.

[Nota de Secretaría: de ser posible, se pretenden incluir pruebas adicionales de identificación alternativa. Sin embargo, se observa que oseltamivir no presenta un espectro UV adecuado. La posibilidad de una prueba de cromatografía en placa fina se encuentra bajo investigación.]

Metales pesados. Utilizar 1.0 g para la preparación de la solución para la prueba según se describe en 2.2.3 Prueba límite para metales pesados, Procedimiento 1 y determinar el contenido del metal pesado de acuerdo al Método A; no más de 10 µg/g.

Ceniza sulfatada (como se describe en método 2.3). No más de 2.0 mg/g.

Agua. Determinar según se describe en 2.8 Determinación de agua por el método de Karl Fischer, Método A. Utilizar 1.0 g de la sustancia de prueba. El contenido de agua no debe ser superior a 5 mg/g.

Sustancias relacionadas. Llevar a cabo el ensayo según se describe en 1.14.4 Cromatografía líquida de alta resolución (High Performance Liquid Chromatography, HPLC), utilizando las mismas condiciones descritas en Ensayo, usando soluciones (1) (3) y (4).

Inyectar separadamente 15 µl de solución (1) (3) y (4) y 15 µl del solvente de disolución en el sistema cromatográfico. Examinar el cromatograma blanco para observar picos extraños e ignorar los picos correspondientes observados en el cromatograma obtenido con la solución (1).

Utilice el cromatograma obtenido con la solución (4) para identificar los picos debidos a las impurezas A, B, C, D, E y F. Los picos de las impurezas son eluidos en los siguientes tiempos relativos de retención en relación al fosfato de oseltamivir (tiempo de retención aproximadamente 19 minutos): la impureza A aproximadamente 0.16, la impureza B aproximadamente 0.17, la impureza C aproximadamente 0.51, la impureza D aproximadamente 0.55, la impureza E aproximadamente 0.59, la impureza F aproximadamente 1.5. La prueba no se considera válida a menos que la resolución entre picos debido a las impurezas A y B y la resolución entre picos debido a las impurezas C, D y E sea por lo menos 1.0.

En el cromatograma obtenido con la solución (1) el área de cualquier pico correspondiente a la impureza B cuando es multiplicado por un factor de corrección de 1.4, no debe ser mayor que 3 veces el área del pico en el cromatograma obtenido con la solución (3) (0.3 %). El área de cualquier pico correspondiente a la impureza C cuando es multiplicado por un factor de corrección de 2.7, no debe ser mayor que 3 veces el área del pico en el cromatograma obtenido con la solución (3) (0.1 %). El área de cualquier otro pico además del principal no debe ser

mayor que el área del pico en el cromatograma obtenido con la solución (3) (0.1 %). La suma de las áreas de todos los picos además del principal no debe ser mayor que 7 veces el área del pico obtenido con la solución (3) (0.7 %). No prestar atención a cualquier pico con un área menor que 0.5 veces el área del pico principal obtenido con la solución (3) (0.05 %).

Ensayo

[Nota de Secretaría: se incluirá una titulación potenciométrica como ensayo alternativo a HPLC si un método adecuado se encuentra disponible]

Realizar la prueba según se describe en 1.14.4 cromatografía líquida de alta resolución utilizando una columna de acero inoxidable (25 cm x 4.6 mm) empacada con gel de sílice octilsilil para cromatografía (5 mm).

La fase móvil consiste en una mezcla de 620 ml de 0.05 M de fosfato de potasio dihidrogenado (ajustada a pH 6 con hidróxido de potasio (~ 110g/l TS), 245 ml metanol R y 135 ml acetonitrilo R.

Operar con un nivel de flujo de 1.2 ml por minuto y la temperatura del horno de la columna a 50° C. Utilizar un detector ultravioleta a una longitud de onda de aproximadamente 207 nm.

Preparar las siguientes soluciones en el solvente de disolución mezclando 620 ml de agua R, 245 ml de metanol R y 135 ml de acetonitrilo R.

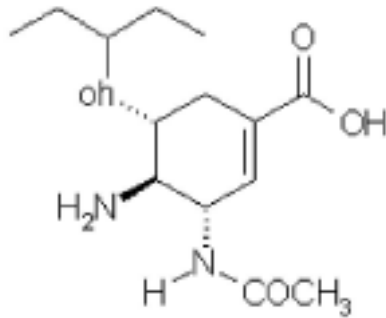
Para la solución (1) disolver 50 mg de la sustancia de prueba en el solvente y llevar a 50.0 ml con el mismo solvente. Para la solución (2) disolver 50 mg de fosfato de oseltamivir RS en el solvente y llevar a 50 ml con el mismo solvente. Para la solución (3) diluir 1.0 ml de la solución (1) a 100 ml con el solvente y luego llevar 1.0 ml de esta solución a 10 ml con el mismo solvente. Para la solución (4) disolver 5 mg de fosfato de oseltamivir para la adecuación al sistema RS (conteniendo fosfato de oseltamivir y las impurezas A a F) en el solvente de disolución y llevar a 5 ml con el mismo solvente.

[Nota de Secretaría: El método para identificar los picos de impurezas se encuentra sujeto a confirmación.]

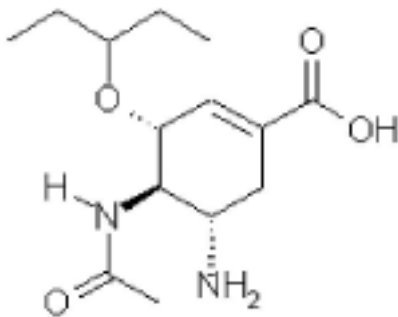
Inyectar separadamente 15 µl de solución (1) (2) y (4) y 15 µl del solvente de disolución en el sistema cromatográfico. Examinar el cromatograma blanco para observar picos extraños e ignorar los picos correspondientes observados en el cromatograma obtenido con la solución (1) y (2). El ensayo no se considerará válido a menos que, en el cromatograma obtenido con la solución (4), la resolución entre los picos debido a las impurezas A y B y la resolución entre picos debido a las impurezas C, D y E sea por lo menos 1.0.

Medir las áreas de las respuestas de los picos en los cromatogramas obtenidos con las soluciones (1) y (2). Calcular el porcentaje de fosfato de oseltamivir, $C_{16}H_{28}N_2O_4 \cdot H_3PO_4$.

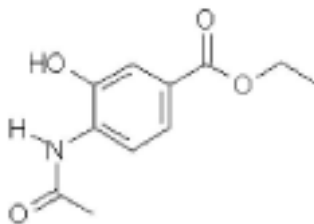
Impurezas



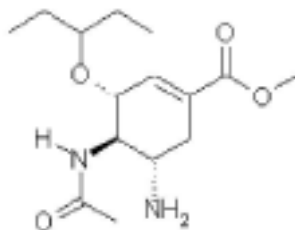
A. Ro 0640951 (N5- ácido acetilcarboxílico)



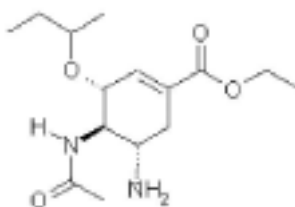
B. Ro 0640802 (Ácido Carboxílico)



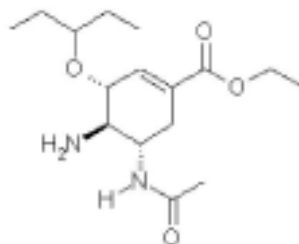
C. Ro 0646661



D. Ro 0641634 (Metil éster)



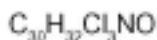
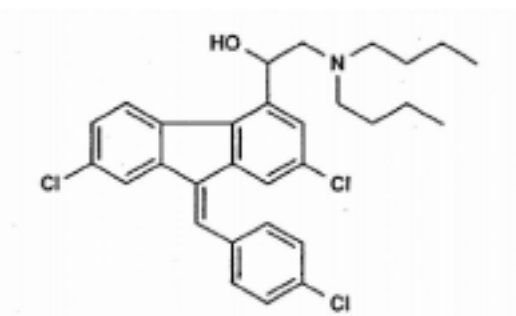
E. Ro 0647943 (derivado Isobutil éter)



F. Ro 0640952 (derivado N-5 acetil)

Propuesta preliminar para The International Pharmacopoeia (Octubre de 2006)

Lumefantrinum Lumefantrina



Masa molecular relativa. 528.9

Nombre Químico. 2-Dibutilamino-1-[2,7-dicloro-9-(4-clorobencilideno)-9H-fluoren-4-il]-etanol (racemato); CAS Insc. N° 82186-77-4

[Nota de Secretaría: El nombre y la estructura deben ser verificadas.]

Otro nombre. Benflumetol.

Descripción. Polvo amarillo cristalino.

Solubilidad. Prácticamente insoluble en agua; totalmente soluble en dimetilformamida R y acetato de etilo R; soluble en diclorometano R; ligeramente soluble en etanol R y metanol R.

Categoría. Antipalúdico.

Almacenamiento. La lumefantrina debe mantenerse en un recipiente bien cerrado.

Información adicional: La lumefantrina funde en un rango de temperatura de 128° a 132° C.

REQUISITOS

Definición: La lumefantrina debe contener no menos de 98.5 % y no más de 101.0 % de C₃₀ H₃₂ Cl₃ NO, calculado con referencia a la sustancia anhidra.

Prueba de identidad

Pueden realizarse pruebas A y B o prueba C.

A. Realizar prueba A.1. o prueba A.2. si la detección de UV no se encuentra disponible.

A.1. Realizar la prueba como se describe en 1.14.1 Cromatografía en placa fina, utilizando gel de sílice R6 como sustancia de revestimiento y una mezcla de 40 volúmenes de petróleo liviano R1, 10 volúmenes de acetato de etilo R y 5 volúmenes de ácido acético glacial R como fase móvil. Aplicar separadamente a la placa 10 μ l de cada una de las 2 soluciones en acetato de etilo R que contengan (A) 5 mg. de la sustancia de prueba por ml y (B) 5 mg de Lumefantrina RS por ml. Después de quitar la placa de la cámara cromatográfica, deje que se seque completamente al aire o en una corriente de aire fresco. Examine el cromatograma a la luz ultravioleta (254 nm).

La franja principal obtenida con la solución A corresponde en posición, apariencia e intensidad a la obtenida con la solución B.

A.2. Realizar la prueba como se describe en 1.14.1 Cromatografía en capa fina, utilizando gel de sílice R5 como sustancia de revestimiento y una mezcla de 40 volúmenes de petróleo liviano R1, 10 volúmenes de acetato de etilo R y 5 volúmenes de ácido acético glacial R como fase móvil. Aplicar separadamente a la placa 10 μ l de cada una de 2 soluciones en acetato de etilo R que contenga (A) 5 mg de la sustancia de prueba por ml y (B) 5 mg de Lumefantrina RS por ml. Después de quitar la placa de la cámara cromatográfica, deje que se seque completamente al aire o en una corriente de aire fresco y exponerla a vapores de yodo hasta que la mancha se haga visible. Examine inmediatamente el cromatograma a la luz del día.

La franja principal obtenida con la solución A corresponde en posición, apariencia e intensidad a la obtenida con la solución B.

B. Disolver aproximadamente 20 mg, pesados con exactitud, en 200 ml de metanol R por sonicación durante 15 minutos aproximadamente. Dejar que la solución se enfríe a temperatura ambiente y diluya cinco veces con metanol R. El espectro de absorción (como se describe en Método 1.6) de la solución diluida cuando se observa entre 275 y 325 nm, presenta un máximo de aproximadamente 302 nm; la absorción específica ($A^{1\%}_{1\text{cm}}$) se halla entre 314 y 348.

C. Realizar el examen según se describe en 1,7 Espectrofotometría en la región infrarroja. El espectro de absorción infrarrojo se encuentra en concordancia con el espectro obtenido de la lumefantrina RS o con el *reference spectrum* de la lumefantrina.

Metales pesados. Utilizar 1.0 g para la preparación de la solución para la prueba según se describe en 2.2.3 Prueba límite para metales pesados, Procedimiento 3 y determinar el contenido de metales pesados de acuerdo al Método A; no más de 20 mg/g.

Ceniza sulfatada (como se describe en método 2.3). No más de 2.0 mg/g.

Pérdida durante el secado: secar por 3 horas a 105° C; no debe perder más de 5.0 mg/g.

Sustancias relacionadas.

[Nota de Secretaría: el método tentativo propuesto a continuación todavía se encuentra en investigación.]

Llevar a cabo el ensayo según se describe en 1.14.4 Cromatografía líquida de alta resolución, utilizando una columna de acero inoxidable (12.5 cm x 4.0 mm) empacada con partículas de gel de sílice, cuya superficie ha sido modificada con grupos octadecilsilil químicamente ligados (5 mm). (Nucleosil 100 es adecuado).

Utilizar las siguientes condiciones para elución en gradiente:

Fase móvil A: 200 volúmenes de reactivo de par iónico, 500 volúmenes de agua R, 250 volúmenes de acetonitrilo R y 50 volúmenes de 1-propanol R.

Fase móvil B: 200 volúmenes de reactivo de par iónico, 100 volúmenes de agua R, 650 volúmenes de acetonitrilo R y 50 volúmenes de 1-propanol R.

Fase móvil C: 100 volúmenes de agua purificada, 100 volúmenes de acetonitrilo R y 400 volúmenes de 1-propanol R.

Preparar el reactivo de par iónico disolviendo 5,65 g de hexanosulfonato de sodio R y 2.75 g de fosfato de sodio dihidrogenado R en aproximadamente 900 ml de agua R. Ajustar el pH a 2.3 utilizando ácido fosfórico (~105 g/l) TS, llevar a 1000 ml y filtrar a través de un filtro de 0,5 µm.

Tiempo (min)	Fase Móvil A (% v/v)	Fase Móvil B (% v/v)	Fase Móvil C (% v/v)	Comentarios
0-14	25	75	0	Isocrático
14-19	25 a 0	75 a 100	0	Gradiente lineal
19-20	0	100 a 80	0 a 20	Gradiente lineal
20-26	0	80	20	Isocrático
26-27	0	80 a 30	20 a 70	Gradiente lineal
27-50	0	30	70	Isocrático
50-51	0 a 25	30 a 75	70 a 0	Gradiente lineal
51-56	25	75		Reequilibrio isocrático

Preparar las siguientes soluciones en acetonitrilo R. Para la solución (1) utilizar 0.3 mg de la sustancia de prueba por ml. Para la solución (2) diluir un volumen de la solución (1) adecuado para obtener una concentración equivalente a 0.3 µg de lumefantrina por ml. Para la solución (3) disolver 3 mg de lumefantrina para la adecuación al sistema RS (conteniendo lumefantrina y las impurezas A, B y C) en 10 ml.

[Nota de Secretaría: la disponibilidad de lumefantrina aditivada con las impurezas A, B y C se encuentra bajo investigación.]

Operar con un nivel de flujo de 2.0 ml por minuto. Utilizar un detector ultravioleta a una longitud de onda de aproximadamente 265 nm.

Inyectar 20 μ l de la solución (3). Los picos de la impureza son eluidos en los siguientes tiempos relativos de retención con referencia a Lumefantrina (tiempo de retención aproximadamente 10 minutos): la impureza A aproximadamente 0.9, la impureza B aproximadamente 4.3, la impureza C aproximadamente 4.6. La prueba no se considera válida a menos que el factor de resolución entre la impureza A y Lumefantrina no sea inferior a 0.5. Si es necesario, ajustar la cantidad de acetonitrilo en la fase móvil A o ajustar el programa de gradiente.

Inyectar alternativamente 20 μ l de cada una de las soluciones (1) y (2).

En el cromatograma obtenido con la solución (1) el área de cualquier pico individual correspondiente a la impureza C no debe ser mayor que 3.0 veces el área del pico principal obtenido con la solución (2) (0.3 %). El área de cualquier otro pico de impureza no debe ser mayor que el área del pico principal obtenido con la solución (2) (0.1 %). La suma de las áreas de todos los picos además del principal no debe ser mayor que 3.0 veces el área del pico principal obtenido con la solución (2) (0.3 %). No prestar atención a cualquier pico con un área menor que 0.5 veces el área del pico principal obtenido con la solución (2) (0.05 %) y a cualquier pico que resulte del solvente.

Ensayo

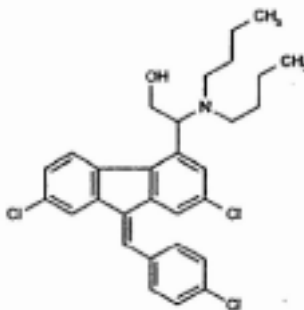
Disolver aproximadamente 0.51 g, pesados con exactitud, en 50 ml de ácido acético glacial R1 revolviendo por alrededor de 15 minutos y titular con ácido perclórico (0.1 mol/l) VS, determinar el punto final potenciométricamente según se describe en 2.6 Titulación no acuosa, Método A. Cada ml de ácido perclórico (0.1 mol/l) VS es equivalente a 52.89 mg de $C_{30}H_{32}Cl_3NO$.

Impurezas

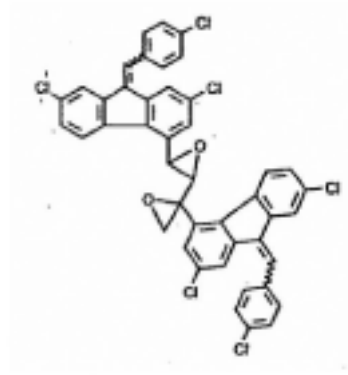
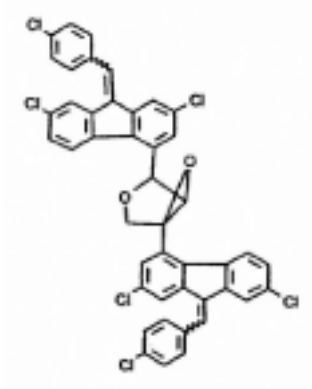
Se brinda a modo informativo la siguiente lista de las impurezas conocidas y posibles mostradas en esta monografía para ser controladas por medio de las pruebas.

A.

529.0 $C_{30}H_{32}Cl_3NO$



B. y C.

797.4 C₄₄H₂₄Cl₆O₂

The International Pharmacopoeia

Pruebas de Disolución

Se ha estado trabajando en el desarrollo de pruebas de disolución para incorporarlas a determinadas monografías sobre tabletas de *The International Pharmacopoeia* de acuerdo con el enfoque y las prioridades acordadas por el *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations* -Comité de Expertos en Especificaciones para Preparaciones Farmacológicas de la OMS.

Se ha propuesto agregar pruebas a las siguientes monografías mediante el 1er Suplemento a la 4ª Edición de *The International Pharmacopoeia*. El formato de dichas pruebas está realizado en base al modelo de la prueba que se agregó a la monografía sobre “tabletas de fenoximetilpenicilina potásica” en la Cuarta Edición. También fue incluida en la monografía una prueba basada en este formato sobre “Tabletas de Isoniazida y Clorhidrato de Etambutol”, cuyo texto final se puede encontrar en: http://www.who.int/medicines/publications/farmacopoeia/mon_tb/en/index.html)

El texto acerca del método “5.5 Prueba de disolución para formas orales sólidas” de la 4ª edición de *The International Pharmacopoeia* se incluye para mayor conveniencia en este documento como Anexo 1.

Tabletas de Fosfato de cloroquina

Disolución. Realizar la prueba según se describe en 5.5 Prueba de disolución para formas orales sólidas, utilizando como medio de disolución 500 ml de un *buffer* de disolución, pH 6.8, TS y centrifugando a 75 revoluciones por minuto. A los 30 minutos, retirar una muestra de aproximadamente 10 ml del medio a través de un filtro de línea. Medir la absorción de la muestra filtrada, diluida adecuadamente de ser necesario, a un máximo de 342 nm. Al mismo tiempo medir la absorción a un máximo de 342 nm de una solución adecuada de difosfato de cloroquina RS en el *buffer* de disolución, pH 6.8, TS utilizando el mismo *buffer* como solución neutra.

Para cada una de las seis tabletas sometidas a prueba, calcular la cantidad total de fosfato de cloroquina, $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$, en el medio. La cantidad promedio en la solución no debe ser menor que el 85% de la cantidad declarada en la etiqueta. Si la cantidad obtenida para una de las seis tabletas es menor del 80%, repetir la prueba usando seis tabletas adicionales; la cantidad promedio para las 12 tabletas sometidas a prueba no debe ser inferior al 85%.

Tabletas de Sulfato de cloroquina

Disolución. Realizar la prueba según se describe en 5.5 Prueba de disolución para formas orales sólidas, utilizando como medio de disolución 500 ml de un *buffer* de disolución, pH 6.8, TS y centrifugando a 75 revoluciones por minuto. A los 30 minutos, retirar una muestra de aproximadamente 10 ml del medio a través de un filtro de línea. Medir la absorción a un máximo de 342 nm de la muestra filtrada, diluida adecuadamente de ser necesario. Al mismo tiempo medir la absorción a un máximo de 342 nm de una solución adecuada de sulfato de cloroquina RS en el *buffer* de disolución, pH 6.8, TS utilizando el mismo *buffer* como solución neutra.

Para cada una de las seis tabletas sometidas a prueba, calcular la cantidad total de sulfato de

cloroquina, $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot H_2SO_4$, en el medio de disolución. La cantidad promedio en la solución no debe ser menor que el 85% de la cantidad declarada en la etiqueta. Si la cantidad obtenida para una de las seis tabletas es menor del 80%, repetir la prueba usando seis tabletas adicionales; la cantidad promedio para las 12 tabletas sometidas a prueba no debe ser inferior al 85%.

Tabletas de Clorhidrato de etambutol

Disolución. Realizar la prueba según se describe en 5.5 Prueba de disolución para formas orales sólidas, utilizando como medio de disolución 500 ml de un *buffer* de disolución, pH 6.8, TS y centrifugando a 75 revoluciones por minuto. A los 30 minutos, retirar una muestra de aproximadamente 10 ml del medio a través de un filtro de línea.

1ª Opción

Determinar el volumen del clorhidrato de etambutol, $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$, según se describe bajo el título Ensayo.

2ª Opción

Medir la absorción de la muestra filtrada, adecuadamente diluida con un *buffer* de acetato de cobre, pH 5.0, TS (nuevo reactivo) en una proporción de 1:10 o 1:20, dependiendo de la dureza de las tabletas de clorhidrato de etambutol sometidas a prueba a un máximo de 270 nm. Al mismo tiempo, medir la absorción a un máximo de 270 nm de una solución adecuada de clorhidrato de etambutol RS en un *buffer* de acetato de cobre, pH 5.0, TS, usando el mismo *buffer* como solución neutra.

[Nota de Secretaría: Por favor, comentar sobre cuál de las dos opciones para el método de análisis se considera más apropiada.]

Para cada una de las seis tabletas sometidas a prueba, calcular la cantidad total de clorhidrato de etambutol, $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$, en el medio de disolución. La cantidad promedio en la solución no debe ser inferior al 85% de la cantidad declarada en la etiqueta. Si la cantidad obtenida para una de las seis tabletas es menor que el 80%, repetir la prueba usando seis tabletas adicionales; la cantidad promedio para las 12 tabletas sometidas a prueba no debe ser inferior al 85%.

Tabletas de Doxiciclina

Disolución. Realizar la prueba según se describe en 5.5 Prueba de disolución para formas orales sólidas, utilizando como medio de disolución 500 ml de un *buffer* de disolución, pH 6.8, TS y centrifugando a 75 revoluciones por minuto. A los 30 minutos, retirar una muestra de aproximadamente 10 ml del medio de disolución a través de un filtro de línea.

1ª Opción

Dejar enfriar la muestra filtrada a temperatura ambiente y diluir ml a ml (*) con ácido clorhídrico (0.01 mol/l) VS [solución (3)]. Determinar el volumen de doxiciclina, $C_{22}H_{24}N_2O_8$ según se describe bajo el título Ensayo utilizando la solución (3) en lugar de la solución (1).

2ª Opción

Medir la absorción de la muestra filtrada adecuadamente diluida si es necesario a un máximo

(*) *Tal como figura en el original (N de T)*

de 274 nm. Al mismo tiempo, medir la absorción a un máximo de 274 nm de una solución adecuada de hiclato de doxiciclina RS en un *buffer* de disolución, pH 6.8, TS, usando el mismo *buffer* como solución neutra.

[Nota de Secretaría: Por favor, comentar sobre cuál de las dos opciones para el método de análisis se considera más apropiada. En caso de utilizar la primera opción, se darán los detalles de preparación para la solución (3).]

Para cada una de las seis tabletas sometidas a prueba, calcular la cantidad total de doxiciclina $C_{22} H_{24} N_2 O_8$ en el medio de disolución a partir de los resultados obtenidos y del volumen declarado de $C_{22} H_{24} N_2 O_8$ en el hiclato de doxiciclina RS. La cantidad promedio en la solución no debe ser inferior al 85% de la cantidad declarada en la etiqueta. Si la cantidad obtenida en una de las seis tabletas es menor que el 80%, repetir la prueba usando seis tabletas adicionales; la cantidad promedio para las 12 tabletas sometidas a prueba no debe ser inferior al 85%.

Tabletas de Isoniazida

Disolución. Realizar la prueba según se describe en 5.5 Prueba de disolución para formas orales sólidas, utilizando como medio de disolución 500 ml de *buffer* de disolución, pH 6.8, TS y centrifugando a 75 revoluciones por minuto. A los 30 minutos, retirar una muestra de aproximadamente 10 ml del medio directamente a través de un filtro de línea. Medir la absorción a un máximo de 263 nm de la muestra filtrada, diluida adecuadamente de ser necesario. Al mismo tiempo medir la absorción a un máximo de 263 nm de una solución adecuada de isoniazida RS en *buffer* de disolución, pH 6.8, TS utilizando el mismo *buffer* como solución blanco.

Para cada una de las seis tabletas sometidas a prueba, calcular la cantidad total de isoniazida, $C_6 H_7 N_3 O$, en el medio. La cantidad promedio en la solución no debe ser menor que el 85% de la cantidad declarada en la etiqueta. Si la cantidad obtenida para una de las seis tabletas es menor del 80%, repetir la prueba usando seis tabletas adicionales; la cantidad promedio para las 12 tabletas sometidas a prueba no debe ser inferior al 85%.

Tabletas de Metronidazol

Disolución. Realizar la prueba según se describe en 5.5 Prueba de disolución para formas orales sólidas, utilizando como medio de disolución 500 ml de *buffer* de disolución, pH 6.8, TS y centrifugando a 75 revoluciones por minuto. A los 30 minutos, retirar una muestra de aproximadamente 10 ml del medio de disolución directamente a través de un filtro de línea. Medir la absorción a un máximo de 319 nm de la muestra filtrada, diluida adecuadamente de ser necesario. Al mismo tiempo medir la absorción a un máximo de 319 nm de una solución adecuada de metronidazol RS en *buffer* de disolución, pH 6.8, TS utilizando el mismo *buffer* como un solución blanco.

Para cada una de las seis tabletas sometidas a prueba, calcular la cantidad total de metronidazol, $C_6 H_9 N_3 O_3$ en el medio de disolución. La cantidad promedio en la solución no debe ser menor que el 85% de la cantidad declarada en la etiqueta. Si la cantidad obtenida en una de las seis tabletas es menor del 80%, repetir la prueba usando seis tabletas adicionales; la cantidad promedio para las 12 tabletas sometidas a prueba no debe ser inferior al 85%.

Tabletas de Pirazinamida

Disolución. Realizar la prueba según se describe en 5.5 Prueba de disolución para formas orales sólidas, utilizando como medio de disolución 500 ml de *buffer* de disolución, pH 6.8, TS y centrifugando a 75 revoluciones por minuto. A los 30 minutos, retirar una muestra de aproximadamente 10 ml del medio directamente a través de un filtro de línea. Determinar el volumen de pirazinamida, $C_5H_5N_3O$, según se describe bajo el título "Ensayo".

Para cada una de las seis tabletas sometidas a prueba, calcular la cantidad total de pirazinamida, $C_5H_5N_3O$, en el medio a partir de los resultados obtenidos. La cantidad promedio en la solución no debe ser menor que el 85% de la cantidad declarada en la etiqueta. Si la cantidad obtenida para una de las seis tabletas es menor del 80%, repetir la prueba usando seis tabletas adicionales; la cantidad promedio para las 12 tabletas sometidas a prueba no debe ser inferior al 85%.

Comentario: *buffer*

La composición del siguiente buffer de disolución se rectificará a:

Buffer de disolución, pH 6.8, TS

Disolver 6.9 g de fosfato de sodio dihidrogenado R y 0.9 g de hidróxido de sodio R en 800 ml de agua deionizada, ajustar el pH a 6.8 con hidróxido de sodio (~80 g/l) TS y diluir a 1000 ml con agua.

Se incluirá un nuevo registro de reactivo para:

Buffer de acetato de cobre, pH 5.0, TS

Disolver 55 mg de acetato de amonio R, 200 mg de acetato de cobre (II) R en 800 ml de agua R, ajustar el pH a 5.00 con ácido acético glacial R y diluir a 1000 ml con agua R.

Publicaciones, Información y Eventos Recientes

Farmacopea Internacional: cuarta edición

Esta nueva edición reúne los textos de los cinco volúmenes separados de la tercera edición. Al preparar esta edición unificada, se ha llevado a cabo una revisión de las observaciones generales con agregados y rectificaciones a los fines de aclarar la interpretación y facilitar la aplicación de los requisitos al usuario.

Se han revisado algunos aspectos de la diagramación y el formato. En la presente edición, todos los textos de monografía se han incluido en una sección y los textos referentes a metodología en otra. Cada una de estas secciones principales están divididas en sub-secciones pertinentes y los textos sobre método están numerados con el fin de facilitar la referencia cruzada.

En la cuarta edición se han publicado nuevas monografías de las siguientes sustancias antirretrovirales: didanosina, sulfato de indinavir, mesilato de nelfinavir, nevirapina, ritonavir, saquinavir y mesilato de saquinavir. Se ha llevado a cabo la revisión de la monografía actual para sales de rehidratación oral a los fines de ajustarse a la fórmula modificada publicada en la 13ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales y en el Recetario Modelo 2004 de la OMS.

Se han actualizado los textos sobre Método para incluir, por ejemplo, el texto acerca de la cromatografía líquida de alta resolución [HPLC] que se ha revisado para aclarar algunos términos técnicos y para incluir recomendaciones sobre el ajuste de las condiciones cromatográficas.

Informe preliminar: Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas

Los consejos y recomendaciones brindados por este Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations están destinados a ser de utilidad a las autoridades nacionales y regionales y en particular, las autoridades reguladoras de medicamentos, agencias de adquisición así como importantes cuerpos y organizaciones internacionales, tales como el Fondo Mundial y UNICEF. Las guías, especificaciones y nomenclatura internacionales desarrolladas bajo la competencia del Comité de Expertos están al servicio de todos los Estados Miembros, organizaciones internacionales, agencias de las Naciones Unidas, esfuerzos de armonización regional e interregional y apoyo a iniciativas importantes, incluyendo la precalificación de medicamentos, el Roll Back Malaria Programme y Stop TB (Reducción de la Malaria y Detener TB). Obtener recursos para estas actividades es, por lo tanto, altamente costo efectivo.

1. *The International Pharmacopoeia*. Pruebas de sustancias relacionadas: monografías sobre formas de dosificación (Anexo 1).
2. Lista de *International Chemical Reference Substances* -Sustancias de Referencia Química Internacional- disponible (Anexo 2).
3. Guías generales para el establecimiento, mantenimiento y distribución de sustancias químicas de referencia (Anexo 3).
4. Procedimiento para evaluar la aceptabilidad, en principio, de productos farmacéuti-

cos para su adquisición por las agencias de las Naciones Unidas (Anexo 4).

5. Procedimiento para evaluar la aceptabilidad en principio, de laboratorios de control de calidad para su utilización por parte de las agencias de las Naciones Unidas (Anexo 5).

6. Asesoramiento sobre variaciones de un dossier de producto (Anexo 6).

Disponible en: <http://www.who.int/medicines>

Guía del usuario para micro, pequeñas y medianas empresas

La Agencia Europea de Medicamentos ha publicado una guía del usuario para micro, pequeñas y medianas empresas (PyMEs) sobre los aspectos administrativos y de procedimientos especificados en la Regulación (EC) Nº 726/2004, que son de particular importancia para el funcionamiento en el sector farmacéutico. Su objetivo es facilitar la comprensión de los principales aspectos de la legislación del producto medicinal. Esta guía está estructurada para seguir, en lo posible, las etapas cronológicas del desarrollo de un producto medicinal. Se brinda un panorama general de los datos científicos requeridos para obtener una autorización de comercialización en la Unión Europea (UE). Contiene un resumen de los procedimientos reguladores vigentes para optimizar el desa-

rollo y obtener una autorización de comercialización de la UE.

Esta versión inicial de la guía está focalizada fundamentalmente en los requisitos para autorizar productos medicinales innovadores de uso humano. Un capítulo sobre el desarrollo de productos medicinales veterinarios se encuentra en preparación y se incorporará en la próxima versión de la guía.

El alcance de la guía se puede también ampliar en una etapa posterior para incluir otros aspectos de interés para las PyMEs, tales como los genéricos, teniendo en cuenta la respuesta recibida durante la fase de consulta que finalizó en marzo de 2007.

La guía no está concebida como un documento exhaustivo sino que su objetivo es más bien poner a disposición de las PyMEs las distintas fuentes de información detalladas en todo el texto con enlaces a información adicional.

Conforme a la nueva regulación, las PyMEs tienen ahora acceso a asistencia financiera (en la forma de reducción de tasas y tasas diferidas) y asistencia administrativa de la agencia, cuyos detalles se encuentran resumidos en la Sección 2 de la guía. A los fines de facilitar el contacto con la agencia, se ha abierto una "Oficina para PyMEs" que se dedica a las necesidades específicas de las empresas más pequeñas.

EMA. User guide for micro, small and medium sized enterprises (SMEs). Doc. Ref. EMA/206798/2006Draft, 31 de enero de 2007. <http://www.emea.europa.eu>