

## **Vol. X (nº 1) -ABRIL DE 2002-**

### **INDICE**

#### **Departamento de Farmacovigilancia**

\* Informe de las actividades desarrolladas durante el año 2001.

#### **Artículo original**

\* ¿Cuándo una falla de calidad no lo es? Elementos para una evaluación inicial.

#### **ANMAT INFORMA**

\* Nuevas autoridades en la ANMAT.

\* Comunicado a los médicos.

\* Disposiciones: se retira del mercado el fármaco IMEDIAT.

**Ficha farmacológica: Aciclovir sistémico.**

**Vacunas antigripales: nómina de las vacunas autorizadas para la campaña 2001/2002.**

MINISTRO DE SALUD  
Dr. Ginés González García

SECRETARÍA DE POLÍTICAS,  
REGULACIÓN Y RELACIONES  
SANITARIAS  
Dr. Carlos E. Filgueira Lima

**A N M A T**  
ADMINISTRACIÓN  
NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS,  
ALIMENTOS Y  
TECNOLOGÍA MÉDICA

**Dirección Nacional**

**Interventor**

Dr. Manuel R. Limeres

**Subinterventor**

Dr. Héctor De Leone

**Dto. de Relaciones Institucionales y Comunicación Social**  
Prof. Adj. Dr. Roberto Lede

**Servicio de Comunicación Social**  
Dr. Pablo U. Copertari

**Diagramación y textos**  
Lic. Martín De Biase  
Juan José Fontana  
Iván Marcos  
Santiago Terrizzano

**Diseño de portada**  
J. J. F.

Queda hecho el depósito que marca la ley 11.723  
Copyright 1995 ANMAT  
Printed in Argentina

# ANMAT RESPONDE



CONSULTAS ACERCA  
DE LA LEGALIDAD DE  
MEDICAMENTOS



**ANMAT  
RESPONDE**

**RESPUESTA  
AL USUARIO  
ADQUIRENTE**



**E-MAIL**  
responde@anmat.gov.ar

**ANMAT**

**AV. DE MAYO 869, CAP. FED.**

CONSULTAS O DENUNCIAS SOBRE ALIMENTOS,  
SUPLEMENTOS DIETARIOS O ALIMENTOS ESPECIALES:

**Vigilancia Alimentaria:**

Tel. 4340-0800 ó 4340-0900 interno 3526 ó 3537

e-mail: tvelich@anmat.gov.ar

CONSULTAS SOBRE FALTA DE EFICACIA, FALLAS DE CALIDAD  
Y EFECTOS ADVERSOS DE MEDICAMENTOS:

**Farmacovigilancia**

Tel. idem internos 1164/66

e-mail: snfvg@anmat.gov.ar

CONSULTAS SOBRE FARMACIAS Y DROGUERÍAS:

**Dirección de Fiscalización Sanitaria**

Tel. 4379-9000

**DEPARTAMENTO DE FARMACOVIGILANCIA  
INFORME DE LAS ACTIVIDADES DESARROLLADAS DURANTE EL AÑO 2001**

La farmacovigilancia es una responsabilidad compartida por todos los actores que utilizan el medicamento: los profesionales de la salud, los pacientes y la industria farmacéutica. Esta responsabilidad y participación se manifiesta día a día, como se muestra en el siguiente cuadro. Allí se puede observar el incremento de notificaciones al Sistema Nacional de Farmacovigilancia que, con respecto al año 2000, fue del 18 % (ver Vol.IX (n°1)).

**Número de notificaciones procesadas en el Departamento de Farmacovigilancia durante el año 2001**

- \* En el 1º trimestre: **242**
- \* En el 2º trimestre: **485**
- \* En el 3º trimestre: **495**
- \* En el 4º trimestre: **550**

**Total recibidas en 2001: 1772**

Notificaciones de efectos adversos: **84 %**  
Notificaciones de fallas de calidad: **16 %**

La información sobre medicamentos es una necesidad de los profesionales de la salud que consultan al Servicio de información del Dpto. de Farmacovigilancia, como se muestra en el cuadro 2. Los médicos consultaron en 25% y los farmacéuticos 22%, por su parte los pacientes lo hicieron en un 15%.

**Número de consultas recibidas en el Departamento de Farmacovigilancia durante el año 2001**

- \* En el 1º trimestre: 105
- \* En el 2º trimestre: 54
- \* En el 3º trimestre: 75
- \* En el 4º trimestre: 51

**Total recibidas en 2001: 285**

Promedio de consultas mensuales: 24 cons./mes

Durante el año 2001, se han sumado dos nuevos efectores periféricos

### **Incorporación de Efectores Periféricos durante el año 2001**

\* Colegio de Farmacéuticos de la Pcia. de Córdoba.  
Provincia de Córdoba.  
Responsable: Farm. Enrique E. Roca.

\* Ministerio de Asuntos Sociales.  
Sistema Provincial de Tucumán.  
Consejo Provincial de Salud.  
Responsable: Farm. María Carolina Santillán.

**\* Total de Efectores Periféricos: 33**

### **Seminarios y cursos dictados.**

#### Seminarios dictados por el Departamento de Farmacovigilancia en el año 2001

Durante el año 2001, se dictaron 10 seminarios de farmacovigilancia en instituciones universitarias, hospitales, en el marco de reuniones científicas.

- \* Seminarios dictados: 10
- \* Asistentes a los seminarios: 190

Algunos de estos seminarios son dictados todos los años por invitación de las instituciones como son: Facultad de Medicina (UBA) y el Hospital General de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez.

#### Cursos dictados por el Departamento de Farmacovigilancia en el año 2001

- \* Reunión de Efectores Periféricos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia.  
Auspiciado por la OPS/OMS.  
Asistentes: 30.
- \* Curso de Farmacovigilancia y Toxicología.  
Facultad de Medicina - UBA.  
Asistentes: 20.
- \* Del ensayo clínico a la Farmacovigilancia.  
IBIME.  
Asistentes: 50.

### **Pasantías de entrenamiento**

El Dpto. de Farmacovigilancia recibe anualmente pasantes de todo el país y del exterior. El objetivo de la pasantía es brindar la capacitación necesaria para la implementación y desarrollo de un centro de farmacovigilancia. El programa está diseñado para que el profesional adquiera las bases para la organización del centro y la práctica en la evaluación, análisis e imputabilidad de las notificaciones.

### Pasantías de entrenamiento en Farmacovigilancia año 2001

- \* Pasantes: 1.
- \* Profesión: Farmacéutica.

La pasante desarrolló tareas en el Departamento de Farmacovigilancia, y al concluir su entrenamiento presentó un trabajo final sobre el tema.

La profesional pertenece a la Cátedra de Farmacología de la Facultad de Agroindustria de la Universidad Nacional del Noreste, Provincia del Chaco.

### Reuniones informativas sobre el Sistema Nacional de Farmacovigilancia año 2001

- \* Reuniones: 8.
  - \* Profesión de los asistentes: farmacéuticos y médicos.
- Incorporación de efectores periféricos durante el año 2001.

\* Colegio de Farmacéuticos de la Pcia. de Córdoba.  
Córdoba.  
Responsable: Farm. Enrique E. Roca.

\* Ministerio de Asuntos Sociales.  
Sistema Provincial de Tucumán.  
Consejo Provincial de Salud.  
Responsable: Farm. María Carolina Santillán.

\* Total de efectores periféricos: 33.

### Actividades generales del Departamento de Farmacovigilancia

- \* Evaluación y registro de las notificaciones de efectos adversos y fallas en la calidad de los medicamentos comercializados en la Argentina.
- \* Mantenimiento de la base de datos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia.
- \* Envío de notificaciones al Centro Colaborador de Monitoreo de Drogas de la OMS.
- \* Vigilancia Intensiva: monitoreo de reacciones adversas de Clozapina.
- \* Farmacovigilancia en la industria farmacéutica.
- \* Reuniones de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia
- \* Intervención como miembros en comisiones transitorias y permanentes de la ANMAT y del Ministerio de Salud.

### Publicaciones del Departamento de Farmacovigilancia en el año 2001

- \* Farmacovigilancia, una herramienta para la toma de decisiones - Boletín para Profesionales ANMAT Vol.IX (n°1): febrero 2001, pag. 3-6.
- \* Informe de las actividades desarrolladas por el Departamento de Farmacovigilancia durante el año 2000 - Boletín para Profesionales ANMAT Vol.IX (n°1): febrero 2001, pag. 7-10.
- \* Requisitos para enviar muestras de sospechas de fallas de calidad al Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Boletín para Profesionales ANMAT Vol.IX (n°6): diciembre de 2001, pag. 83-85.
- \* Fecha de vencimiento y estabilidad de medicamentos - Boletín de Farmacoterapéutica y Toxicología. UNITOX Año VIII (n°1): octubre de 2001, pag. 21-27.

## ¿CUANDO UNA FALLA DE CALIDAD NO LO ES? ELEMENTOS PARA UNA EVALUACION INICIAL

**Farm. María Beatriz Cardoso. Jefe de Servicio. Dpto. de FVG.**

El Sistema Nacional de Farmacovigilancia, creado por Resolución Ministerial N° 706 del año 1993, incluye como uno de sus objetivos la detección de fallas de calidad de los productos comercializados.

Durante el año 2001, se recibieron **282** notificaciones de sospecha de medicamentos con problemas de elaboración. De entre ellas, un **90%** de las muestras enviadas cumplieron con las especificaciones, porcentaje que, con leves diferencias, se mantiene a lo largo de los años. Surge entonces la pregunta acerca de qué es lo que sucedió con aquellas muestras que luego cumplieron con los ensayos efectuados. En ese contexto, se plantean las distintas circunstancias que pueden influenciar o provocar que una especialidad medicinal no responda al fin farmacológico para el cual ha sido elaborada, pero que el problema no se haya generado durante el proceso de fabricación sino en alguna de las etapas de transporte, distribución, almacenamiento o administración.

En el presente artículo se trata de presentar un panorama general que oriente al notificador en el momento de decidir si el evento observado obedece a un problema de elaboración del producto, o bien a otras causas (Esq.1).

#### FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR EN LA FALTA DE RESPUESTA FARMACOLÓGICA ADECUADA (o situaciones que se confunden con falla de calidad).

Las drogas pueden ser afectadas por factores físicos tales como luz, temperatura o humedad. Por esta razón, durante la etapa de desarrollo del producto farmacéutico los laboratorios medicinales realizan diferentes ensayos de estabilidad, con el objeto de analizar la influencia de dichos factores sobre principios activos, excipientes y formas farmacéuticas.

#### TEMPERATURA

Sin duda es el factor físico el que más influencia tiene sobre las drogas y formas farmacéuticas. En nuestro país, la normativa vigente dispone que, en los prospectos y en el envase secundario de los medicamentos\*, deben describirse sus condiciones de almacenamiento. Por ese motivo, pueden leerse leyendas tales como:

**"CEFACTOR SUSPENSION ORAL  
CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE +15 °C y + 30°C",**

o en otro caso

**"PANCURONIO inyectable CONSERVAR ENTRE 2-8°C  
(refrigerado)".**

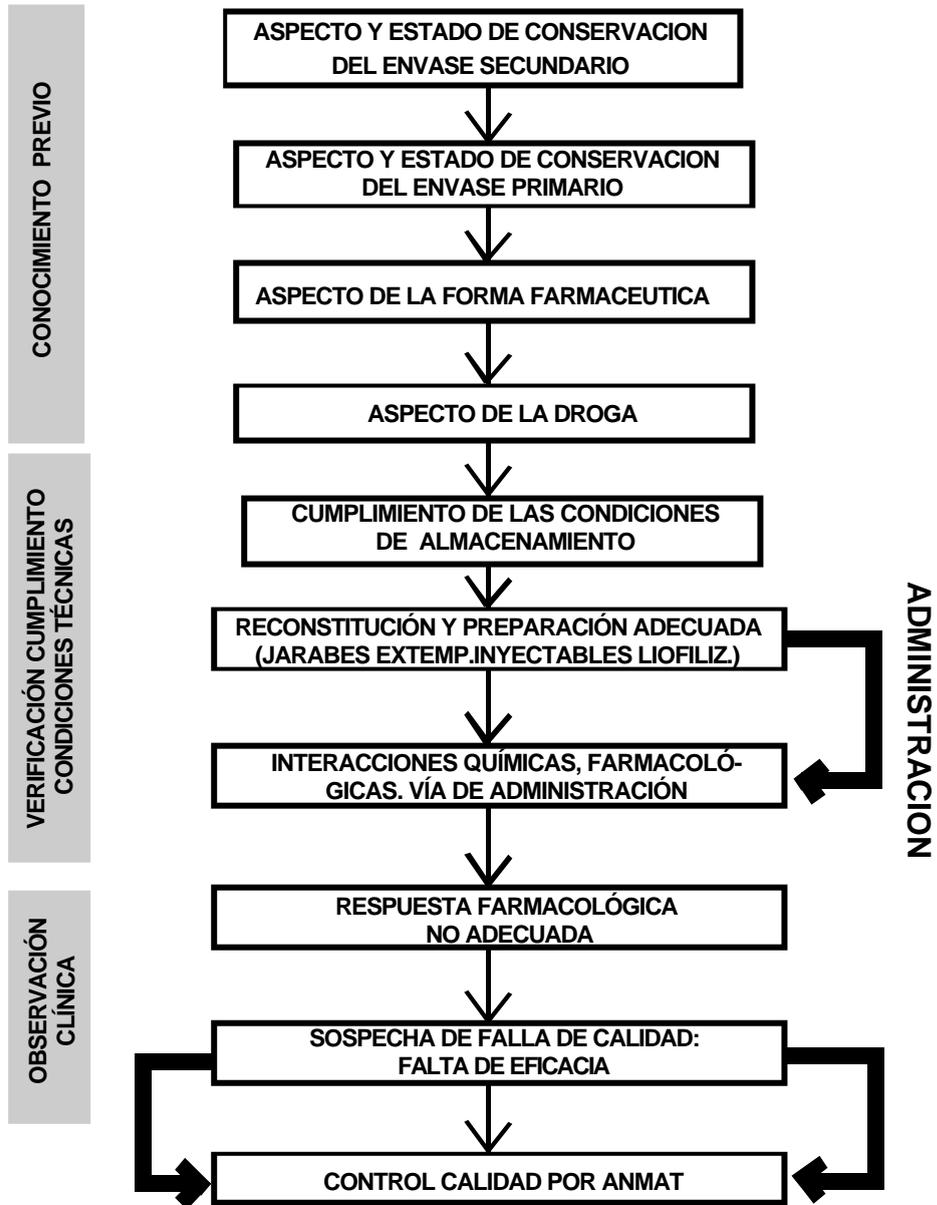
Una primera apreciación sobre este tema es que no debería generalizarse acerca de las temperaturas de almacenamiento de las distintas especialidades medicinales, sino que hay que prestar atención a las condiciones que establece el fabricante sobre la base de su conocimiento. Es así que distintas formas farmacéuticas de una misma droga pueden requerir condiciones de almacenamiento diferente: es el caso del RITONAVIR, solución oral, que debe ser conservado a temperatura ambiente (entre 20 y 25°C), mientras que el RITONAVIR CAPSULAS BLANDAS debe ser refrigerado a una temperatura de entre 2 y 8°C (1).

Por otra parte, se ha generalizado el concepto de que todos los medicamentos deben guardarse en la heladera, ya que el frío preservaría mejor las drogas. Sin embargo, esto no siempre es así. En efecto, existen drogas que necesitan ser refrigeradas como el ATRACURIUM, un relajante muscular, cuya condición de almacenamiento óptima es en la heladera, ya que mantenido a 30 °C pierde hasta un 8% de su potencia luego de un mes (según informa su fabricante)(2). En este caso, la droga no produciría la respuesta farmacológica esperada (bloqueo neuromuscular no despolarizante), por ser mal almacenada.

Pero, como lo señaláramos, hay otros fármacos sensibles a las bajas temperaturas. Entre ellos puede mencionarse a la insulina humana NPH semisintética, que debe ser conservada en heladera entre 5 y 10 °C pero evitando el congelamiento, ya que ello puede afectar su calidad.

Dentro de las notificaciones recibidas por el SNFVG, podemos citar como ejemplo un caso relacionado con la temperatura. En junio de 2001, se recibió una comunicación proveniente de la farmacia de un hospital en relación a amiodarona inyectable, cuyas ampollas presentaban, a simple vista, abundantes cristales aciculares. Al realizar los ensayos de identificación y valoración del principio activo, volumen promedio de llenado y pH, los laboratorios del INAME\*\* concluyeron que el producto cumplía las especificaciones. Por otra parte, las ampollas del mismo lote (contramuestra), en poder del laboratorio productor no presentaban dicho problema. Finalmente, el director técnico de la firma explicó que los cristales de amiodarona pueden aparecer debido a la baja solubilidad de la droga cuando se la somete a cambios de temperatura, y se redisuelven con un leve calentamiento, sin afectar la concentración. En la bibliografía, se aconseja almacenar los inyectables de este fármaco a temperatura ambiente

**Esquema I**  
**SECUENCIA DE INFORMACIÓN FRENTE A UNA SOSPECHA**  
**DE FALLA DE CALIDAD: FALTA DE EFICACIA**



(3). En consecuencia, la hipótesis de generación del evento observado se relacionaría con las condiciones ambientales y de conservación de dicho medicamento.

**LUZ:**

Las reacciones de fotodegradación se producen por exposición de las drogas a la luz de una determinada longitud de onda. La luz solar se encuentra en un intervalo de longitudes de onda entre 290-780 nm, de las cuales sólo las radiaciones de mayor energía (UV), con longitudes de onda entre 290-320 nm, pueden causar fotodegradación de las sustancias (4).

Hay diversos fármacos fotosensibles, entre los que pode-

mos mencionar metronidazol, nitroprusiato de sodio, ciprofloxacina, etc. A las especialidades con dichos fármacos se los protege de la luz con:

a- La adición de algún tipo de cubierta, como por ejemplo METRONIDAZOL 500 mg. frasco ampolla (envoltura exterior de plástico de color) o nitroprusiato de sodio 50 mg. inyectable liofilizado (frasco color caramelo).

b- Un sobre papel aluminio u otra película opaca para proteger la solución durante el tiempo de su administración.

Una posible alteración accidental podría ser almacenar las unidades sin su protección, en lugares ex-

puestos a la luz visible, generando una pérdida de potencia que, en la práctica, podría traducirse como una deficiente respuesta terapéutica.

#### CONTAMINACIÓN EXTERNA

Hoy en día, el espacio para almacenar medicamentos es sin duda **crítico**. Por eso, en el caso de las soluciones de gran volumen (solución fisiológica, dextrosa 5%, etc.) es de práctica diaria apilar grandes cantidades de cajas, unas sobre otras. Sin embargo, esto constituye una fuente de posible contaminación externa, ya que se somete a los sachets y, más aún a los envases flexibles, a fuerzas generadas por su peso acumulativo, pudiendo originarse microfisuras en el plástico que permitan el ingreso de microorganismos ambientales a las soluciones. Para evitar este inconveniente, muchos laboratorios productores incorporan leyendas tales como: **“no estibar más de 7 filas de cajas”** (5).

Una consideración importante para hacer, en el caso de contaminación externa por apilamiento incorrecto de los envases, es que ella aparece en algunas unidades, que generalmente es visible y que en la mayoría de las ocasiones es fúngica.

Otro caso es el de productos medicinales que se guardan en heladeras de tipo doméstico, que no tienen un dispositivo para controlar la humedad interior. Por lo tanto, los envases secundarios pueden humedecerse y generar así un foco de contaminación. Para evitarlo, actualmente existen en el mercado equipos especiales para medicamentos, con refrigeración por sistema de condensación y evaporación forzada, y con dispositivos de control de temperatura.

#### -VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Los medicamentos son formulados en determinadas formas farmacéuticas (inyectables, suspensiones, comprimidos, etc.) a fin de que lleguen al paciente por la vía de administración adecuada. Dentro de los inyectables, por ejemplo, puede ser por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea.

Ciertos antibióticos tales como el IMIPENEM (6) y el MEROPENEM existen para administración intramuscular y para la intravenosa. Ambas formas farmacéuticas *no son intercambiables*, por lo cual los fabricantes lo especifican en su prospecto, además de mencionar claramente, en el rótulo del envase, la vía correspondiente.

Lo mismo sucede con la RIFAMPICINA inyectable para fleboclisis, cuyo prospecto especifica que “la solución deberá ser administrada **solamente** por vía intravenosa, y nunca por vía intramuscular o subcutánea”. (7)

#### TÉCNICA DE ADMINISTRACIÓN AEROSOL.

La forma posológica en aerosol, para inhalación medida, suele considerarse uno de los sistemas de suministro de drogas más complicados de la industria farmacéutica. Frecuentemente, para que los productos puedan ser usados se requiere que el paciente realice 10 o más maniobras y, si el individuo no realiza correctamente cualquiera de esos pasos, la droga puede no llegar adecuadamente a los pulmones. Además, generalmente, cada producto inhalatorio tiene instrucciones de uso diferentes, que obedecen a la formulación del medicamento y al diseño del impulsor. Un estudio, realizado en 1979 por Epstein y colaboradores, indica con claridad que un gran porcentaje de pacientes no inhaló con lentitud ni profundamente y que no contuvo la respiración ni espiró por la nariz, maniobras éstas con una importancia crítica para asegurar el efecto terapéutico. Cabe destacar que todos los pacientes del estudio fueron instruidos acerca del uso correcto del medicamento (8).

Otros problemas relacionados con la administración de aerosoles comprenden la limpieza del dispositivo, la pérdida ocasional de la dosis inicial (presión de carga) y la extinción de la dosis, factores que pueden influir sobre el suministro de la droga y sobre la cantidad de fármaco que recibe el paciente (9).

#### INCOMPATIBILIDADES:

##### FENOMENOS DE SORCIÓN DE DROGAS A RECIPIENTES PLÁSTICOS Y TUBULADURAS.

En el caso de la sorción, la droga intacta disminuye desde la solución hasta su administración, por adsorción a la superficie o absorción dentro de la matriz del material que contiene la solución preparada, set de administración o filtro. (10)

El ejemplo típico lo representa la NITROGLICERINA. En este caso, para conseguir un óptimo control de la dosificación y de sus efectos, se recomienda administrar la droga intravenosa mediante una bomba de infusión, un regulador de microgoteo o un dispositivo similar que permita el ajuste preciso de la velocidad de flujo. Pero se ha visto que los sistemas de infusión intravenosa estandar de plástico de cloruro de polivinilo (PVC) pueden absorber impredeciblemente hasta el 80% de la nitroglicerina de una solución diluida para infusión. Por lo tanto, la dosificación específica se basa en el uso de sistemas especiales de infusión intravenosa que no sean de cloruro de polivinilo (NO-PVC). La utilización de dispositivos no adecuados dará

como resultado una dosificación errática, la que puede ser considerada por error como una falta de eficacia terapéutica por falta de calidad de la nitroglicerina (11).

#### APARICIÓN DE PRECIPITADOS.

Hay drogas que son poco solubles en agua y son frecuentemente formuladas usando co-solventes miscibles en agua, tales como etanol, propilenglicol o polientilenglicol. Un ejemplo clásico de formulación con cosolventes que producen problemas de precipitación es el diazepam inyectable. Generalmente, esta droga está compuesta por un vehículo que contiene 40% de propilenglicol, 10% de etanol, 1.5% de alcohol bencílico, benzoato de sodio, ácido benzoico y agua destilada. Se han observado numerosos artículos que describen que la droga precipita cuando se efectúa su dilución (12).

#### APARICIÓN DE COLORACIÓN.

Es frecuente la consulta sobre la calidad de soluciones de sulfato ferroso en hospitales pediátricos. Los padres suelen referir que, después de unos días, aparece un color pardo en las gotas. Es posible que esto se deba al intercambio de goteros con las gotas de vitaminas A, C y D (que frecuentemente se prescriben a los infantes en forma simultánea), debido a la interacción del sulfato ferroso con las vitaminas.

#### CARACTERÍSTICAS INDIVIDUALES Y ESTADO DE SALUD DEL PACIENTE INTERNADO.

Un párrafo especial merece la consideración de las características individuales de cada enfermo y del estado de gravedad, por ejemplo, de un paciente internado en una terapia intensiva, que está generalmente polimedicado. Estos factores pueden hacer variar la respuesta a ciertos medicamentos y, sin duda, será un gran desafío poder discriminar si la falta de una adecuada respuesta farmacológica se debe a una falla de calidad o a la situación particular del paciente.

Debería observarse, como un elemento válido de análisis, si la supuesta falta de eficacia del producto se presentó en uno o más de los enfermos, y si éstos tenían estados de salud equiparables. Es importante constatar si la medicación fue preparada adecuadamente, y si apareció la sospecha de incumplimiento en una marca registrada en particular o se observó con otras especialidades farmacéuticas que contienen la misma droga.

#### UNA CONSIDERACION FINAL. LA MUESTRA: EL TALON DE AQUILES.

Para la evaluación de la falla de calidad, es fundamental que se envíe una muestra del producto alterado al Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

Es necesario, entonces, que se observe cómo se ha detectado la falla. No es lo mismo que se encuentre un número de ampollas con cristales en el momento de abrir una caja de 100 unidades, o que este inconveniente se presente luego de que las ampollas hayan sido distribuidas dentro de la institución. En este último caso, la presencia de cristales puede deberse a su manipulación (por ejemplo, haber guardado las ampollas en la heladera).

El mismo cuestionamiento debe formularse con respecto a la contaminación en soluciones parenterales de gran volumen. Debe analizarse e informarse si se detectaron problemas en más de un paciente, y en una o varias salas o unidades de internación. Si el caso es puntual, inicialmente se debe sospechar de una contaminación externa.

\*envase primario: dispositivo o cualquier otra forma de acondicionamiento que se encuentre en contacto directo con el medicamento (blister, pomo, frasco, etc.).

Envase secundario: embalaje en que se encuentra el acondicionamiento primario (estuche que contiene además el prospecto).

\*\*INAME: Instituto Nacional de Medicamentos.

#### REFERENCIAS

1. Prospecto RITONAVIR ABBOTT solución oral. Prospecto RITONAVIR ABBOTT cápsulas blandas.
2. Prospecto ATRACURIUM NORTHIA inyectable.
3. L.A. Trissel. Handbook on Injectable Drugs. Ed. 8<sup>th</sup>. Amiodarone: 1065.
4. J.L. Vila Jato. Tecnología Farmacéutica. Vol. Y. Preformulación: 65-66.
5. Solución Dextrosa 50% soluflex de RIVERO; agua para inyección en envase semirrígido RIVERO.
6. Prospecto ZIENAM MSD inyectable intravenoso.
7. Prospecto RIFAMPICINA RICHET inyectable para fleboclisis.
8. W. Epstein y col: Canadian Med.J. 120:813-824, 1979.
9. Remington. Farmacia. 17<sup>a</sup> Ed. Tomo 2. Aerosoles: 2284-2285.
10. L.A. Trissel. Handbook on Injectable Drugs. Ed. 8<sup>th</sup>. Drug stability and compatibility issues: XIV.
11. Información de Medicamentos. USP DI versión española. Ministerio de Sanidad y Consumo. España. Tomo II. 1989. NITROGLICERINA: 1648-1649.
12. L.A. Trissel. Handbook on Injectable Drugs. Ed. 8<sup>th</sup>. Drug stability and compatibility issues: XIII.

**NUEVAS AUTORIDADES EN LA ANMAT**

El pasado 1º de febrero, en un emotivo acto realizado en el salón de eventos de la ANMAT, asumió sus funciones el nuevo interventor del organismo, Doctor Manuel Rodolfo Limeres. La ceremonia contó con la presencia del Ministro de Salud de la Nación, Doctor Ginés Gonzalez García, quien en una breve exposición destacó la trayectoria del funcionario designado y su convencimiento acerca de la alta capacitación del personal de esta Administración Nacional. También participaron representantes de las cámaras farmacéuticas y de diversas entidades que agrupan a instituciones y profesionales del área de la salud.

El Dr. Limeres reemplaza en su cargo a la comisión interventora que había sido designada oportunamente en octubre de 2000. Según el Decreto de nombramiento, que lleva el número 197/2002, el cambio en la máxima conducción de la ANMAT pretende lograr "un accionar expeditivo y ágil a cargo de un órgano unipersonal, dejando consecuentemente sin efecto la dirección colegiada".

Asimismo, la norma destaca la necesidad de "efectuar un reordenamiento estratégico que permita aumentar la efectividad y celeridad en la acción de gobierno, en áreas que tienen competencia en el contralor y fiscalización de productos y substancias en continuo cambio a consecuencia del desarrollo tecnológico".

También fue designado el nuevo interventor en el INAL

Por otra parte, también se produjeron cambios en la dirección del Instituto Nacional de Alimentos (INAL), organismo que depende de la ANMAT. El pasado 15 de marzo asumió el nuevo interventor, el Doctor Matías De Nicola. El funcionario reemplaza en el cargo a la anterior interventora, Ing.. María Elena Laferrière.

**COMUNICADO A LOS MÉDICOS****15 de marzo de 2002****ACERCA DE LA DROGA SIBUTRAMINA**

Por medio de la presente, informamos que, dada la suspensión precautoria del fármaco Sibutramina, por el Ministerio de Salud de Italia, y pese a que no ha sido suspendida en ningún otro país de alta seguridad sanitaria, la ANMAT incluye la droga en un listado bajo vigilancia. Se solicita, además, a los profesionales que pudieran estar utilizando este medicamento que comuniquen cualquier reacción adversa del mismo.

Las notificaciones deberán ser dirigidas a:

Departamento de Farmacovigilancia de ANMAT.  
Av. de Mayo 869, piso 11 (1084) Ciudad de Buenos Aires.  
Tel/fax: 011-4340-0866. Te.: 4340-0800 int. 1164.

Manuel R. Limeres  
Interventor  
ANMAT

**DISPOSICIONES**

**SE RETIRA DEL MERCADO EL FÁRMACO IMEDIAT**

El pasado 5 de marzo, la Corte Suprema de Justicia de la Nación ordenó que se deje sin efecto la autorización para fabricar, distribuir y comercializar el anticonceptivo IMEDIAT, popularmente conocido como “la píldora del día después”. De esa forma, el supremo tribunal hizo lugar a una demanda presentada tiempo atrás por la asociación civil “Portal de Belén”.

Obedeciendo ese fallo, la ANMAT dictó, el 7 de marzo, la disposición 822/2002, por la cual se canceló el certificado de ese medicamento, que llevaba el número 45.273 y era elaborado por la firma Gador S.A. Asimismo, esta Administración Nacional notificó a la empresa que deberá efectuar el retiro del mercado del producto, comunicando el resultado de dicho procedimiento.

**SUSCRIPCIÓN PARA RECIBIR EL BOLETÍN PARA  
PROFESIONALES DE LA ANMAT**

Nombre y Apellido.....

Domicilio.....

Piso.....Localidad.....

Cod. Postal.....Provincia.....

Teléfono.....Fax.....

Profesión.....email.....

Observaciones.....

.....

Firma.....

## ACICLOVIR SISTÉMICO

Dra. Romina Yael Rombolá  
Dra. María Carolina Pesce

**Categoría**

Antiviral

**Indicaciones aceptadas**

*Herpes simple:* aciclovir está indicado en el tratamiento de las primeras infecciones genitales por virus del herpes simple (HSV). La ingestión de aciclovir se acompaña de disminuciones importantes en la excreción del virus, en los síntomas y en el tiempo que media hasta la curación. El aciclovir intravenoso posee efectos similares en individuos con infecciones primarias graves de HSV genital.

Aciclovir oral está indicado además en los episodios recurrentes (más de seis episodios por año) o intermitentes de infección por HSV genital, en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos.

En sujetos inmunodeficientes con infección mucocutánea con HSV, la administración intravenosa de aciclovir acorta el tiempo hasta la recuperación, la duración del dolor y el período de excreción del virus.

*Encefalitis por herpes simple :* aciclovir parenteral está indicado en el tratamiento de encefalitis por HSV en pacientes inmunocompetentes.

*Herpes zoster:* aciclovir oral está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con infecciones de herpes zoster causadas por el virus de varicela-zoster (VZV). El tratamiento es más efectivo cuando se inicia dentro de las 48 horas de haber comenzado la erupción.

Aciclovir parenteral está indicado en el tratamiento de las infecciones por herpes zoster causada por el virus de varicela-zoster, en pacientes inmunocomprometidos, y herpes zoster diseminado, en pacientes inmunocompetentes.

*Varicela:* aciclovir oral está indicado en el tratamiento de las infecciones por varicela en pacientes inmunocompetentes. Si se inicia la terapia dentro de las 24 horas del comienzo de la erupción, se obtienen efectos terapéuticos en niños y adultos en infecciones por varicela.

En la actualidad, no se recomienda el empleo sistémico en casos de varicela no complicada en niños. Se recomienda su uso en ciertos gru-

pos con alto riesgo de padecer varicela severa o sus complicaciones, como mujeres mayores de 13 años no embarazadas, niños mayores de doce meses con desórdenes crónicos cutáneos o pulmonares, y niños que reciben terapia corticosteroide. De ser posible, los esteroides deberían discontinuarse luego de saber de la exposición a la varicela.

Nota: El aciclovir es útil sobre todo en individuos inmunodeficientes, porque ellos presentan infecciones más frecuentes e intensas por virus del herpes simple y de varicela zoster. Debido a que este último virus es menos sensible que el primero al fármaco, para tratar casos de varicela o herpes zoster habrá que utilizar dosis mayores que para combatir infecciones por virus de herpes simple

**Características fisicoquímicas**

-*Peso Molecular:* aciclovir: 225.21

aciclovir sódico: 247.19

-*Ph:* aproximadamente 11 (aciclovir reconstituido 50 mg /ml).

**Mecanismo de acción**

El aciclovir es transformado en el derivado monofosfato por acción de la timidincinasa viral. Ocurrido lo anterior, el monofosfato de aciclovir es fosforilado hasta llegar a difosfato y trifosfato del fármaco, por medio de las enzimas celulares.

Debido a que las células sanas convierten poco fármaco en derivados fosforilados, el aciclovir es activado de manera selectiva en células infectadas por virus que codifican timidincinasa apropiadas. El aciclovir trifosfato bloquea en forma competitiva a las DNA polimerasas virales, y en mucho menor extensión a las DNA celulares. El trifosfato también es incorporado en el DNA viral, dando como resultado la terminación de la cadena de DNA y la inhibición de la replicación viral

**Farmacocinética**

*Absorción oral:* la biodisponibilidad es aproximadamente del 20 % (varía de 10 a 30 %), y disminuye conforme aumenta la dosis. Es pobremente absorbida por el tracto gastrointestinal y no es afectada significativamente por las comidas.

**Distribución**

Se distribuye ampliamente en los tejidos (cerebro, riñones, pulmones, hígado, intestinos,

bazo, músculo, útero, mucosa vaginal) y fluidos corporales que incluyen el de las vesículas herpéticas, secreciones vaginales, semen, lágrimas, líquido cefalorraquídeo (la concentración de aciclovir en LCR es aproximadamente el 50 % de la concentración plasmática). El aciclovir se concentra en leche materna, líquido amniótico y placenta, y las concentraciones más altas se encuentran en riñones, hígado e intestinos.

El volumen de distribución es de aproximadamente 48 l/m<sup>2</sup> en adultos, y de aproximadamente 45 l/m<sup>2</sup> en niños y adolescentes.

**Unión a proteínas plasmáticas:** baja (de 9 a 33%).

**Biotransformación:** hepática (aproximadamente del 15 %). El metabolito principal que se encuentra en la orina es el 9-carboximetoximetilguanina, del que no se conoce actividad antiviral.

#### Vida Media

##### Aciclovir parenteral

Adultos con función renal normal: aprox. 2,5 horas.

Niños: aprox. 2,6 horas.

Neonatos: aprox. 4 horas.

Aciclovir oral: de 2,5 a 3,3 horas.

#### Eliminación

**Renal:** el mecanismo principal de eliminación es la excreción del aciclovir no metabolizado por secreción tubular y filtración glomerular (aciclovir oral: aprox. el 14 % del total de la dosis se excreta inalterado. Aciclovir intravenoso: aprox. del 45 al 79 % del total de la dosis se excreta inalterado por orina). Menos del 15 % se excreta como 9-carboximetoximetilguanina o metabolitos menores.

**Fecal:** menos del 2 % se elimina por esta vía.

#### Precauciones

**Sensibilidad cruzada:** los pacientes alérgicos al ganciclovir pueden ser también alérgicos al aciclovir debido a la similitud química de ambos fármacos.

**Embarazo y reproducción:** según FDA categoría B (aciclovir oral) y categoría C (aciclovir parenteral).

No se ha documentado daño, en hombres a

los que se les administraron dosis recomendadas de aciclovir, en la espermatogénesis ni en la motilidad o en la morfología de los espermatozoides.

Aciclovir atraviesa la placenta. Este fármaco ha sido utilizado durante el embarazo, y no han sido detectados efectos adversos en el feto.

Estudios adecuados y bien controlados en seres humanos no han sido realizados.

Durante el embarazo, aciclovir debería ser usado sólo si el beneficio potencial para la madre es mayor que el riesgo potencial para el feto.

**Lactancia:** aciclovir se concentra en la leche materna (la concentración del fármaco en la leche materna es de 0,6 a 4,1 veces a la correspondiente en plasma). Estas concentraciones pueden potencialmente exponer al lactante a dosis de 0,3 mg/kg por día.

**Niños:** se dispone de datos limitados sobre el uso de aciclovir oral en niños menores de 2 años. Sin embargo, no se han observado problemas pediátricos específicos en estudios con niños, utilizando dosis mayores a 3000 mg. por metro cuadrado de superficie corporal por día y 80 mg/Kg por día.

Aciclovir intravenoso debería ser administrado con mucha precaución en neonatos, debido a la disminución en el clearance.

La vida media y el clearance de aciclovir intravenoso, en niños mayores de 1 año, es similar al de los adultos con función renal normal.

**Ancianos:** Los estudios realizados no han demostrado problemas geriátricos específicos que limiten el uso del aciclovir en ancianos. Además, los ancianos son más susceptibles a presentar una disminución en la función renal, por lo que se requeriría un ajuste en la dosis.

#### Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones y/o problemas relacionados se seleccionaron según sus potenciales significancias clínicas.

**Medicamentos nefrotóxicos:** la administración concomitante con otros nefrotóxicos, como la ciclosporina, puede agravar el peligro de nefrotoxicidad, especialmente en pacientes con daño de la función renal.

*Probenecid*: el probenecid disminuye la secreción tubular renal del aciclovir, prolongando la vida media del fármaco, y potencialmente puede incrementar su toxicidad.

*Zidovudina*: al combinar aciclovir con zidovudina, a veces se advierte somnolencia y letargia profunda.

*Otros fármacos*: el aciclovir puede disminuir la depuración de otros fármacos por riñones que se eliminan por secreción activa, como el metotrexato.

**Consideraciones médicas / contraindicaciones**

*La relación riesgo / beneficio debe ser considerada en pacientes que padezcan los siguientes trastornos:*

- Deshidratación o daño preexistente de la función renal (el aciclovir intravenoso puede incrementar el potencial nefrotóxico, por lo que se recomienda administrar el aciclovir en dosis reducidas a pacientes con daño en la función renal).
- Hipersensibilidad al aciclovir o al ganciclovir.
- Alteraciones neurológicas.
- Reacciones neurológicas a medicamentos citotóxicos: aciclovir puede incrementar el potencial de efectos adversos neurológicos.

**Efectos Adversos**

Nota: puede ocurrir insuficiencia renal aguda debido a la precipitación de aciclovir en los túbulos renales. Es más probable que ocurra si aciclovir es administrado en inyección intravenosa rápida, concurrentemente con otra medicación nefrotóxica, en pacientes inadecuadamente hidratados o en pacientes con daño de la función renal, sin el apropiado ajuste de la dosis. Sin embargo, la falla renal aguda ha sido también reportada en pacientes que reciben aciclovir en forma oral.

Toxicidad neuropsiquiátrica ha sido asociada con altas concentraciones plasmáticas de aciclovir, que puede ocurrir cuando son usadas dosis elevadas del fármaco, o cuando no se realiza un ajuste de dosis apropiado en pacientes con falla de la función renal. La toxicidad neuropsiquiátrica es mas probable que ocurra en pacientes inmunocomprometidos y en ancianos.

Los siguientes efectos adversos se seleccionaron según sus potenciales significancias clínicas.

**Trastornos que requieren de atención médica**

Para aciclovir parenteral  
 - De mayor frecuencia: flebitis o inflamación en el sitio de inyección.

- De menor incidencia: falla renal aguda (más comun con inyección intravenosa rápida) con dolor abdominal, disminución de la micción, sed, pérdida del apetito, náuseas, vómitos, cansancio o debilidad inusual.

- De incidencia rara: cambios encefalopáticos (coma, confusión, alucinaciones, temblores).

**Trastornos que requieren de atención médica solamente en caso de persistencia:**

Para aciclovir parenteral

- De mayor incidencia: disturbios gastrointestinales como disminución del apetito, náuseas , vómitos y aturdimiento (especialmente con altas dosis )

Para aciclovir oral

- De menor incidencia: disturbios gastrointestinales como diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, migraña, aturdimiento (con altas dosis o tratamientos prolongados).

**Sobredosis**

La sobredosis de aciclovir parenteral (por administración de bolo intravenoso o dosis elevadas, o pacientes cuyos fluidos o balance electrolítico no fueron apropiadamente monitoreados) condujo a un aumento del nitrógeno de urea en sangre y de las concentraciones séricas de creatinina, con la consecuente falla renal. Raramente se han reportado casos de letargo, convulsiones y coma.

*Tratamiento*: debe mantenerse un buen flujo de orina para prevenir la precipitación de aciclovir en los túbulos renales. Sesiones de hemodiálisis de seis horas de duración dan como resultado una disminución del 60% de la concentración de aciclovir en plasma. Diálisis peritoneal puede ser significativamente menos eficiente en la remoción de aciclovir. En la falla renal aguda y anuria, el paciente puede beneficiarse con la hemodialisis hasta que la función renal se reestablezca.

En casos de sobredosis, contactarse con:  
 - Cátedra de Toxicología del Hospital de Niños. Tel.: 4962-2247/6666.  
 - Cátedra de Toxicología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica. Tel.: 4964-8200, int. 8284.

## VACUNAS ANTIGRIPALES: NÓMINA DE LAS VACUNAS AUTORIZADAS PARA LA CAMPAÑA 2001/2002

La Organización Mundial de la Salud ha recomendado las cepas para la formulación de vacunas contra la gripe para el Hemisferio Sur (WER, N° 40, 5 de octubre de 2001, p. 309 a 316). Ello ha sido ratificado el 11 de octubre de 2001 por el Comité de Influenza de Australia (AIVC), y también por la Agencia de Medicamentos de Australia, la Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de los productos, y las autoridades sanitarias de Alemania, Holanda y USA.

Dichas cepas son las mencionadas a continuación:

Virus Influenza Tipo A: *Moscow / 10/ 99 (H3N2)* o cepa análoga; *A/ Panamá /2007/99 (Reassortant Resvir-17)*; *A/ New Caledonia/ 20/99 (H1N1)* o equivalente con cepa *A/ New Caledonia/ 20/99 (Reassortant IVR-116)*.  
Virus Influenza Tipo B: *Sichuan /379/99* o cepa análoga (*B/Johannesburg/5/99* o *B/Victoria / 504/2000*; *A/ Guandong /120/2000*) 15 µg HA.

Actualizadas al 21 de Febrero 2002

Nombre de la vacuna autorizado el cambio de cepa	TITULAR DEL REGISTRO	PAÍS DE ORIGEN DEL ELABORADOR
FLUARIX/FLUARIX Pediátrico	SMITHKLINE BEECHAM ARGENTINA S.A.	SMITHKLINE BEECHAM S.A.ALEMANIA
FLUZONE	AVENTIS PHARMA S.A.	AVENTIS PASTEUR INC. USA
MOVAC GRIPE	AVENTIS PHARMA S.A.	AVENTIS PASTEUR S.A. FRANCIA
VACUNA ANTIGRIPAL CONNAUGHT	AVENTIS PASTEUR S.A.	AVENTIS PASTEUR S.A. FRANCIA
VAXIGRIP Y VAXIGRIP JUNIOR	AVENTIS PASTEUR S.A.	AVENTIS PASTEUR S.A. FRANCIA
ISTIVAC E ISTIVAC JUNIOR	AVENTIS PASTEUR S.A. †	AVENTIS PASTEUR S.A. FRANCIA
GADOGRIP	AVENTIS PASTEUR S.A.	AVENTIS PASTEUR S.A. FRANCIA
NILGRIP	Instituto Biológico Argentino S.A.	CLS Limited AUSTRALIA
BERGRIPINA	ELEA S.A.I.C. y F.	Chiron Behring GmbH & CO ALEMANIA
AFRIPPAL S1	ELEA S.A.I.C. y F.	Chiron ITALIA
ISIFLUZONALE	CASSARA S.A.	Instituto Sieroterápico ITALIA
EVAGRIP	TEMIS LOSTALÓ	MEDEVA UK (EVANS)
INFLEXAL	RAFFO S.A	BERNA, SUZA
INFLUVAC	L. RAFFO S.A.	SOLVEY PHARMACEUTICAL HOLANDA
FLUSHIELD	WYETH WHITEHALL	USA