

## **Vol. V (nº 1) -FEBRERO DE 1997-**

**Editorial**

**ANMAT INFORMA**

**Investigaciones autorizadas: Estudio Atlas**

**Curso de Capacitación de Inspectores Bromatológicos**

**El síndrome urémico hemolítico y los alimentos**

**Artículos originales**

\* Fotosensibilidad inducida por medicamentos

\* Camas solares: situación actual de las consideraciones normativas en la Argentina

**Farmacovigilancia**

Sistema Nacional de Farmacovigilancia: necrosis hepática por Tolrestat y retiro del mercado

**Ficha farmacotécnica**

Interacciones farmacológicas. Eritromicinas

## Editorial

MINISTRO DE SALUD  
Dr. ALBERTO JOSÉ MAZZA

SECRETARIO DE POLÍTICA Y  
REGULACIÓN DE SALUD  
DR. GUILLERMO R. BONAMASSA

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

**Dirección Nacional ANMAT**

Prof. Tit. Emérito  
Dr. Pablo M. Bazerque

**Sub Directora Nacional ANMAT**

Prof. Tit.  
Dra. Estela R. Giménez

**Consejo Asesor Permanente**

Dr. Alberto Alvarez  
Prof. Tit. Rodolfo Rothlin  
Prof. Tit. Dr. Luis María Zieher

**Dto. de Relaciones Institucionales y  
Comunicación Social**

Prof. Adj. Dr. Roberto Ledo

**División de Publicaciones Técnicas**

Dr. Pablo U. Copertari

**Supervisión**

Prof. Adj. Dr. Mauricio Garfinkel

Queda hecho el depósito que marca  
la ley 11.723

©1995 ANMAT  
Printed in Argentina

*Iniciamos un nuevo volumen, el quinto, de nuestro Boletín para Profesionales, que se ha ido afirmando en su secuencia de publicación y en la utilidad práctica de su contenido, tal como lo anunciáramos en números anteriores (ver Boletín III) y demostrado por el interés creciente en recibirlo, manifestado por profesionales de la salud.*

*La propuesta para este año 1997 es completar la edición de nueve números, cinco dedicados específicamente a los profesionales y cuatro a los consumidores.*

*Esta última es una respuesta a la convicción que tiene esta Dirección Nacional sobre la íntima relación que debe existir entre la misma y la comunidad.*

*Por otro lado, la ANMAT se siente orgullosa de anunciar que, a partir del mes de marzo próximo, iniciará la publicación de una revista trimestral que contendrá material científico de elevado interés para el médico asistencial y cuyos detalles daremos a conocer a la brevedad, en este mismo órgano.*

*Así, en beneficio de la comunidad, continuaremos con el permanente crecimiento de nuestra línea editorial.*

*Dr. Pablo M. Bazerque*

*Director Nacional de la ANMAT*

## Investigaciones Autorizadas

# ESTUDIO ATLAS

*Dr. Reinaldo D. Chacón y Dra. Mirta F. Abraham  
(Coordinadores Nacionales para la Argentina)*

Recientemente fue autorizada por la ANMAT la realización en nuestro país de la importante investigación clínica multicéntrica internacional, denominada ATLAS (Adjuvant Tamoxifen: Longer against Shorter).

### Se presentan sus fundamentos y características:

Hacia una evaluación confiable de la eficacia y seguridad del uso prolongado de Tamoxifeno como terapéutica adyuvante en el cáncer de mama: una investigación clínica aleatorizada sencilla, de grandes dimensiones.

### Fundamentos y Antecedentes:

Terapia adyuvante con Tamoxifeno en mujeres con cáncer de mama precoz.

Evidencia existente.

La revisión sistemática de los resultados (1) de la primera generación de estudios con Tamoxifeno, como coadyuvante en el tratamiento del cáncer de mama, sugiere que los tratamientos más prolongados podrían ser más efectivos en prevenir o retardar la recurrencia, y muestran una mejoría altamente significativa de la sobrevida a 10 años.

En la segunda generación de estudios, las pacientes fueron aleatorizadas para recibirlo durante diferentes tiempos. Pocos de estos estudios comprendieron más de 5 años de tratamiento, pero nuevamente hubo una tendencia, dentro de ese rango de duración, a que las pacientes asignadas a tratamientos más largos tuvieran una sobrevida a 10 años levemente mejor (2).

Las dos primeras generaciones de estudios no proveen evidencia confiable sobre los efectos adicionales de continuar el tratamiento por más de 5 años.

Tampoco hay argumentos teóricos que puedan resolver satisfactoriamente este interrogante. Al ser un antiestrógeno, el tamoxifeno tiene efecto citostático y podría ser que, al mantener este efecto antiestrogénico durante varios años, provea mejor control sobre la enfermedad (3). Por el contrario, podría ser que virtualmente todos los efectos protectores contra el cáncer

de mama fueran alcanzados con unos pocos años de tratamiento, y que ese tiempo fuera suficiente para que el Tamoxifeno inhibiera el rápido crecimiento celular de cualquier tipo de clon y transformarlo en no viable.

Más aún, mientras que el Tamoxifeno tiene relativamente pocos efectos adversos a corto y mediano plazo (particularmente en mujeres postmenopáusicas), incrementa la incidencia de cáncer de endometrio (4) (5), y podría tener algunos otros efectos adversos a largo plazo (6) (7), riesgos que podrían incrementarse al administrarse la droga durante muchos años. Es por esto que, el balance riesgo-beneficio de la terapéutica con Tamoxifeno a largo plazo, requiere ser confiablemente determinado.

Si el Tamoxifeno, a largo plazo, incrementa la sobrevida en un pequeño porcentaje, la demostración confiable de este beneficio puede salvar miles de vidas cada año.

Aun cuando el Tamoxifeno administrado a largo plazo pudiera ser más efectivo que administrado sólo por unos pocos años, el beneficio neto probablemente sea sólo moderado. Es poco probable que 5 años adicionales de tratamiento incrementen la sobrevida a 10 años en más de un pequeño porcentaje, y quizás podrían no mejorarla del todo. Más aún, si el tratamiento prolongado produjera efectos adversos extras y fuese pequeño el beneficio adicional, el efecto neto podría empeorar la sobrevida a 10 años. Sin embargo, el cáncer de mama es tan prevalente que la demostración confiable de por lo menos un pequeño beneficio o un pequeño riesgo podría salvar miles de vidas alrededor del mundo, e incluso un efecto nulo en un estudio lo suficientemente grande como para ser confiable, podría evitar el tratamiento innecesariamente prolongado de muchos cientos de miles de mujeres cada año (8).

### **Necesidad de un ensayo lo suficientemente grande y pragmático que compare Tamoxifeno como terapia adyuvante a corto vs. largo plazo**

Alrededor del mundo, existen aproximadamente un millón de pacientes con cáncer de mama que están siendo tratadas con Tamoxifeno como terapia adyuvante. Estas mujeres podrían ser candidatas para el estudio ATLAS, en cualquier momento en que ellas y sus mé-

dicos piensen que es substancialmente incierto el tiempo para seguir siendo tratadas.

### Características del estudio ATLAS

¿Qué se pretende demostrar?

Si la administración de Tamoxifeno por más de cinco años es efectiva para aumentar la sobrevivencia en las pacientes con cáncer de mama y si sus beneficios superan a los riesgos eventuales.

¿Quiénes son elegibles?

Las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama (de cualquier tipo histológico o resultado de los receptores estrogénicos), estadios 1 a 3 y que hayan recibido algún tipo de tratamiento (quirúrgico, radioterápico, ablacionovárica u otros); que estén recibiendo Tamoxifeno desde 2 años o más; que estén aparentemente libres de la enfermedad y que tanto la paciente como su médico tratante alberguen dudas sobre por cuánto tiempo continuar la administración de la droga. La actitud pragmática de incrementar la heterogeneidad de la población realza el valor médico de este estudio y hace más fácil para los médicos la selección de candidatas al mismo.

Para estimular una gran participación, ATLAS no demanda trabajo extra para los colaboradores.

¿Qué conductas se prueban?

Una de las alternativas de conducta es suspender el Tamoxifeno al momento del ingreso al estudio, y la otra continuarlo por 5 años más. El seguimiento es anual, y sólo se requieren datos de recurrencia y sobrevivencia.

¿Cómo se asignan las conductas?

Según un sistema de asignación por medio del azar, realizada en un centro coordinador al cual se accede por correo, fax o teléfono. El método, excelente, es inviolable e impredecible.

¿Cuántas pacientes hay que ingresar?

Se necesitan alrededor de 20.000 pacientes para demostrar confiablemente los riesgos y beneficios de 5 años extras de Tamoxifeno como terapéutica coadyuvante en pacientes con cáncer de mama.

Con la cantidad de pacientes a ingresar al ATLAS, las diferencias de sobrevivencia, aun de un muy pequeño porcentaje (2-3 %), pueden ser determinadas confiablemente (potencia del estudio >80 %).

¿Quiénes están participando?

Cientos de hospitales en más de 20 países del mundo colaboran en ATLAS:

Argentina, Australia, Nueva Zelanda, Bielorrusia, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, China, República Checa, Estonia, Hong Kong, Hungría, India, Israel, Italia, Japón, Lituania, México, Holanda, Polonia, Portugal, Rusia, España, Suecia, Taiwan, Turquía y Estados Unidos.

¿Cómo obtener información adicional sobre ATLAS?

Comunicándose con la Oficina de ATLAS en Argentina. Urquiza 2161  
2000, Rosario. Tel: 041-493045/499007. Fax: 041-242071

Referencias:

- 1 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy, 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992; 339: 1-15 & 71-85.
- 2 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer: an overview of 61 randomised trials among 28,896 women. *New Eng. J. Med.* 1988;319:1681-1692.
- 3 Furr BJA, Jordan V.C. The pharmacology and clinical uses of tamoxifen. *Pharmac Ther* 1984;25: 127-205.
- 4 Fornander T., Hellstrom A.C., Moberger B. Descriptive clinopathological study of 17 patients with endometrial cancer during or after adjuvant tamoxifen in early breast cancer. *J. Natl Cancer Inst.* 1993; 85:1850-1855.
- 5 Fisher B., Constantino J.P., Redmond C.K., et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel projects (NSABP) B-14. *J. Natl Cancer Inst.* 1994; 86:527-537.
- 6 Nayfield S.G., Karp S.E., Ford L.G. et al. Potential role of tamoxifen in prevention of breast cancer. *J. Natl Cancer Inst.* 1991; 83:1450-1459.
- 7 Williams G.M., Iatropoulos M.J., Djordjevic M.V., et al., the triphenylethylene drug tamoxifen is a strong liver carcinogen in the rat. *Carcinogenesis* 1993; 14:315-317.
- 8 Peto R., Collins R, Gray R. Large-scale randomized evidence: large, simple trials and overviews of trials. *J. Clin Epidemiol* 1995; 48: 23-40.

## Curso de Capacitación de Inspectores Bromatológicos

Lic. María Isabel Zuleta, Lic Mariana Alonso Brá, Lic. Valeria Alonso  
Servicio de Capacitación y Docencia – Depto. de Docencia e Investigación

### Presentación

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), como organismo de control bromatológico del Ministerio de Salud de la Nación, firmó durante el transcurso de 1994 convenios de colaboración con los Ministerios de Salud provinciales. Entre las actividades conjuntas a desarrollar se consideraron, entre otras, las de capacitación.

Es así que la ANMAT decidió, por medio de su Departamento Docencia e Investigación, emprender un proyecto de capacitación dirigido a inspectores bromatológicos provinciales y municipales. El proyecto, que tuvo por resultado el presente curso, partió de considerar a la inspección bromatológica como estratégica ya que es la actividad que implementa el control sanitario de los alimentos in situ. De esta manera, los sistemas de inspectoría se constituyen en áreas críticas para llevar adelante un adecuado control sanitario de los alimentos. En primer lugar, porque el inspector bromatológico resulta ser el actor oficial con mayor visibilidad para la comunidad en materia de control alimentario, ya que tiene la oportunidad de mantener un contacto directo con elaboradores, comercializadores y expendedores. Y en segundo lugar, porque, mientras se encuentra en los establecimientos que inspecciona, sus decisiones tienen el peso de representar la política oficial en la materia.

Por estas razones se consideró adecuado llevar a cabo esta actividad de capacitación, considerando que la misma contribuirá a resolver dificultades tales como la heterogénea formación de los inspectores, la escasa oferta de capacitación existente para el área y la dificultad de acceso a material bibliográfico, al tiempo que aportará elementos para resolver la necesidad de actualización permanente en los recientes desarrollos técnicos y científicos que por su complejidad requiere este tipo de tarea.

### Fundamentación

La actividad propuesta se enmarca en la decisión de la ANMAT de aunar esfuerzos con las jurisdicciones provinciales en el control sanitario de los alimentos con el fin superior de salvaguardar la salud de la población. En este marco, una de las áreas a contemplar es la de los recursos humanos que tienen a su cargo la responsabilidad de habilitar a los establecimientos

elaboradores de alimentos y de realizar las inspecciones de control.

De las consultas realizadas con las autoridades bromatológicas provinciales, se desprendió que el perfil de los inspectores es altamente heterogéneo, encontrándose casos en los que las tareas son desarrolladas por profesionales universitarios así como situaciones en las que la inspectoría es llevada adelante por idóneos sin antecedentes de formación profesional. A esta situación se agrega, en algunas jurisdicciones, la frecuente movilidad de los agentes públicos, quienes son transferidos a ámbitos de inspectoría donde se les asigna la responsabilidad de ejecutar una tarea para la cual no han sido preparados. Asimismo, en los casos de inspectores que acreditan capacitación técnica, la misma no ha sido parte de un esfuerzo continuado, por lo que sus conocimientos han quedado por detrás de los más recientes desarrollos técnicos y científicos en la materia.

Así, entonces, lo que se pretende, mediante el Curso de Capacitación de Inspectores Bromatológicos, es contribuir al mejoramiento de esta situación.

### Objetivos

Los objetivos de este curso pueden diferenciarse entre aquellos que hacen a aspectos institucionales, los que se refieren a los participantes y los temáticos. Así:

I. En relación a la cooperación interinstitucional:  
Mediante esta experiencia, la ANMAT se propone, en el marco de los convenios de colaboración, facilitar el acceso a una instancia de capacitación en la problemática actual de la inspectoría bromatológica con vistas a contribuir al desarrollo de los recursos humanos existentes en las jurisdicciones provinciales.

II. En relación a los destinatarios:  
Ofrecer una instancia de reflexión sobre su práctica laboral, orientar y favorecer la estructura de nuevos aprendizajes para enriquecerla y actualizarla, y contribuir, de esta forma, a su desarrollo profesional.

III. Temáticos:  
- Problematizar el rol del inspector bromatológico en el sistema de fiscalización de alimentos.  
- Proveer contenidos que posibiliten la realización de inspecciones bromatológicas de acuerdo con los actuales criterios científicos, técnicos y normativos en la materia.

- Facilitar la integración a la práctica laboral de los nuevos contenidos.

### Destinatarios

Este curso tiene como destinatarios a inspectores bromatológicos provinciales y municipales que cuentan con una experiencia no inferior a los cinco años en el desempeño de su tarea y que han participado previamente en actividades de capacitación en el tema.

Esto no excluye que de manera excepcional, y a solicitud de la autoridad provincial en el área, se incorporen algunos inspectores que no reúnan todos los requisitos explicitados.

### Metodología

Considerando los objetivos planteados para la actividad, hemos optado por una metodología que no sólo facilita la transmisión de contenidos novedosos para los destinatarios sino que también apunta a recuperar su experiencia laboral previa y reformularla en función del nuevo rol del inspector bromatológico.

Dado que la distancia geográfica entre el organismo y los destinatarios puede constituir un factor que obstaculiza el desarrollo de la actividad, se optó por un diseño que, siendo flexible en sus requerimientos de presentismo, permite un fluido intercambio entre los docentes y los participantes. Se optó, entonces, por la modalidad a distancia, ya que ésta permite una gran autonomía de estudio a los participantes al tiempo que posibilita el intercambio grupal de experiencias si se acompañan los materiales escritos con encuentros presenciales periódicos. La importancia de estos encuentros reside, fundamentalmente, en que en ellos se profundiza en el análisis de las temáticas tratadas y se abren nuevos canales de comunicación entre los participantes, los tutores, las contrapartes locales y la coordinación central del Curso.

En lo que hace a los aspectos más técnicos del diseño, se optó por organizar los contenidos del curso en cinco módulos, es decir, en conjuntos de contenidos pedagógicos que guardan coherencia interna según la temática central a tratar y coherencia externa a partir de la secuencia que se establece entre ellos. Se prevé que el desarrollo del curso requiere de los participantes una dedicación de 400 horas, de las cuales 45 corresponden al trabajo realizado en los encuentros presenciales correspondientes a cada uno de los módulos.

Así, la actividad se desarrolla de acuerdo con las siguientes características:

- Al inicio de cada ciclo, los cursantes reciben un juego completo de los materiales de estudio correspondiente a cada módulo.
- Los participantes resuelven las actividades en forma individual o grupal, en función de las consignas de trabajo propuestas en los diversos módulos.

- El tratamiento de cada módulo incluye una instancia presencial, en la que se desarrollan diversas actividades de acuerdo con los requerimientos del tema.

- Los cursantes tienen la posibilidad de realizar consultas a tutores especializados, quienes se comunicarán con las jurisdicciones mediante el uso de correo electrónico.

- Los materiales escritos que componen el curso han sido elaborados por especialistas seleccionados por el INAL (Instituto Nacional de Alimentos) y la ANMAT.

### Programa Del Curso

El curso se compone de una presentación y cinco módulos que comprenden los siguientes contenidos:

**Módulo 1:** Instituciones de control de alimentos y rol del inspector.

Presentación de las instituciones involucradas en el control alimentario.

ANMAT e INAL: responsabilidades, acciones y estructura organizativa.

Sistema Nacional de Alimentos: descripción de funciones específicas.

Rol del inspector: nuevos criterios para la inspectoría y su relación con el mantenimiento de la salud de la población.

**Módulo 2:** Análisis de Riesgo y Control de Puntos Críticos.

Consideraciones generales de la ciencia de los alimentos.

Procesos de elaboración.

La metodología de Análisis de Riesgo y Control de Puntos Críticos.

**Módulo 3:** Las Enfermedades de Transmisión Alimentaria (ETA).

Introducción general a la epidemiología.

La vigilancia epidemiológica y la vigilancia alimentaria.

Enfermedades de transmisión alimentaria.

**Módulo 4:** Actualización normativa.

Introducción.

Código Alimentario Argentino.

Condiciones actuales de comercialización.

Mercosur: aspectos relevantes. Modificaciones que introduce al Código Alimentario Argentino.

**Módulo 5:** La inspección bromatológica.

La inspección bromatológica: prioridades, tipos, desarrollo, requisitos, aplicaciones prácticas.

Toma de muestras.

El acta de inspección.

La Disposición 1930/95 de la ANMAT.

### Evaluación

La evaluación se realiza a partir de la resolución de las actividades presentadas a lo largo del curso; las actividades se articulan en una actividad integradora cuya aprobación constituye la certificación del curso.

Para realizar la actividad integradora, al inicio del curso se

selecciona un producto alimentario cuyo análisis se desarrolla a lo largo de las distintas actividades parciales. La selección tiene como requisito que el producto sea elaborado por completo en un mismo establecimiento, de manera tal de poder estudiar la cadena de producción completa del producto elegido (desde las materias al producto final).

Todas las actividades que se solicitan a partir del Módulo 2 están referidas a ese producto. Es decir, que al finalizar el curso cada participante habrá podido analizar diferentes aspectos del producto y del establecimiento elegido de acuerdo a la temática de cada módulo, al tiempo que conocerá en profundidad los productos analizados por los demás participantes. Asimismo, como resultado de estas actividades, el área bromatológica contará con un análisis pormenorizado de una amplia gama de productos y establecimientos.

Todos los participantes que hayan aprobado el curso contarán con la certificación correspondiente extendida por la ANMAT.

### Resultados obtenidos

A la fecha se ha finalizado la primera etapa de implementación del curso, consistente en una prueba piloto que se ha desarrollado en las provincias de Tucumán y Salta, con un total de 65 participantes, representantes de las áreas de bromatología provinciales y municipales. A lo largo de esta experiencia se han llevado a cabo con éxito

la totalidad de los encuentros presenciales, durante los cuales se han desarrollado los contenidos de cada uno de los módulos, empleando diversas metodologías de trabajo grupal. En estos encuentros, los tutores han tenido la oportunidad de realizar una devolución personalizada de las actividades resueltas por los participantes, realizando las correcciones y sugerencias necesarias para el mejoramiento de la comprensión de las temáticas tratadas.

El quinto, y último, encuentro presencial tuvo como objetivo asegurar una adecuada integración de la totalidad de los contenidos teóricos del curso y su articulación con la práctica concreta de trabajo. Con este fin, los participantes realizaron inspecciones a establecimientos elaboradores de alimentos supervisados por los tutores del módulo.

En lo que hace a la cooperación interjurisdiccional, es importante destacar el alto grado de compromiso de las coordinaciones locales, factor indispensable para la continuidad y sostén de un curso con estas características.

Los resultados obtenidos hasta el momento son ampliamente alentadores; pensamos que con la culminación de esta etapa piloto estamos en condiciones de realizar una evaluación completa del Curso de Capacitación de Inspectores Bromatológicos que permita su extensión periódica a las demás provincias, garantice la adecuación y pertinencia de la modalidad de cursada y asegure la efectividad del impacto social-sanitario esperado.

---

## El síndrome urémico hemolítico y los alimentos

El síndrome urémico hemolítico (SUH), patología asociada con la bacteria *Escherichia Coli* Enterohemorrágica O 157 H7, con otras variedades de *Escherichia Coli* y con otros microorganismos del género *Shigella*, ha sido motivo de preocupación en los últimos tiempos.

Estas bacterias producen diarreas sanguinolentas a las que pueden seguir complicaciones renales graves, con elevada mortalidad, especialmente en niños. Actúan por la acción de una toxina: verotoxina (por ser tóxica en cultivo celular) o shigatoxina (por ser idéntica o similar a la toxina responsable de la diarrea producida por la bacteria *Shigella dysenteriae*).

La *E. Coli* O 157 H7, la más frecuente entre los agentes involucrados con el SUH, puede habitar el intestino de animales bovinos sanos y otros animales domésticos. Llega a la carne por deficiencias de higiene durante su procesamiento industrial, pudiendo contaminar directa o indirectamente a otros alimentos como la leche, agua, verduras o cualquier otro producto que haya tenido alguna forma de contacto con las heces de esos animales.

Por esos motivos, para la prevención es necesario intensificar las buenas prácticas de manufactura en los establecimientos industriales procesadores de carne, para eliminar los microorganismos procedentes del intestino de los animales.

Del mismo modo, la población debe extremar las medidas de higiene general, y de los alimentos en particular, recomendando:

1. Lavarse las manos con agua y jabón después de ir al baño, antes de manipular alimentos y después del contacto con alimentos crudos.
2. Consumir alimentos de procedencia conocida y marcas que inspiren confianza en su calidad.
3. Cocinar la carne completamente (que no quede rosada o roja).
4. Consumir leche pasteurizada y hervida posteriormente.
5. Lavar bien las verduras y preferir las cocidas.
6. Evitar el contacto entre alimentos crudos y los cocidos listos para consumir.
7. Prevenir la contaminación cruzada por el empleo de utensilios sin lavar.

## ARTICULOS ORIGINALES

## FOTOSENSIBILIDAD INDUCIDA POR MEDICAMENTOS

### Una razón más para ser cautelosos con la exposición solar

Fuente de información: página de la «Food & Drug Administration» en Internet  
 Autor: Dr. Craig D. Reid, New Haven, Connecticut.  
 EE.UU.

Existe una amplia gama de medicamentos, productos cosméticos y derivados de alimentos de uso relativamente frecuente, que son capaces de aumentar la sensibilidad a la luz solar, produciendo una amplia variedad de afecciones a la salud. Incluso, individuos que habitualmente toleran sin trastornos la exposición a la luz solar y otros tipos de irradiación ultravioleta (UV), pueden reaccionar con efectos adversos a la ingestión de determinados medicamentos. Por otro lado, este fenómeno de fotosensibilidad exagerada no ocurre en todas las personas que ingieren tales medicamentos. Por lo demás, es un efecto impredecible.

Dado que las reacciones remedan, en muchos casos, a las lesiones directas producidas por la exposición UV, se estima que muchos casos quedan sin ser correctamente diagnosticados, por lo que es posible la existencia de un fuerte subregistro de estos efectos adversos.

#### Fotorreacción

Las drogas que producen fotorreacción (reacción a la exposición a la luz UV) son llamadas agentes fotorreactivos. Luego de la exposición UV, ya sea solar o de otras fuentes, estas drogas producen cambios químicos que convierten a la persona en «fotosensible». Estos agentes han sido hallados en desodorantes, jabones antisépticos, edulcorantes, agentes fluorescentes, algunos derivados del petróleo y en alguna sal de cadmio, utilizada en tatuajes.

Los efectos adversos agudos registrados han sido: eritema solar exagerado, reacciones oculares, reacciones alérgicas, descamación anormal de la piel, «rushes» eccematosos muy sintomáticos. Los efectos crónicos incluyen: envejecimiento prematuro de la piel, fuertes reacciones alérgicas, cataratas, angiopatías, debilitamiento del sistema inmunológico cutáneo y hasta cáncer de piel.

Medicaciones de uso ampliamente difundido contienen agentes fotorreactivos. En este listado son importantes de mencionar algunos antihistamínicos, drogas antiinflamatorias no esteroidicas (AINE), tetraciclina y sulfonamidas.

#### Fotoalergia

La reacción fotoalérgica se produce cuando los rayos UV modifican la estructura química de algún componente de una medicación o producto cosmético aplicado sobre la piel. Los síntomas de la reacción pueden aparecer inmediatamente después de iniciada la exposición directa a la luz UV o diferidas por lapsos variables de tiempo. Existen informes de reacciones manifiestas hasta tres meses después de la exposición.

Algunos cosméticos contienen productos que se reconocen como potencialmente fotoalérgicos, tales como el almizcle, el aceite de sándalo y bergamota, algunas quinolonas y AINEs.

#### Fototoxicidad

Se llama reacción fototóxica a aquella que no afecta el sistema inmunitario y es más común que la reacción fotoalérgica. Puede ocurrir en respuesta a medicaciones aplicadas por vía parenteral, digestiva o tópica.

En la reacción fototóxica, la droga absorbe energía desde la luz UV y la libera en la piel, causando daño celular y hasta la muerte. La reacción puede ocurrir inmediata o tardíamente con respecto a la exposición y aparece sólo en las regiones expuestas. Estas reacciones y el daño causado pueden persistir por largo tiempo. Existen informes que hablan de persistencia del problema por más de 20 años.

Entre las drogas conocidas capaces de causar fototoxicidad, se halla la tetraciclina, algunos AINEs y la amiodarona.

#### Fotosensibilidad Fotofóbica

Se manifiesta por dolor ocular a la exposición solar. Entre las drogas capaces de causarla, se hallan: la digitoxina, la quinidina, la tolazamida y la tolbutamida.

#### ¿Quiénes desarrollan las reacciones?

La susceptibilidad para desarrollar fotosensibilidad varía ampliamente entre las personas. Incluso personas que la han padecido en una ocasión no necesariamente la repiten en similares condiciones de exposición. También se han observado

fotorreacciones cruzadas.

Como era de esperar, los individuos con piel más delicada resultan mucho más susceptibles que aquéllos con piel más resistente, pero tampoco éstos están exentos de padecerlas. Los individuos HIV+ son muy proclives a estas reacciones, a tal punto que se ha recomendado que si un individuo presenta fotosensibilidad de origen desconocido, debe investigarse la presencia de ese virus.

En las personas que padecen problemas dermatológicos de otros orígenes (eccemas, herpes, acné, psoriasis), la ocurrencia de fotosensibilidad, al comprometer al sistema inmunitario, puede llegar a facilitar la aparición de enfermedades autoinmunes, tales como el lupus eritematoso y la artritis reumatoidea.

*Las cremas "pantallas solares", ¿reducen la fotosensibilidad?*

La respuesta no está aún muy clara. Por un lado, no hay duda de que estos productos disminuyen los efectos de los rayos UV sobre la piel, pero, a su vez, algunos contienen productos que pueden resultar

fotosensibilizadores. La mayor protección la otorgan deteniendo el paso de los rayos UV de onda corta, mientras que la mayoría de las reacciones fotosensitivas son producidas por los rayos UV de onda larga.

*¿Cuál es la relación con las camas solares?*

Potencialmente, pueden causar más problemas que la exposición a la luz natural. La FDA insiste en que los productores deben informar los tiempos máximos de exposición e intervalo recomendados para cada uno de sus productos. Esta información debe figurar ostensiblemente colocada y aclarar que no deben ser considerados como límites de seguridad sino de recomendación.

Algunas publicidades afirman que la exposición a la luz UV de onda corta es menos

riesgosa que la exposición a la luz solar o a la de UV de onda larga. Esto no es correcto, ya que, cualquiera sea el tipo de luz UV, se incrementa el total de radiación recibida, aumentando el riesgo de cáncer de piel.

He aquí algunas de las drogas comúnmente utilizadas que poseen capacidad fotosensitiva: ibuprofeno, digitoxina, doxepina, amiodarona, trimetropina, clopropamida, piroxicam, doxicilina, prometazina.

---

## CAMAS SOLARES:

### SITUACIÓN ACTUAL DE LAS CONSIDERACIONES NORMATIVAS EN LA ARGENTINA

Bioingeniero Jorge Bezic  
Departamento de Tecnología Médica - ANMAT

#### Consideraciones generales

El efecto de bronceado es la respuesta fisiológica del órgano dérmico ante la radiación ultravioleta (R UV) proveniente de fuentes naturales o artificiales. Excesos en cuanto a la exposición a estas fuentes causan efectos bien conocidos con componentes agudos y crónicos en diferentes órganos blancos: ojos (cataratas, fotoqueratitis, fotoconjuntivitis, piel (cáncer no melanocítico, melanoma, fotoenvejecimiento), sistema inmunitario (aumenta el riesgo de infecciones, disminuye efectividad de vacunas)(1). La R UV es una de las

radiaciones no ionizantes del espectro electromagnético que va desde los 100 a 400 nm de longitud de onda. A los fines de su estudio, respecto de sus efectos biológicos y su interacción con la materia, se la divide en tres bandas: UVC de 100 a 280, UVB de 280 a 315 nm y UVA de 315 a 400 nm.

Los efectos de la luz solar se dan principalmente por radiación UVB, siendo los de la UVA relativamente poco importantes (la UVC es casi totalmente absorbida por la atmósfera). Por otro lado, debido al uso extendido de los dispositivos denominados «camas solares», los efectos por cuenta de las UVA solas han tomado una gran impor-

tancia.

Las lámparas actualmente en uso en los establecimientos que ofrecen los servicios de camas solares generan radiación en el rango de UVA, principalmente por problemas de seguridad: los tipos anteriores de generadores emitían una significativa cantidad en el rango UVB y UVC y han causado diversos problemas (quemaduras, frecuentes pruritos) a los usuarios. De cualquier modo, las lámparas hoy utilizadas emiten una cierta cantidad de UVB, en el rango de 0,5 % al 4 % de la emisión total, según experiencias de laboratorio y de campo realizadas por diversos grupos de investigación. Esto no es una cuestión menor en la discusión, ya que las UVB son biológicamente más activas que las UVA para diversos efectos adversos, por ejemplo: son de 500 a 1000 veces más eficaces en su acción eritematosa.

Considerando que existen efectos aditivos y potenciadores respecto de la absorción de radiación UV, que los diversos bronceados y hasta quemaduras dejan su historia sobre la piel, y debido también a la gran proliferación de los centros de bronceado (se estima que cerca de un millón de norteamericanos visitan establecimientos de bronceado por día, mientras que en nuestro país la cifra rondaría las 100.000 personas diarias), es que diversas entidades científicas (2) establecieron que la exposición a radiación UV para fines cosméticos sea severamente desaconsejada.

Con todas estas consideraciones en la mano, y teniendo en cuenta que estamos ante un problema cultural, de elección personal, de imagen y sobre el que algunos pueden aducir razones de bienestar psicológico y emocional (que forman parte de una definición amplia del concepto de salud), es que tenemos que plantear un esquema de regulación que implique minimización de riesgos para el usuario, mientras se implementan acciones educativas en un marco más amplio que abarque también las exposiciones solares (como, por ejemplo, a través del programa «Capa de ozono y salud») para lograr la toma de conciencia por parte de la población, del problema que representa para su salud este tema.

### Acciones regulatorias

Diversas áreas del Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación como así también otros organismos gubernamentales (tales como el Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires o el Poder Legislativo de la Provincia de La Pampa) están trabajando en el área de las radiaciones ultravioletas, en cuestiones técnicas, o bien en reglamentaciones que tocan diversos aspectos del problema.

El Departamento de Tecnología Médica ha sido designado, por parte de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, para elabo-

rar normativas que abarquen las condiciones de importación, uso, mantenimiento y otros requisitos técnicos a cumplimentar por los dispositivos emisores de radiación ultravioleta, tanto para uso cosmético como para uso terapéutico.

Esta reglamentación (aún no aprobada) se está elaborando en el seno de una comisión integrada por representantes del Departamento, de otras áreas de la ANMAT (Depto. de Evaluación de Medicamentos y Afines, Depto. de Relaciones Institucionales y Comunicación Social), otras dependencias del Ministerio (Dirección Nacional de Fiscalización Sanitaria) y por representantes de la Sociedad Argentina de Dermatología.

Con respecto a los equipos, se tienen en consideración aspectos de funcionamiento tales como control de tiempos de exposición y composición del espectro UV emitida por el artefacto, la protección del usuario mediante el uso de protectores oculares con filtros UV con una muy baja transmitancia en el rango UV de la radiación incidente. También deberá proveerse información técnica con referencia al reemplazo del dispositivo emisor: frecuencia de recambio, tipo y potencia del tubo; la inforijación técnica se completa a través de una serie de etiquetas con un contenido mínimo obligatorio (incluso advertencias al usuario y al operador).

Otro aspecto en discusión es la capacitación del personal operador de los dispositivos: se estudia el establecimiento de la certificación del personal por servicios de dermatología o fotobiología habilitados por este Departamento. No menos importante es la información que se obtiene del usuario y la que se le brinda en forma de propaganda y/o instrucciones. Se establece una ficha mínima acerca de la salud dermatológica y otros datos relevantes para planificar y limitar la exposición a los UV, a la vez que la publicidad que se hace con respecto al uso de estos productos y sus efectos deberá ser autorizada por la ANMAT.

### Notas

(1) Organización Mundial de la Salud, Fact Sheet N° 133, Setiembre 1996.

(2) Grupo de Fotobiología de la Academia Americana de Dermatología. La Fundación del Cáncer de Piel y el Grupo de Fotobiología Británico entre otros, y casi la mayoría de los profesionales dermatólogos locales.

## FARMACOVIGILANCIA

# SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA: NECROSIS HEPÁTICA POR TOLRESTAT Y RETIRO DEL MERCADO

Dra. M. Foppiano, Dr. G. Lombardo  
INAME. Depto. Farmacovigilancia

El Tolrestat es un nuevo inhibidor de la aldosa reductasa, desarrollado como una nueva terapéutica en el tratamiento de las complicaciones graves secundarias de la diabetes, entre ellas la neuropatía, la retinopatía y la nefropatía (1).

Deseamos comentar un caso clínico de necrosis hepática por Tolrestat y la secuencia entre dicho caso y el retiro del mercado del medicamento a nivel mundial.

### Caso clínico

En el mes de mayo de 1995 se recibió, mediante el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, y por dos vías distintas (un Hospital y el Laboratorio productor), la notificación de un caso de necrosis hepática masiva en una paciente que estaba bajo tratamiento con Alrestín N.R. (Tolrestat 200 mg. por día, del Laboratorio John Wyeth).

La paciente, de sexo femenino, 41 años de edad, pesaba 51 kg., medía 1,61 metros, y presentaba una diabetes tipo I de siete años de evolución. No presentaba embarazo, no fumaba, ni tenía antecedentes de alergia o enfermedad hepática ni aumento de niveles de enzimas hepáticas.

La paciente se encontraba recibiendo, concomitantemente con el Tolrestat, insulina humana desde hacía un año y nifedipina (20 mg. diarios) por hipertensión. Comienza con ictericia y dolor abdominal en hipocondrio derecho. La enzima TGP se encontraba en 2735 Unidades (valor normal hasta 40 Unidades) y la bilirrubina total en 2.5 mg/L (valor normal hasta 1 mg/L). La ecografía mostraba un hígado aumentado de tamaño, homogéneo con conductos biliares normales. A los diez días del comienzo de los síntomas, la ictericia aumenta y los datos de laboratorio muestran una TGP de 3066 Unidades, bilirrubina total de 16.3 mg/L, tiem-

po de protrombina de 76% (valor normal entre 90 y 100%) y fosfatasa alcalina de 1264 U (valor normal hasta 280 U).

A los veinte días de comenzados los síntomas, la paciente empeora y es hospitalizada en terapia intensiva. La paciente fallece al mes de suspender la droga luego de los primeros síntomas de origen hepático, y a los 80 días de comenzado el tratamiento. Los últimos valores de laboratorio mostraron un tiempo de protrombina de 13%, bilirrubina total 26mg/100mL, TGP 2169 U. El diagnóstico por biopsia hepática transyugular fue de necrosis hepática masiva. Fue el primer caso mundial de muerte por necrosis hepática masiva relacionada con Tolrestat reportado al laboratorio productor.

Ante esta notificación, se buscaron en la bibliografía internacional antecedentes de hepatopatías por el uso del Tolrestat, sin que se encontrara información al respecto. Se realizó una consulta con el Centro Colaborativo de Drogas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), situado en Uppsala (Suecia), para conocer los antecedentes de efectos adversos del Tolrestat en otros países. Se recibió la información sobre notificaciones por Tolrestat: 5 casos de aumento de las enzimas hepáticas, 1 caso de falla hepática, 16 casos de función hepática anormal, 3 casos de hepatitis y 1 caso de hepatoesplenomegalia, de un total de 198 reacciones adversas notificadas para la droga. Aunque el banco de datos de la OMS es heterogéneo, la existencia de las notificaciones comentadas fue parte importante de la información de la que disponíamos en esos momentos.

Se decide citar al Laboratorio productor para solicitar la siguiente información:

1.1 Nómina de países en los cuales el Laboratorio John Wyeth comercializa el principio activo TOLRESTAT, y Fecha de comienzo de la comercialización en dichos países.

|            |             |
|------------|-------------|
| Argentina: | Nov. 1992   |
| Chile:     | Nov. 1994   |
| Grecia:    | Junio 1991  |
| Irlanda:   | Feb. 1988   |
| Italia:    | Enero 1990  |
| México:    | Abril 1989  |
| Filipinas: | Enero 1991  |
| Uruguay:   | Agosto 1992 |

1.2 Condiciones de venta en dichos países: venta bajo receta en todos los países.

1.3 Número estimado de pacientes tratados con TOLRESTAT en Argentina. Se estimó un total de 3000 pacientes.

Se determinó, asimismo, que el caso clínico descrito era el primero del que se tenía conocimiento en el país y a nivel internacional, por parte del laboratorio productor y de la OMS.

Se evaluó el prospecto interno del Tolrestat, en el cual figuraba el posible efecto adverso hepático y la necesidad de realizar estudios de enzimas hepáticas en los pacientes que reciben el medicamento.

Con estos datos, se mantuvieron reuniones con el Director Médico del laboratorio productor, para enviar en forma urgente a todos los médicos prescriptores una carta de alerta ("Dear Doctor") explicando los efectos adversos hepáticos graves que podrían presentar los pacientes que recibían Tolrestat, y la necesidad de realizar un control de enzimas hepáticas (fundamentalmente la TGP) una vez por mes. La nota fue enviada a más de 1.200 médicos, especialistas y clínicos, y explicaba que:

«... Toda vez que se encuentre ante la necesidad de prescribir Alrestín (Tolrestat) a un paciente con neuropatía sensitivo-motriz periférica, recuerde que es necesario realizar un control de enzimas hepáticas (fundamentalmente la TGP) mensualmente, durante los primeros seis meses, y cada tres meses durante el segundo semestre...»

En la misma carta se explicaba también la forma de procedimiento ante un aumento de la enzima TGP.

En el mes de octubre de 1996, se presenta al Departamento de Farmacovigilancia el Director Médico

del Laboratorio John Wyeth, comentándonos que se estaban realizando tres estudios clínicos doble-ciegos controlados contra placebo en los que se evaluaba la seguridad y eficacia del medicamento Tolrestat. En el tratamiento de la neuropatía diabética, los resultados de estos estudios comprobaron que, si bien la droga proporciona una reducción significativa de los niveles de Sorbitol, el resto de los estudios (velocidad de conducción nerviosa, percepción vibratoria, etc.) no proporcionan evidencias concluyentes sobre la eficacia del producto. Lo mismo ocurrió en los estudios sobre la retinopatía y la nefropatía diabética.

Asimismo, durante el año 1996, ocurrieron dos muertes más en Canadá y en Italia (durante los meses de agosto y setiembre respectivamente), relacionadas con el Tolrestat e insuficiencia hepática (Ver figura 1).

El laboratorio y la ANMAT han llegado a la conclusión de que el índice de riesgo-beneficio del producto no justifica su utilización. Por consiguiente, en el mes de octubre de 1996, el Laboratorio John Wyeth decidió suspender, a nivel mundial, la comercialización del Tolrestat (Alrestín N.R.). Para ello, en la Argentina envió una nota de retiro del mercado a farmacéuticos, médicos y droguerías.

### Comentario

El primer efecto adverso de necrosis hepática por Tolrestat fue detectado por el Sistema Nacional de Farmacovigilancia un año antes de la suspensión a nivel mundial de la droga, lo que motivó un "Dear Doctor" en la Argentina en prevención de posteriores efectos adversos. Es de destacar que no se contaba con bibliografía nacional ni internacional, y sin casos previos de muerte por el medicamento. Esto motivó una investigación, por parte de la autoridad sanitaria y el laboratorio productor, el cual constituyó una "Señal" (Signal) que dio lugar a una actividad regulatoria, al completarse con otros dos casos a nivel mundial.

### Bibliografía

1- Tsai-SC; Burnakis-TG, Aldose reductase inhibitors: an update, Ann-Pharmacother. 1993 Jun.; 27(6): 751-4

Todo el texto está basado en información no publicada provista por la Organización Mundial de la Salud y del laboratorio productor.

|  | Primer caso: Argentina<br>Edad: 41 años<br>Diabetes tipo I<br>durante 7 años | Segundo caso: Canadá<br>Edad: 65 años<br>Diabetes tipo I<br>durante 50 años | Tercer caso: Italia<br>Edad: 16 años<br>Diabetes tipo I<br>desde los 3 años |
|--|--|---|---|
| Cronología                                     |  |   |   |
| Comienzo de la prescripción                    | Noviembre de 1994  | 15 de Mayo de 1996  | Mayo de 1996  |
| Comienzo de los síntomas                       | 5 de Enero de 1995   | 5 de Julio de 1996  | 13 de Septiembre de 1996  |
| Día de tratamiento al comienzo de los síntomas | Día 55 del tratamiento   | Día 60 del tratamiento  | Día 150 del tratamiento (aprox.)  |
| Suspensión del Tolrestat                       | 5 de Enero de 1995   | 5 de Julio de 1996  | 13 de Septiembre de 1996  |
| Muerte   | 5 de Febrero de 1995   | 7 de Agosto de 1996   | 24 de Septiembre de 1996  |
| Dosis  | 200mg. diarios vía oral  | no disponible   | 200mg. diarios vía oral   |
| Valores de Laboratorio                         |  |   |   |
| TGP antes del tratamiento                      | no disponible  | 30 U/L  | no disponible   |
| TGO antes del tratamiento                      | no disponible  | 26 U/L  | no disponible   |
| TGP  | 2780 U/L   | 3494 U/L  | no disponible   |
| TGO  | 2470 U/L   | 2780 U/L  | no disponible   |
| Bilirrubina total                              | 31.7 mg/100mL  | 38 mg/100mL   | 23.4 mg/100mL   |
| Curso clínico                                  | falla hepática progresiva,<br>oliguria, ascitis y encefalopatía              | falla hepática progresiva,<br>oliguria, ascitis y encefalopatía             | falla hepática progresiva<br>y falla renal                                  |
| Anatomía patológica                            | necrosis masiva hepática   | no disponible   | no disponible   |

**FIGURA 1:**

**Información sobre los tres casos de muerte por Tolrestat en la  
Argentina, Canadá e Italia.**

## FICHA FARMACOTÉCNICA

# INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS ERITROMICINAS

Estos antibióticos del grupo de los macrólidos presentan interacciones con los fármacos o sustancias que a continuación se detallan; éstas no necesariamente deben presentarse y serán función de las cantidades presentes en el organismo.

Las eritromicinas comprenden: eritromicina base, eritromicina estolato, eritromicina etilsuccinato, eritromicina gluceptato, eritromicina lactobionato y eritromicina estearato.

## 1- Interacciones de mayor significación clínica

\* **Carbamazepina o Ácido Valproico:** se recomienda precaución en el uso de eritromicinas en aquellos pacientes que están recibiendo los anticonvulsivantes indicados, ya que las eritromicinas pueden inhibir sus metabolismos, dando como resultado un aumento de la concentración plasmática de la carbamazepina o del ácido valproico.

\* **Cloranfenicol o Lincomicina:** antagonizan los efectos de las eritromicinas. Por lo tanto, no se recomienda su uso concurrente debido a que estos medicamentos pueden desplazar o impedir la unión de las eritromicinas a las subunidades 50 S del ribosoma bacteriano.

\* **Ciclosporina:** se ha reportado que las eritromicinas aumentan la concentración plasmática de ciclosporina y pueden incrementar el riesgo de nefrotoxicidad.

\* **Medicamentos hepatotóxicos:** el uso concurrente de eritromicinas con los siguientes medicamentos puede aumentar el potencial hepatotóxico: acetaminofeno (en altas dosis y tratamiento prolongado), amiodarona, anabólicos esteroides, andrógenos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, anticonvulsivantes, antiinflamatorios no esteroides, carbamazepina, dantrolene, estrógenos, disulfiram, felbamato, fluconazol, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, ketoconazol por vía oral, mercaptopurina, metildopa, nitrofuranos, fenotiazida, fenitoina, rifampina, sufametoxazol-trimetoprina, metildopa, nitrofuranos, fenotiazida, fenitoina, rifampina, sufametoxazol-trimetoprima, ácido valproico, zidovudina.

\* **Warfarina:** el uso de eritromicinas en pa-

cientes medicados crónicamente con warfarina puede resultar en un excesivo aumento del tiempo de protrombina y en un aumento del riesgo de hemorragias, especialmente en ancianos, por lo tanto es recomendable el monitoreo de los tiempos de protrombina.

\* **Xantinas tales como aminofilina, cafeína, oxtrifilina, teofilina:** el uso concurrente de eritromicinas con xantinas (excepto difilina) puede disminuir el clearance de teofilina, dando como resultado un aumento de su concentración sérica. Este efecto ocurre comúnmente a los 6 días de la administración conjunta, porque la magnitud de la reducción del clearance es proporcional al pico de concentración sérica de eritromicina.

El ajuste de la dosis de xantinas será necesario durante y después de la terapia con eritromicinas.

\* **Astemizol o Terfenadina:** el uso concurrente de estos fármacos con eritromicinas está contraindicado, debido al aumento del riesgo de cardiotoxicidad, con trastornos tales como *torsade de pointe*, taquicardia ventricular y muerte.

\* **Alfentanil:** las eritromicinas pueden disminuir el clearance del alfentanil, y por lo tanto aumentar su tiempo de acción.

## 2. Interacciones de moderada significación clínica

\* **Alcohol:** el consumo de alcohol en tratamientos con eritromicina intravenosa aumenta el pico de concentración sanguíneo del alcohol en 40 %, si bien no se conoce con certeza el mecanismo de este aumento se considera que podría estar relacionado con el más rápido vaciamiento gástrico.

La mayor absorción del alcohol podría verse favorecida por la menor exposición de éste, en la mucosa gástrica, a la de alcohol deshidrogenasa y , al mismo tiempo, de tránsito intestinal.

Esta interacción puede ser menor en el caso de la administración del fármaco por vía oral.

\* **Digoxina:** las eritromicinas pueden alterar la flora intestinal que normalmente inactiva una cantidad de digoxina antes de su absorción. Así, las eritromicinas, en forma secundaria, evitan la inactivación

de la digoxina, permitiendo que más digoxina sea absorbida, con el consecuente aumento de los niveles de digoxina.

\* **Ergotamina:** las eritromicinas inhiben el metabolismo de la ergotamina y ha sido reportado el incremento de vasoespasmos asociados con ergotamina.

\* **Lovastatin:** la terapia conjunta con este fármaco puede aumentar el riesgo de rhabdomiolisis, probablemente debido a la inhibición del metabolismo del lovastatin y su consecuente aumento sérico.

\* **Midazolán o Triazolán:** las eritromicinas pueden disminuir el clearance de estas drogas, con el consecuente aumento de sus efectos farmacológicos.

\* **Medicamentos ototóxicos:** el uso conjunto de los siguientes medicamentos con altas dosis de

eritromicinas, en pacientes con problemas renales, puede aumentar el potencial ototóxico: antibióticos aminoglucósidos, antiinflamatorios no esteroideos, capreomicina, deferoxamina, furosemida, quinidina, salicilatos (altas dosis y largo tratamiento) y vancomicina parenteral.

\* **Penicilinas:** Los antibióticos bacteriostáticos pueden interferir con el efecto bactericida de las penicilinas en el caso de tratamiento de meningitis y en otras infecciones donde es importante el rápido efecto bactericida. Por lo expuesto, sería recomendable evitar la terapia conjunta de penicilinas y eritromicinas.

**Referencia:** Material bibliográfico seleccionado del Drug Information for Health Care Professional; 16th. Edition.