

Vol. VI (nº 1) -JULIO DE 1998-

ANMAT Responde

Sistema Nacional de Tecnovigilancia

Evaluación de dispositivos médicos

Ficha farmacológica (Nitratos)

Importancia de la notificación de reacciones adversas por medicamentos

ANMAT INFORMA: se realizó importante congreso internacional

Formulario para notificación de fallas y/o defectos en productos y equipos médicos

MINISTRO DE SALUD
Dr. ALBERTO JOSÉ MAZZA

SECRETARIO DE POLÍTICAS 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. Extraordinario Emérito
Dr. Pablo M. Bazerque

Sub Dirección

Dr. Andrés Mario Pinard

Consejo Asesor Permanente

Dr. Alberto Alvarez
Prof. Tit. Dra. Estela Giménez
Lic. Carlos Napolitani
Prof. Tit. Dr. Rodolfo Rothlin
Prof. Tit. Luis María Zieher

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

Prof. Adj. Dr. Roberto Lede

Servicio de Comunicación Social

Dr. Pablo U. Copertari

Supervisión

Prof. Adj. Dr. Mauricio Garfinkel

Queda hecho el depósito que marca la ley
11.723

Copyright 1995 ANMAT
Printed in Argentina

ANMAT RESPONDE



CONSULTAS ACERCA DE
LA LEGALIDAD DE LOS
MEDICAMENTOS



**ANMAT
RESPONDE**

RESPUESTA
AL USUARIO
ADQUIRENTE



0800-333-1234



4342-4578



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

Dirección de Tecnología Médica A.N.M.A.T.

Sistema Nacional de Tecnovigilancia

Introducción

Uno de los objetivos principales de la ANMAT es desarrollar todas las estrategias necesarias para proteger la Salud Pública en lo que se refiere a la seguridad de los dispositivos y equipos de uso en medicina durante la utilización de los mismos. Esta responsabilidad cubre una extensa serie de dispositivos usados en los Hospitales Públicos, Sanatorios y Clínicas Privadas, y también en la comunidad. Los dispositivos a estudiar incluyen un amplio rango de productos: jeringas, catéteres, instrumental de cirugía, equipos de anestesia, implantes, aparatos de rayos X, defibriladores, prótesis y dispositivos utilizados en laboratorios hospitalarios entre otros.

Los problemas, mal funcionamiento, daño o potencial daño derivados de la utilización de los dispositivos médicos pueden ser incluidos en el término incidente adverso (IA).

Para conocer lo que está aconteciendo con los dispositivos utilizados en medicina debemos contar con una herramienta que nos permita reconocer los problemas o daños que surjan de su utilización o accionamiento, tanto al paciente, al operador como así también al medio ambiente que lo circunda.

Un incidente adverso es un daño o potencial riesgo de daño no intencionado al paciente, operador o al medio ambiente, que ocurre como consecuencia de la utilización de un dispositivo o aparato de uso médico.

Uno de los objetivos principales del Sistema Nacional de Tecnovigilancia es tomar contacto con dichos incidentes, mediante la recepción de reportes de incidentes adversos, evaluarlos en forma rápida para reconocer los posibles riesgos para la salud pública y tomar las

acciones regulatorias necesarias a la luz de los resultados de la investigación.

La tecnovigilancia puede ser definida como el conjunto de métodos y observaciones, que nos permite detectar incidentes adversos durante la utilización de un dispositivo médico, que puedan causar un daño al paciente, operador o al medio ambiente que lo circunda.

Los incidentes adversos pueden clasificarse, siguiendo las directivas de la Organización Mundial de la Salud, en leves, moderados o graves. Los incidentes adversos leves no modifican la calidad de vida del paciente ni sus actividades diarias normales, los IA moderados modifican las actividades diarias normales y los IA graves son aquellos que ponen en peligro la vida del paciente, provocan su hospitalización o prolongación de su hospitalización y son potencialmente teratogénicos.

A veces, los IA leves pueden convertirse en una señal de advertencia, porque al ser notificados y corregidos, previenen la ocurrencia de daños muchos más graves.

La detección de los IA y su oportuna corrección pueden ahorrar recursos económicos medidos en días de internación y prevenir sufrimiento humano.

¿Quiénes pueden reportar incidentes adversos?

Los profesionales de la salud son los agentes naturales para enviar los reportes de IA al Sistema Nacional de Tecnovigilancia. Pero también los usuarios y pacientes pueden reportar incidentes adversos sucedidos con aparatos y dispositivos de uso en medicina.

¿Qué elementos básicos posee un reporte de incidentes adversos?

Un reporte de incidentes adversos se compone básicamente de una notificación referente a un paciente con un incidente adverso sospechado de haber sido producido o inducido por un dispositivo o aparato de uso en medicina.

Debemos aclarar que los nombres del denunciante y del paciente son confidenciales y no se revelan fuera del Sistema.

¿Los reportes son voluntarios u obligatorios?

Para los profesionales de la salud la notificación de IA es voluntaria, mientras que para las empresas productoras, importadoras o distribuidoras que tengan información de un IA es aconsejable y deseable que notifiquen el mismo al Sistema Nacional de Tecnovigilancia.

¿Cómo se evalúan los reportes de incidentes adversos?

Los reportes de incidentes adversos se evalúan de acuerdo a una serie de pasos que se detallan a continuación:

Calidad de la documentación: es aconsejable que el reporte contenga la mayor cantidad de información posible sobre el incidente, su relación tiempo—espacial con el dispositivo sospechado, su duración, consecuencias sobre la salud que se han producido, etc.

Relevancia del reporte: con respecto a incidentes desconocidos, gravedad del incidente, problemas durante su utilización, impacto potencial del incidente adverso en la salud pública. Los nuevos dispositivos de reciente aparición en el mercado deben ser evaluados permanentemente dado que no se conocen acabadamente sus potenciales riesgos de producir IA.

Evaluación de la causalidad: los reportes de IA siempre describen una

sospecha de IA, y casi nunca una certeza de culpabilidad. Para realizar la evaluación se consideran básicamente cuatro ítems:

1) La relación temporal entre el dispositivo y el IA.

2) El conocimiento de que el dispositivo puede causar un daño o riesgo de daño observado.

3) La exclusión de otras causas que puedan haber provocado el IA.

4) Los antecedentes o la bibliografía señalan la existencia del IA.

¿Para qué sirven los reportes de incidentes adversos?

Frecuentemente los reportes de IA constituyen hipótesis para futuras investigaciones y estudios, con el propósito de confirmar o refutar la asociación. Los reportes de IA son muy útiles para realizar:

Regulación de los dispositivos y aparatos de uso médico: el conocimiento de los IA producidos por dispositivos o aparatos de uso en medicina sirve para realizar las actividades regulatorias en resguardo de la salud pública.

Información sobre los IA: la información que surja del Sistema Nacional de Tecnovigilancia puede ser distribuida a los profesionales de la salud, operadores y usuarios que los utilizan.

Educación y feed-back: se realiza mediante la devolución de los reportes en forma de informes, clases y publicaciones para los profesionales de la salud.

Se debe aclarar que los datos recibidos en el Sistema Nacional de Tecnovigilancia son totalmente confidenciales y no son informados fuera del sistema.

Ejemplos de incidentes adversos reportados a sistemas de vigilancia de dispositivos de uso médico en el mundo.

-Una bomba de infusión se detiene, debido a un mal funcionamiento de la misma, pero no señala el hecho con una alarma apropiada; el paciente no recibe durante algunas horas el tratamiento adecuadamen-

te.

-Un stent (dispositivo muy utilizado en cirugía cardiovascular) situado en una arteria coronaria se cierra abruptamente en un paciente al que se le había recientemente colocado. El paciente sufre de un infarto de miocardio como consecuencia del incidente adverso.

-Un implante mamario genera un encapsulamiento del mismo con dolores y problemas estéticos para la paciente. El mismo debe ser removido.

-Un marcapaso no funciona adecuadamente, produciendo trastornos del ritmo cardíaco a los pacientes que lo recibieron; el mismo debió ser removido. El marcapaso fue retirado del mercado (según directivas de la Organización Mundial de la Salud).

—Un catéter se fractura durante la inserción del mismo, sin evidencias de mala técnica de colocación. La parte fracturada puede ser removida sin realizar intervención quirúrgica.

¿Cuáles son los dispositivos de uso médico?

A continuación se muestra una lista de algunos dispositivos dentro del amplio rango de productos que son considerados dispositivos de uso en medicina.

- Monitores y máquinas para anestesia.
- Monitores de enuresis y apneas.
- Ojos artificiales.
- Brazos artificiales.
- Autoclaves y esterilizadores
- Equipos de transfusión.
- Medidores de flujo sanguíneo.
- Dispositivos de filtración, infusión y transfusión de sangre.
- Implantes mamarios.
- Dispositivos de asistencia cardíaca.
- Monitores cardíacos.
- Dispositivos para bypass cardiopulmonar.
- Separadores de células.
- Preservativos.
- Lentes de contacto.
- Catéteres coronarios.
- Ecógrafos
- Desfibriladores

- Material odontológico.
- Equipos odontológicos.
- Equipos de rayos X.
- Dializadores.
- Vestimenta y equipos de protección personal.
- Dispositivos de electrocirugía.
- Endoscopios.
- Sistemas de alimentación enteral y parenteral.
- Examinador de anteojos.
- Gabinetes de calentamiento de sangre y flúidos.
- Monitoreo fetal.
- Auriculares.
- Válvulas cardíacas.
- Camas hospitalarias.
- Shunts para hidrocefalia.
- Intensificadores de imágenes.
- Pañales para incontinencia.
- Incubadoras.
- Bombas de infusión.
- Dispositivos intrauterinos.
- Catéteres intravasculares y cánulas.
- Aceleradores lineales.
- Aparatos de resonancia magnética.
- Aparatos de láser.
- Nebulizadores.
- Implantes ortopédicos.
- Dispositivos para ostomías e incontinencia.
- Dispositivos para la oxigenoterapia.
- Marcapasos.
- Equipos de fisioterapia.
- Equipos de medición fisiológica.
- Zapatos prescriptos.
- Aparatos para la medición de la tensión arterial.
- Dispositivos de succión.
- Anteojos pra cirugía.
- Instrumental quirúrgico.
- Material de suturas, clips.
- Jeringas y agujas.
- Termómetros.
- Catéteres urinarios.
- Espéculos vaginales.
- Bolsas de drenaje.
- Ventiladores.
- Dispositivos para ayudar a caminar.
- Sillas de ruedas.

EVALUACION DE DISPOSITIVOS MÉDICOS

Introducción:

La aprobación de un dispositivo médico tiene su basamento en la determinación científica de la seguridad y eficacia de los biomateriales o combinación de materiales. Los dispositivos médicos deben cumplir con normas que aseguren que los beneficios son superiores a los riesgos a los que se ve sometido el paciente cuando está en contacto con el mismo. Los procedimientos básicos de evaluación de un dispositivo médico han sido divididos en tres fases: Fase I y II de los tests de biocompatibilidad (basados en estándares de uso internacional) y fase III de seguridad y eficacia del dispositivo.

Un biomaterial puede ser definido como cualquier sustancia, diferente de los medicamentos, o combinación de sustancias, de origen sintético o natural, el cual puede ser usado por un período de tiempo, como un todo o como parte de un sistema que trata, aumenta o reemplaza un tejido, órgano o función en el organismo humano (National Institute of Health, 1992).

La información necesaria para realizar un análisis de riesgo de los dispositivos médicos fue resumida por la European Committee for Normalization (CEN 1993):

- 1 Datos de diseño y fabricación suficientes para poder verificar la composición del producto.
- 2 Toda la información pertinente a su utilización previa en otros países.
- 3 Evidencias de tests de laboratorio del producto.
- 4 Datos relativos a toxicidad y su evaluación.

5 Justificación acerca de que los ingredientes, materiales o productos no presentan un peligro significativo.

6 Factores tomados en cuenta para establecer un factor de seguridad, o el beneficio del dispositivo.

7 Las evidencias sobre las cuales se realiza un pedido de utilización del dispositivo médico.

Biocompatibilidad

Biocompatibilidad es el estudio de cómo el organismo afecta al implante (por ej. corrosión y degradación) y cómo el implante afecta al organismo (por ej. inflamación o respuesta alérgica)

Un material biocompatible es aquel capaz de ser implantado, no puede causar una reacción sistemática tóxica, no posee cualidades carcinogénicas, y la respuesta local inflamatoria no causa dolor, edema o necrosis. (Enciclopedia Handbook of Biomaterials and Bioengineering, 1995).

Para evaluar los efectos biológicos de los dispositivos médicos se debe considerar (ISO 10993):

1. Las características y propiedades de los materiales deben ser tomados en cuenta. Esto incluye las propiedades químicas, toxicológicas, físicas, eléctricas, morfológicas y mecánicas.
2. Los materiales de producción, el producto final, posibles productos de degradación o liberación.
3. Una selección de tests y su interpretación acerca de la naturaleza, grado, frecuencia, duración y condiciones de exposición del dispositivo médico en el organismo.
4. Todos los peligros potenciales biológicos deberían ser considerados con cada material y con el producto final.

5. Cuando sea posible, debe existir evidencia in vitro antes de realizar estudios in vivo.

6. Los cambios de fuente o especificación de materiales, formulación, procesos, empaquetado, esterilización o indicación de uso, como así también información sobre cualquier incidente adverso debe ser evaluado con respecto a posibles cambios de los efectos toxicológicos y la necesidad de tests toxicológicos adicionales.

Los dispositivos clasificados por su riesgo en Clase III deben ser evaluados para determinar la toxicidad potencial resultante del contacto de los materiales del dispositivo con el organismo. Los dispositivos no deben:

1. Producir efectos sistémicos o locales adversos.
2. Ser carcinogénico.
3. Producir efectos en el desarrollo en la reproducción

La evaluación de un nuevo dispositivo clase III para uso en seres humanos requiere de datos sobre tests para asegurar que los beneficios del dispositivo excederán cualquier riesgo potencial producido por el dispositivo.

De acuerdo con los estándares ISO 10993, denominada «Evaluación biológica de dispositivos médicos», se deben realizar diferentes tests de acuerdo al contacto (en cuanto a tipo y duración) del dispositivo médico con el organismo.

Se aclara que, para ciertos dispositivos médicos, especiales y con nuevos materiales, es posible que se soliciten tests adicionales a los incluidos en el gráfico número 1. Para una guía de los tests utilizados por FDA e ISO 10993, ver gráfico 1.

Seguridad

La seguridad de un dispositivo médico debe ser el resultado de estudios que determinen que no producen eventos adversos en los sistemas biológicos, tanto local como sistémicamente, o dicho de otro modo, que los beneficios sean mayores a los riesgos. Dentro de la seguridad también debe ser probada la capacidad del biomaterial en cuanto a su esterilidad y capacidad de «no infectable», no tóxico local ni sistémico, no carcinogénico, no mutagénico, no antigénico y biocompatible a largo plazo.

Parámetros a ser evaluados en los dispositivos médicos

La evaluación de un dispositivo médico se puede categorizar en 3 subsectores (Enciclopedia Handbook of Biomaterials and Bioengineering, 1995):

1. Los parámetros del paciente y de la cirugía.
2. Los parámetros relativos a la función del dispositivo médico:
 - 2.a. Parámetros de diseño.
 - 2.b. Fallas de dispositivo.
3. Los parámetros relativos al diseño de los dispositivos médicos:
 - 3.a. Propiedades del material.
 - 3.b. Configuración del dispositivo médico.

Cada grupo de dispositivo médico (cardiovascular, ortopédico, dental o de implantes de tejidos blandos) deben ser evaluados siguiendo una serie de parámetros derivado de las características de cada grupo en particular.

Parámetros para la evaluación de los dispositivos cardiovasculares (Enciclopedia Handbook of Biomaterials and Bioengineering, 1995)

-Parámetros relativos a la función de los dispositivos: Parámetros de diseño

Con respecto a los requerimientos físicos:

- El material deberá soportar el stress al que se verá sometido: tensión arterial, frecuencia cardíaca, elasticidad, etc.
- Los catéteres de angioplastia tendrán la capacidad de soportar altas presiones.
- La durabilidad del dispositivo deberá comprobarse para más de 20 años.
- El dispositivo deberá, en la medida de lo posible, poder verse a través de rayos X.

Con respecto al flujo sanguíneo:

- Debe cumplir los requerimientos hemodinámicos.
- Se debe eliminar la erosión por cavitación.
- Se deben eliminar las áreas de detenimiento y la formación de vórtex.
- En caso necesario es posible la limpieza efectiva de todas las áreas que tienen contacto con la sangre.

Con respecto a las propiedades de membrana:

- En los dispositivos extracorpóreos para hemodiálisis y oxigenadores sanguíneos.
- Fallas de dispositivo
- Probabilidad de trombos, émbolos.
- Sobrecrecimiento de tejido.
- Probabilidad de reestenosis.
- Infecciones.
- Hemólisis
- Destrucción de elementos de la sangre.
- Degradación o calcificación del dispositivo.
- Fatiga del dispositivo.
- Pérdida perivascular en las válvulas cardíacas.
- Dehiscencia de las suturas del implante.

Factores relativos al diseño del

dispositivo

- Configuración del dispositivo
- Diseño del catéter y material utilizado.
- Diseño para los catéteres agudos y crónicos.
- Propiedades del balón para angioplastia.
- Material vascular para trasplante (natural o sintético).
- Diseño y tipo de material de las válvulas cardíacas (porcino, bovino, etc.).

Propiedades del material

- Fuerza
- Compliance
- Resistencia a la fatiga.
- Fracturas.
- Porosidad.
- Falta de respuesta inflamatoria crónica.
- Bioestabilidad.
- Esterilizabilidad.

Parámetros a ser considerados para los implantes de tejidos blandos

- Parámetros relativos a la función:
- Parámetros de diseño
- Elasticidad del dispositivo.
- Vida útil de más de 20 años.
- Que se logre una integración con el tejido circundante sin una excesiva formación de fibrosis o contracturas.
- Diseño inflable para cirugía reconstructiva.
- Que el dispositivo no interfiera con las mamografías u otros procedimientos terapéuticos.

- Fallas de dispositivo:
- Formación de tejido fibroso excesivo y contractura.
- Migración del dispositivo.
- Fractura o ruptura por impacto o trauma.
- Infección.
- Posibilidad de inducir enfermedades del tejido conectivo.
- Degradación, calcificación.

Disminución del tamaño y o forma del dispositivo.

- Configuración del dispositivo: Implante *mamario*, testicular o peneano.
- Contenido del saco: Solución salina
- Gel de siliconas
- Hidrogel viscoelástico
- Gel viscoelástico
- Diseño salino inflable.
- Gel sólido viscoelástico.
- Implante de colágeno.
- Liberación controlada de un agente por parte del dispositivo para inhibir el exceso de tejido.
- Porosidad del recubrimiento del dispositivo para la integración con el tejido a fin de lograr la estabilización del dispositivo.
- Recubrimiento impermeable para prevenir liberación del gel.
- Controles.
- Propiedades del dispositivo:
- Propiedades del material Fuerza.
- Compliance.
- Resistencia.
- Resistencia a la fatiga. Porosidad.
- Falta de respuesta inflamatoria crónica en respuesta a liberación de sustancia del dispositivo.
- Bioestabilidad.
- Esterilizabilidad.

Seguridad de los operadores, usuarios y medio ambiente. Los productos deberán diseñarse y fabricarse de forma que se eliminen o se reduzcan en la medida de lo posible: (Diario Oficial de las Comunidades Europeas N° L/169/1, del 14 de junio del 1993). Los riesgos de lesiones vinculados a sus características físicas, incluidas la relación volumen presión, las características dimensionales, y, en su caso, ergonómicas. Los riesgos vinculados a las condiciones del medio ambiente razonablemente previsibles, como los campos magnéticos, influen-

cias eléctricas externas, descargas electrostáticas, presión, temperatura o variación de la presión o aceleración.

Los riesgos de interferencia recíproca con otros productos, utilizados normalmente para las investigaciones o tratamientos efectuados. Los riesgos que se derivan, en caso de imposibilidad de mantenimiento o calibración (por ej. en el caso de los productos implantables), del envejecimiento de los materiales utilizados o de la pérdida de precisión de un mecanismo de medida o de control.

También se hace referencia a la protección que cada dispositivo médico debe tener con respecto a:

protección contra radiaciones: los productos deberán diseñarse y fabricarse de forma que se reduzca al mínimo posible la exposición de pacientes, de usuarios y otras personas a emisiones de radiaciones no intencionadas, parásitas o dispersas.

Protección contra riesgos eléctricos: los productos deberán diseñarse y fabricarse de forma que, cuando estén correctamente instalados y se utilicen normalmente o en condiciones de primer defecto, se eviten en la medida de lo posible los riesgos de choque eléctrico accidental. Protección contra los riesgos mecánicos y térmicos: los terminales y los dispositivos de conexión a fuentes de energía eléctrica, hidráulica, neumática o gaseosa que tengan que ser manipuladas por el usuario deberán diseñarse y fabricarse de forma que se reduzca al mínimo cualquier posible riesgo.

Eficacia

La eficacia de un nuevo dispositivo médico debe ser asegurada antes de su liberación al mercado. Podemos dividir al estudio de efi-

cacia antes del primer implante en seres humanos en:

Estudios en modelo animal. En el caso de los dispositivos médicos se deberá utilizar un modelo animal adecuado (usualmente perros, cerdos, cabras o conejos). En éstos estudios debe evaluarse:

- Trombogenicidad y tromboresistencia.
- Tendencia al espasmo vascular.
- Adherencia plaquetaria.
- Posibilidad de estimular la coagulación sanguínea.

Estudios en cadáveres.

Otra forma de evaluar los dispositivos médicos es a través de la colocación de los nuevos dispositivos médicos en cadáveres, para evaluar en la exacta anatomía el dispositivo colocado.

Diseño del estudio

Se debe realizar el diseño del protocolo de estudio, cuyos componentes básicos son:

- Los objetivos.
- El modelo.
- Los métodos de implantación.
- Localización anatómica, modificaciones, creación.
- Número de animales e implantes.
- Duración de los implantes.
- Período de evaluación.
- Evaluación diagnóstica.
- Controles.
- Régimen farmacológico.
- Procedimientos de explantación.
- Formas de evaluación.

NOTIFICACIÓN DE FALLAS Y/O PRODUCTOS Y EQUIPOS MÉDICOS EN PAG. 14

GRÁFICO 1**Tests de evaluación de Dispositivos Médicos de acuerdo al tipo y duración del contacto con el organismo**

| CATEGORÍAS DE DISPOSITIVOS | | EFECTO BIOLÓGICO | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-------------------------|---------------|--|---------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|---------------|--------------|--------------------|
| | | Duración del contacto | | | | (x): Tests de evaluación ISO (o): Tests adicionales | | | | | | |
| | | A-limitado (24 hs.) | B-Prolongado (24 hs.-30 días) | C-Permanente (>30 días) | Citotoxicidad | Sensibilización | Irritación o Reactividad Introcutánea | Toxicidad sistémica aguda | Toxicidad sub-crónica (sub-aguda) | Genotoxicidad | Implantación | Hemocompatibilidad |
| Contacto corporal | | | | | | | | | | | | |
| Dispositivos de superficie | Piel | * | | | X | X | X | | | | | |
| | | | * | | X | X | X | | | | | |
| | | | | * | X | X | X | | | | | |
| | Membrana mucosa | * | | | X | X | X | | | | | |
| | | | * | | X | X | X | O | O | | O | |
| | | | | * | X | X | X | O | X | X | O | |
| | Superficies comprometidas o dañadas | * | | | X | X | X | O | | | | |
| | | | * | | X | X | X | O | O | | O | |
| | | | | * | X | X | X | O | X | X | O | |
| Dispositivos de comunicación externa | Contacto sanguíneo indirecto | * | | | X | X | X | X | | | | X |
| | | | * | | X | X | X | X | O | | | X |
| | | | | * | X | X | O | X | X | X | O | X |
| | Contacto tejido -hueso-dentina | * | | | X | X | X | O | | | | |
| | | | * | | X | X | O | O | O | X | X | |
| | | | | * | X | X | O | O | O | X | X | |
| | Sangre circulante | * | | | X | X | X | X | | O | | X |
| | | | * | | X | X | X | X | O | X | O | X |
| | | | | * | X | X | X | X | X | X | O | X |
| Dispositivos implantables | Tejido - hueso | * | | | X | X | X | O | | | | |
| | | | * | | X | X | O | O | O | X | X | |
| | | | | * | X | X | O | O | O | X | X | |
| | Sangre | * | | | X | X | X | X | | | X | X |
| | | | * | | X | X | X | X | O | X | X | X |
| | | | | * | X | X | X | X | X | X | X | X |

FICHA FARMACOLÓGICA

NITRATOS

Dentro de este grupo de fármacos se incluyen a los siguientes: Eritritol tetranitrato, Dinitrato de Isosorbide, Mononitrato de Isosorbide; Nitroglicerina, Pentaeritritol tetranitrato.

Categoría

Todos los Nitratos poseen acciones farmacológicas similares. Sin embargo, pueden existir variantes.

-Agentes antianginosos: Eritritol tetrahidrato, Dinitrato de Isosorbide, Nitroglicerina, Pentaeritritol tetranitrato, Mononitrato de isosorbide.

-Agente antihipertensivo: Nitroglicerina inyectable.

-Agente vasodilatador: Eritritol tetrahidrato, Dinitrato de Isosorbide, Nitroglicerina, Pentaeritritol tetranitrato.

Indicaciones

-Tratamiento de angina de pecho aguda.

-Profilaxis de angina de pecho aguda.

-Tratamiento de angina de pecho crónica.

-Tratamiento y control de hipertensión.

-Tratamiento conjunto para infarto de miocardio o tratamiento de la falla cardíaca congestiva.

Mecanismo de acción

-Antianginoso y agente de disminución de carga cardíaca. Si bien no es conocido específicamente este mecanismo de acción, se

piensa que estos fármacos producen una disminución de la demanda de oxígeno del miocardio, la cual es atribuible a la reducción de pre-carga y post-carga ventricular izquierda, debida a su vez a una dilatación ventricular (predominantemente) y arterial. De este modo, aumenta la eficiencia de la redistribución del flujo sanguíneo dentro del miocardio.

-Antihipertensivo: vasodilatador periférico.

Biotransformación

La administración oral de estos compuestos sufre un importante metabolismo de primer paso.

Hepática: muy rápida y casi completa.

En sangre: enzimática.

Interacciones medicamentosas más importantes

-Antihipertensivos, medicamentos que producen hipotensión o analgésicos opioides.

-Otros vasodilatadores: el uso concurrente puede intensificar los efectos hipotensivos ortostáticos de los nitratos. En estos casos debe ajustarse la dosis.

-Sildenafil: se potencian los efectos hipotensores de los nitratos.

-Alcohol.

-Simpaticomiméticos: su uso concomitante puede reducir los efectos antianginosos de los nitratos. Los nitratos pueden contrarrestar el efecto vasopresor de los

simpaticomiméticos y producir hipotensión.

- En el caso de la nitroglicerina inyectable, no debería ser usada cuando el paciente padezca de: hemorragia Cerebral; trauma cerebral reciente, ya que la nitroglicerina puede aumentar la presión del fluido cerebroespinal o pericarditis constrictiva.

La relación riesgo-beneficio debería considerarse, en caso de existir los siguientes problemas médicos:

-Para todos los nitratos: cuando el paciente padeciera de anemia severa; hemorragia cerebral; trauma cerebral reciente; glaucoma (ya que los nitratos aumentan la presión intraocular), hipertiroidismo; reciente infarto de miocardio (riesgo de hipotensión y taquicardia que puede agravar la isquemia); cardiomiopatía hipertrófica; empeoramiento de la función renal; sensibilidad a los nitratos.

-Sólo para las formas orales, además de las afecciones ya descritas, deben considerarse: hipermotilidad gástrica; síndrome de mala absorción.

-Sólo para el caso de la nitroglicerina inyectable, además de las afecciones descritas deben considerarse: hipovolemia (riesgo de producir severa hipotensión y shock; debería corregirse antes de el uso de este fármaco en esta

forma farmacéutica), presión normal o disminuida de entrada a los capilares pulmonares (los pacientes pueden ser inusualmente sensibles a los efectos hipotensores).

Eliminación

Por vía renal.

Precauciones a considerar

Embarazo: Para la Food and Drug Administration (FDA), estos medicamentos están comprendidos en la categoría C (no ha habido estudios adecuados y bien controlados en humanos, pero sus potenciales beneficios pueden justificar su uso, a pesar de sus potenciales riesgos).

Lactancia: No se ha documentado que estos fármacos pasen a la leche materna.

Pediatría: No se han realizado estudios apropiados en este tipo de población.

Geriatría: si bien no se han realizado estudios apropiados en este tipo de población, los ancianos son más sensibles a los efectos hipotensores de los nitratos y más susceptibles a padecer problemas renales asociados a la edad. Por lo tanto, este grupo de pacientes pueden requerir mayor atención, al ser más medicados con este grupo de medicamentos.

Información general sobre dosis

La dosis debe ajustarse según las necesidades y tolerancia

individual del paciente.

La tolerancia a los nitratos se manifiesta como una disminución de la respuesta terapéutica o como la necesidad del aumento progresivo de la dosis para mantener el efecto terapéutico.

El desarrollo de esta tolerancia puede ocurrir con cualquier dosis de nitratos que mantengan niveles sanguíneos continuos de la medicación.

Esta tolerancia puede manejarse ajustando la estrategia de dosificación.

Un período óptimo de 8 a 12 horas sin ingesta de nitratos sería útil para atenuar preventivamente los efectos de los nitratos; o sea, el uso de una terapia intermitente con nitratos.

Es aconsejable realizar un monitoreo cuidadoso del paciente, para asegurar que el efecto terapéutico se mantenga. La terapia con nitratos debe discontinuarse si existe visión borrosa o sequedad bucal persistente o severa.

En caso de que se decida discontinuar la medicación, es necesario hacerlo en forma paulatina a fines de no generar «efecto rebote» anginoso.

Sólo para el caso de formas farmacéuticas de administración oral

Ha habido reportes de la presencia de dinitrato de

isosorbide o pentaeritritol tetranitrato, intactas o parcialmente disueltas en las deposiciones.

Algunos pacientes pueden beneficiarse por el cambio de la forma farmacéutica de tabletas de liberación extendida a cápsulas de liberación extendida o a tabletas de liberación normal.

Sólo para el caso de tabletas de nitroglicerina de liberación bucal extendida o tabletas sublinguales, el tiempo de disolución bucal, en el caso de las tabletas de liberación bucal extendida, varía en la mayoría de los pacientes de 3 a 5 horas.

Este tiempo de disolución se incrementa cuando la tableta es tocada con la lengua o con la ingesta de líquidos calientes.

El uso de este tipo de medicación no es recomendable en el momento de acostarse, debido al riesgo de aspiración.

Dieta

La administración de formas farmacéuticas orales no bucales deben ser tomadas preferentemente con agua, y con el estómago vacío, entre 1 hora antes o 2 horas después de las comidas, de forma tal de aumentar la absorción.

Referencia Bibliográfica: USP DI 18 th. Edition 1998.

| PRINCIPIO ACTIVO | CANTIDAD DE PRODUCTOS APROBADOS POR LA ANMAT | FORMAS FARMACEÚTICAS EN LA ARGENTINA | FORMAS FARMACEÚTICAS EN EE.UU. |
|--------------------------------|--|--|--|
| ESTRITOL TETRANITRATO | DOS | COMPRIMIDO | TABLETA ORAL Y SUBLINGUAL |
| PENTAERITRITOL TETRANITRATO | CUATRO | COMPRIMIDO GRAGEA COMPRIMIDO DE ACCION SOSTENIDA | TABLETA TABLETA DE LIBERACION EXTENDIDA CÁPSULA DE LIBERACIÓN EXTENDIDA |
| MONONITRATO DE ISOSORBIDE | ONCE | CREMA COMPRIMIDO COMPRIMIDO DE ACCIÓN PROLONGADA COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN LENTA COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN SOSTENIDA CÁPSULA DE LIBERACIÓN PROLONGADA | TABLETA TABLETA DE LIBERACIÓN EXTENDIDA |
| DINITRATO DE ISOSORBIDE | DIECINUEVE | COMPRIMIDOS COMPRIMIDO SUBLINGUAL TABLETA SUBLINGUAL CAPSULAS CAPSULA DE ACCION PROLONGADA SPRAY | TABLETA CÁPSULA CÁPSULA DE LIBERACIÓN EXTENDIDA TABLETA DE LIBERACION EXTENDIDA TABLETA SUBLINGUAL CHICLE |
| NITROGLICERINA | CINCUENTA Y DOS | TABLETA SUBLINGUAL INYECTABLE SISTEMA TRANSDERMICO, APOSITO, PARCHES AEROSOL SPRAY CAPSULA GEL COMPRIMIDO SUBLINGUAL COMPRIMIDO GOTAS | TABLETA SUBLINGUAL INYECTABLE SISTEMA TRANSDERMICO UNGÜENTO AEROSOL CAPSULAS DE LIBERACION EXTENDIDA TABLETA DE LIBERACION EXTENDIDA TABLETA DE LIBERACION BUCAL EXTENDIDA |

ABSORCIÓN

| | | |
|--|--|---------------------------|
| ERITRITOL TETRANITRATO | DINITRATO DE ISOSORBIDE | MONONITRATO DE ISOSORBIDE |
| RAPIDAMENTE ABSORBIDA LUEGO DE LA ADMINISTRACION ORAL O SUBLINGUAL | LUEGO DE LA ADMINISTRACION SUBLINGUAL: BIODISPONIBILIDAD DEL 59%. LUEGO DE LA ADMINISTRACION ORAL: BIODISPONIBILIDAD DEL 22%. | CERCANA AL 100% |

UNIÓN A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

| | |
|----------------|---------------------------|
| NITROGLICERINA | MONONITRATO DE ISOSORBIDE |
| MODERADA, 60% | MUY BAJA, 4% |

VIDA MEDIA

| | | |
|-------------------------------------|---------------------------|------------------|
| DINITRATO DE ISOSORBIDE | MONONITRATO DE ISOSORBIDE | NITROGLICERINA |
| SUBLINGUAL: 1 HORA ORAL: 4 HORAS | 5 HORAS | DE 1 A 4 MINUTOS |

COMIENZO DE LA ACCIÓN

| | | |
|--|--|---|
| DINITRATO DE ISOSORBIDE | MONONITRATO DE ISOSORBIDE | NITROGLICERINA |
| ORAL: MAYOR DE 6 HORAS SUBLINGUAL: DE 2 A 3 HORAS | ORAL: DE 4 A 6 HORAS SUBLINGUAL: DE 1 A 2 HORAS | ORAL: DE 4 A 5 HORAS CÁPS. DE LIBERACIÓN EXTENDIDA: 12 HORAS |

NITROGLICERINA

COMPR. SUBLINGUAL: **DE 1 A 3 MINUTOS.**

ORAL: **3 MINUTOS.**

AEROSOL SUBLINGUAL: **DE 2 A 4 MINUTOS.**

INYECTABLE INTRAVENOSO: **INMEDIATO.**

SISTEMA TRANSDÉRMICO: **DENTRO DE LOS 30 MINUTOS DE APLICADO.**

UNGÜENTO (NO EXISTE EN EE.UU. LA FORMA FARMACEUTICA CREMA):
DENTRO DE LOS 30 MINUTOS DE APLICADO.

DURACIÓN DE LA ACCIÓN

| | | |
|--|--|---|
| ERITRITOL TETRANITRATO | DINITRATO DE ISOSORBIDE | MONONITRATO DE ISOSORBIDE |
| ORAL: MAYOR DE 6 HORAS SUBLINGUAL: DE 2 A 3 HORAS | ORAL: DE 4 A 6 HORAS. SUBLINGUAL: DE 1 A 2 HORAS. | ORAL: DE 4 A 5 HORAS CAPS. DE LIBERACIÓN EXTENDIDA: 12 HORAS |

NITROGLICERINA

CÁPS. BUCALES DE LIBERACIÓN EXTENDIDA: **5 HORAS**

CÁPS. Y TABLETAS BUCALES DE LIBERACIÓN EXTENDIDA: **DE 8 A 12 HORAS**

TABLETA SUBLINGUAL: **DE 30 A 60 MINUTOS.**

INYECTABLE: **MINUTOS**

SISTEMAS TRANSDÉRMICOS: **DE 8 A 24 HORAS**

UNGÜENTO: **DE 4 A 8 HORAS**

IMPORTANCIA DE LA NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS POR MEDICAMENTOS

La evaluación de la eficacia e inocuidad de un medicamento se realiza en dos etapas fundamentales e igualmente necesarias: antes de la aprobación para su comercialización y después de ella, realizando una vigilancia farmacológica permanente.

El método básico para valorar los efectos de la administración de un medicamento en el hombre es el ensayo clínico; sin embargo, dada la baja incidencia de los efectos adversos, el número reducido de pacientes que participan en el ensayo clínico impide la detección y la evaluación del riesgo de padecer reacciones adversas tras la administración de un medicamento.

Las reacciones adversas agudas graves son poco frecuentes, pero se reconoce cada vez más la importancia de las reacciones adversas que aparecen tras las exposiciones prolongadas a fármacos.

Estas reacciones adversas a los medicamentos constituyen un problema sanitario importante. La literatura extranjera señala que entre un 15 y un 24% de los pacientes hospitalizados presentan reacciones adversas, y que entre el 5 y 15% son causa de internación. En un estudio reciente en los EE.UU., se determinó que, por cada dólar gastado en medicamentos, 0.8 u\$s eran para reparar daños por el medicamento. Un punto crítico es la escasa información sobre frecuencia de las reacciones adversas que producen los medicamentos comercializados

en la Argentina. Existen pocos trabajos sobre epidemiología del medicamento que marquen el perfil de las reacciones adversas de nuestra población hospitalizada o ambulatoria. Tampoco se conoce cuánto cuesta la recuperación de una persona que tuvo una reacción de este tipo.

La situación de otras regiones menos desarrolladas es escasa, por lo que cabe insistir aquí sobre la importancia de establecer en nuestro país cuál es el real alcance del problema. La experiencia recogida indica que la vigilancia intensiva a nivel hospitalario es más efectiva que los métodos basados en la notificaciones espontáneas, pero también más cara.

Las reacciones adversas por medicamentos producen permanentemente signos y/o síntomas que pueden ser difíciles de distinguir de patologías que padece el paciente. No obstante, los profesionales que observan un evento de esta naturaleza no deben descartar la sospecha de que pueda haberla causado un medicamento, aunque las pruebas de la misma sean dudosas. Por el contrario, sería conveniente comunicar sus sospechas, por más insignificantes que sean, al Sistema Nacional de Farmacovigilancia. De este modo, se podrán ir recolectando datos que puedan determinar un perfil epidemiológico de las reacciones adversas en nuestro país. Asimismo, estas observaciones pueden ser las primeras de esa naturaleza y servir como señal de alerta a

otros profesionales y a las autoridades sanitarias, y proteger así a los pacientes de estos efectos no deseados.

La siguiente lista incluye algunos ejemplos de reacciones adversas que el profesional debería notificar, siempre que sospeche que la aparición de ella está asociada a un medicamento:

- Diarreas sanguinolentas.
- Malformaciones y anomalías congénitas.
- Reacciones anafilácticas.
- Efectos sobre el sistema nervioso central.
- Sangrado.
- Alteraciones endócrinas.
- Ictericia.
- Reacciones cutáneas graves.
- Alteraciones hematológicas.

Desde la creación de la ANMAT se establecieron las bases para la creación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia que vio la luz el 21 de Septiembre de 1993. Desde su nacimiento, el sistema comenzó a funcionar con una estructura de efector central ubicado en el Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT y efectores periféricos distribuidos en distintos puntos del país, en instituciones públicas o privadas con reconocida trayectoria científico-asistencial.

Snvfg@anmat.gov.ar
Tel/Fax 01-340-0866
Av. de Mayo 869 piso 11º(1084)
Capital Federal
Argentina

ANMAT INFORMA**LA ANMAT ORGANIZÓ UN IMPORTANTE CONGRESO INTERNACIONAL**

Los días 5 al 7 de mayo, se realizó en el Regente Palace Hotel, de la ciudad de Buenos Aires, el Segundo Encuentro de las Autoridades Competentes en Medicamentos de los Países Iberoamericanos. La reunión fue organizada por la ANMAT, con la colaboración de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo de España, y el apoyo de la Oficina Iberoamericana del Medicamento (OTIME), de la Comisión Europea y de la Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS).

Participaron representantes de quince países: Argentina, Brasil, Colombia, Costa Rica, Cuba, Chile, Ecuador, Guatemala, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay, Venezuela y España. Estuvieron presentes también miembros directivos de las cámaras farmacéuticas nacionales.

Las palabras de bienvenida estuvieron a cargo del ministro de Salud y Acción Social de la Nación, Dr. Alberto Mazza. Presentó las jornadas el Director Nacional de la ANMAT, Dr. Pablo Bazerque, quien organizó el evento conjuntamente con la Dra. Estela Gimenez.

En la primera jornada fueron tratados temas como la armonización de productos farmacéuticos, la cooperación

entre países, los modelos de atención farmacéutica y los sistemas internacionales de financiación. Durante el segundo y tercer día, en tanto, se analizaron las políticas de registros en la Unión Europea y en la OMS.

Conclusiones

Luego del intenso trabajo realizado por los participantes, finalmente se arribó a las siguientes conclusiones:

Se centralizaron los conceptos y los conocimientos surgidos durante el primer encuentro realizado en Madrid, España.

A partir de la visión de los logros de la Unión Europea desde las perspectivas de España y de las de OMS-OPS-FDA, se tomó conciencia de que los problemas son similares y de que hay soluciones, aunque tanto éstas como los tiempos para llevarlas a cabo serán distintas según las regiones y el contexto sociocultural y económico.

Se concordó que estas reuniones ayudan a conseguir los objetivos de armonización entre países, para lo cual es de gran utilidad explicitar los problemas actuales y fijar un cronograma que permita ir obteniendo soluciones concretas en tiempos predeterminados.

Por unanimidad, los países participantes acordaron mantener intercambios científico-técnicos (en especial con la Real Farmacopea Española) así como la creación de grupos de trabajo dentro de la OTIME, en los que se discutirán y realizarán propuestas sobre temas de interés común para la región. Algunos países solicitaron a la ANMAT apoyo técnico para el desarrollo de sus actividades y para programas de intercambio.

Los temas propuestos para iniciar el intercambio fueron: hemoderivados, seguridad viral, fitoterápicos y homeopáticos, alérgenos, bioequivalencia en genéricos, radiofármacos, colorantes y farmacovigilancia. La OTIME se encargará de la coordinación de estos temas y, junto con la OPS, abordará la recopilación de la legislación básica sobre medicamentos. Posteriormente, identificará los puntos en común y las áreas de divergencia que merezcan la realización de análisis posteriores, incluyendo un estudio sistemático y comparativo de las reglamentaciones.

Se propuso a Colombia como sede del tercer encuentro, lo que fue aceptado por unanimidad. La organización del evento estará a cargo de ese país y de las naciones sede de los encuentros anteriores (España y Argentina).