

Vol. VII (nº 3) -JUNIO DE 1999-

ANMAT INFORMA

- * Plan de acción sobre la crisis del año 2000
- * ANMAT detecta otro laboratorio clandestino
- * Los peligros de la dioxina
 - Trovafloxacin y alatrofloxacin
 -

Ficha farmacológica

Montelukast

Artículo original

CNT y CND: dos útiles indicadores epidemiológicos

Ficha Farmacovigilancia

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. 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. 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

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

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

ANMAT RESPONDE



CONSULTAS ACERCA
DE LA LEGALIDAD DE
MEDICAMENTOS



**ANMAT
RESPONDE**

RESPUESTA
AL USUARIO
ADQUIRENTE

ANMAT

AV.DE MAYO 869, CAP. FED.



0800-333-1234



4342-4578



E-MAIL

responde@anmat.gov.ar

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

ANMAT - Plan de Acción sobre la crisis del año 2000

La A.N.M.A.T. está desarrollando la implementación final de su plan de acción para la crisis informática del año 2000. Toda esta implementación ha comenzado a fines del año 1997 y se ha ejecutado casi en su totalidad desde el punto de vista interno de esta Administración durante el año 1998.

la calidad de los productos que hacen a la salud humana. A esto estamos agregando que el funcionamiento de los aparatos de uso médico se ajuste a su función destinada verificando que esta crisis no produzca fallos que perjudiquen la salud de la población. Asesoramos a cada empresa o Cámara que así lo solicitó qué debía



La Jefatura de Gabinete de Ministros, a través de la Secretaría de la Función Pública notificó el día 7 de Agosto de 1998 lo siguiente: que la instalación informática de la ANMAT, en lo que a hardware y software se refiere, no tendría serios inconvenientes frente a la crisis del año 2.000 y que esta Administración deberá asegurar el correcto e inalterable proceso de la calidad y sanidad de los elementos que se consumen como así también sobre las actividades, procesos y tecnologías que se utilizan en su elaboración.

Es decir que nos restaba actuar sobre las empresas reguladas por la ANMAT en cuanto a cómo afectaría la crisis informática a la calidad de los productos que esa empresa tuviera habilitados para comercializar, ya que existe la conciencia sobre nuestra responsabilidad de asegurar su calidad de las sustancias y materiales que se consumen y/o utilizan en medicina, alimentación y cosmética humana.

Es por este motivo que esta Administración diseñó el siguiente plan de acción con el que consideramos estamos atendiendo lo solicitado en este segundo aspecto.

Plan Global de Acción sobre la Crisis

Se pidió a cada empresa que esta Administración regula, ya sea que la misma se encuentre en las áreas de medicamentos, cosméticos, reactivos de diagnóstico, alimentos, suplementos dietarios y dispositivos que se utilizan en medicina, que informe a través de una declaración jurada su situación frente a esta crisis, ya que compete a esta Administración controlar

contestar y cómo, dada su circunstancia ante la crisis (ver cuadro).

Para el caso de empresas dedicadas a medicamentos, cosméticos, reactivos de diagnóstico y alimentos, el enfoque va hacia el proceso productivo.

Existen muchos equipos de producción con microprocesadores embebidos en ellos, es decir, la informática está dentro de los procesos de producción. A la ANMAT le interesa la calidad de los productos.

En la semana del 13 al 17 de Octubre de 1998 se convocó a una reunión con todas las Cámaras de empresas controladas por esta Administración en el Auditorio del Instituto Nacional de Medicamentos. En esta reunión se expuso el problema que nos ocupa en este caso y les dimos copia de la nota que mencionamos en el párrafo anterior. Se dio un período de treinta días corridos para la recepción de las Declaraciones Juradas de las empresas. Luego, a medida que algunas empresas presentaron sus dudas o problemas frente a la confección de la Declaración Jurada fuimos dando más plazos para su vencimiento que finalmente ha concluido el 15 de Marzo de 1999.

En cuanto al caso del control que ejerce esta Administración sobre los alimentos, se enviaron notas a todas las Direcciones de Bromatología de cada una de las Provincias del Interior del país y al Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires para que sean ellos quienes envíen las correspondientes comunicaciones a cada empresa de su jurisdicción. De la misma forma se indicó la manera de solicitar la información como se hizo con las otras empresas.

Para el caso de empresas dedicadas a aparatos

tos de uso médico el enfoque va hacia el producto concretamente y hacia el proceso productivo también.

Muchos aparatos o dispositivos de uso médico poseen procesadores embebidos en ellos, es decir, la informática está dentro de ellos.

Esta Administración considera que el problema más importante se presentará en el área correspondiente a Tecnología Médica.

Sobre la base de las tareas desarrolladas por esta Administración a través de su Dirección de Tecnología Médica, podemos informar que los dispositivos que pueden tener problemas son los que poseen un sistema computarizado y en mayor medida los que operan en tiempo real.

Nuestra Dirección Nacional considera que los equipos con posibilidades de que evidencien crisis del año 2.000 son:

- Programadores de cardiodesfibriladores, marcapasos, implantes cocleares, válvulas de retroplegía y ahora corazones artificiales (sobre estos últimos estimamos que ya superaron el problema).

- Equipos base sin interacción con pacientes

a. De análisis clínico

b. De diagnóstico

c. Asistencia respiratoria - anestesia.

d. Diálisis

Identificado el macroproblema se ha informado a las Cámaras CAEHFA, CALIBA, CADIEM y CADIE y a las empresas importadoras de dispositivos de estimulación cardíaca y diagnóstico (especialmente por imágenes) que no están asociados, como las empresas Phillips, Picker, Toshiba, Siemens, Gilardoni y Hewlett Packard.

Otra de las acciones tomadas fue la incorporación de un capítulo especial referido al tema en nuestra página WEB (www.anmat.gov.ar) con la programación de las reuniones con las Cámaras, las notas que se enviaron a las empresas, un listado de aquellas que han enviado su declaración jurada y que podrán efectuar trámites sin ningún tipo de inconveniente en esta Administración a partir de la fecha de vencimiento estipulada para la entrega de las Declaraciones.

Periódicamente enviamos a la Comisión Año 2000 del Ministerio de Salud y Acción Social y a través de ella a la Secretaría de la Función Pública las correspondientes copias de las Declaraciones Juradas recibidas de las empresas.

Nuestra preocupación en este punto radica en aquellas declaraciones que digan que tendrán problemas que afecten a la calidad de sus productos.

ANMAT DETECTA OTRO LABORATORIO CLANDESTINO

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) informa que ha descubierto, en el ámbito de la Capital Federal, un laboratorio que funcionaba en forma clandestina.

El establecimiento ilegal constituía un anexo del Laboratorio Beautemps SA., el cual fuera recientemente clausurado por inspectores del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), organismo dependiente de la ANMAT.

El hallazgo se realizó en el marco de una serie de operativos comprendidos en el Programa de Pesquisa de Medicamentos Ilegítimos. Los funcionarios constataron que el local en cuestión estaba en condiciones higiénico-sanitarias deplorables, inadecuadas para la elaboración de cualquier producto farmacéutico. Además, los agentes encontraron diversas maquinarias destinadas a dicha actividad, junto a una serie de productos cuya lista se enumera a continuación:

-Carbón 0,50 LABEA

-Alcanfor LABEA

-Valeriana LABEA

-Cáscara sagrada LABEA

-Sulfato de quinina LABEA

-Levadura de cerveza LABEA

-Limonada Roge LABEA

-Sulfatiazol comprimidos

-Tilo PIPER POL

-Ambay comprimidos

-Talco mentolado CHEVALLIER

-IXANA jarabe expectorante 100ml.

-IXANA caramelos por 10

-IXANA gotas nasales por 15

Los inspectores también hallaron material de empaque consistente en folias de aluminio impresas, cintas de papel celofán, envases secundarios (estuches), tapas y frascos vacíos, bolsas de esterato de magnesio, hierbas a granel, y toda clase de materia prima destinada a la producción.

Por todo lo expuesto, se aconseja a la población que se abstenga de consumir los productos de las marcas LABEA, BEAUTEMPS y CHEVALLIER, debido a que no se puede garantizar su calidad, eficacia e inocuidad.

Asimismo, se informa que se encuentra radicada la causa penal correspondiente (n° 55358/99) ante el Juzgado Nacional en lo Criminal de Instrucción n° 25, secretaría n° 161, ubicado en Talcahuano 550, 5° piso, of. 5009.

LOS PELIGROS DE LA DIOXINA

Los trastornos causados por la contaminación con dioxinas de productos alimenticios provenientes de países europeos, sobre todo de la República de Bélgica, preocupan hoy a los organismos sanitarios de todo el mundo y a los consumidores en general. Por ese motivo la ANMAT, en consonancia con su compromiso de proteger la salud de la población, no podía permanecer ajena a toda esta problemática.

Desde que se conoció la existencia de esta situación, a través de la amplia cobertura brindada por los medios informativos del mundo, la ANMAT ha recibido permanentes consultas de distintos sectores. Entre estos requerimientos, los más frecuentes se relacionan con las características de los compuestos químicos causantes de la contaminación, así como con las medidas que ha tomado esta Administración Nacional para resguardar a los consumidores. Es por ello que, en este artículo, se intenta responder a todas esas inquietudes planteadas.

Las dioxinas y sus efectos

Las dioxinas (en realidad, policlorodibenzo-dioxinas) son una familia de sustancias químicas altamente tóxicas que forman parte, junto con los furanos de una familia más amplia: los organoclorados. Estas sustancias, a su vez, pueden definirse como aquellas que resultan de la unión de uno o más átomos de cloro a un compuesto orgánico. La inmensa mayoría de ellas surge artificialmente, como cuando la industria química combina gas cloro con derivados del petróleo para crear:

- pesticidas (DDT, lindano).
- plásticos (PVC, PVDC).
- disolventes (percloroetileno, tetracloruro de carbono).
- refrigerantes (CFG, HCFC).

La creación de nuevos organoclorados se produce cuando, en los procesos industriales, se blanquea el papel con cloro, se utiliza a éste como desinfectante en el tratamiento de las aguas o se quema algún producto dorado. Al introducirse en el medio ambiente y sufrir reacciones con la luz o con otros compuestos químicos o agentes biológicos, vuelven a generarse nuevos productos de este tipo. Para valorar su impacto ambiental, deben tenerse en cuenta las siguientes características:

- Son muy estables. Permanecen en el aire, el agua y el suelo durante cientos de años, resistiendo los procesos de degradación físicos o químicos.

- No existen en la naturaleza, salvo en un par de excepciones, por lo que los seres vivos no han desarrollado métodos para metabolizarlos y detoxificarlos. Resisten, por lo tanto, la degradación biológica.

- Son más solubles en grasas que en agua, por lo que tienden a bioacumularse (migran del ambiente a los tejidos de los seres vivos).

En relación a los efectos biológicos que causan las dioxinas, un informe difundido por la Agencia del Medio Ambiente de los Estados Unidos (EPA) en septiembre de 1994, señala que:

- producen cáncer en el ser humano.
- dosis inferiores a las asociadas con cáncer ocasionan alteraciones en los sistemas inmunitario, reproductor y endócrino.
- los fetos y embriones de peces, aves, mamíferos y seres humanos son muy sensibles a sus efectos tóxicos.
- no existe un nivel seguro de exposición a estas sustancias.

El mismo informe afirma que las fuentes principales de generación de dioxinas son, por orden de importancia:

- la incineración de residuos.
- las fábricas de pasta de papel que usan cloro o dióxido de cloro como agente blanqueante.
- la fabricación de PVC.

Dicho informe corrobora, en definitiva, los análisis sobre lo ocurrido en la localidad italiana de Seveso, en 1976. En esa oportunidad, debido a un accidente ocurrido en una planta de fabricación de tricloroetano, se liberaron al ambiente miles de gramos de dioxinas. Actualmente, veintitres años después de aquella circunstancia que provocó la muerte de 7300 animales domésticos y obligó a la evacuación de 700 personas, se han documentado aumentos en la frecuencia de cánceres de la sangre y del sistema linfático entre la población afectada.

Medidas tomadas por la ANMAT

Atenta a los problemas potenciales que podrían provocar en la Argentina los alimentos de origen importado contaminados con dioxina, la ANMAT sancionó las Disposiciones n° 3077/99 y 3177/99, que adoptan medidas precautorias concordantes con los criterios aplicados por el Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA).

Mediante dichas normas, se suspende «el libramiento automático para el ingreso directo al país de alimentos acondicionados para el consumo, que contengan productos, subproductos o derivados» de distintas especies animales provenientes de Bélgica, Holanda, Francia y otros países de la Unión Europea.

Las mayores precauciones se han tomado con respecto a los alimentos belgas, ya que, en lo referente a este país, la suspensión incluye a aquellos que procedan de aves, porcinos, bovinos (incluyendo lácteos y sus derivados) y de la piscicultura. En cuanto a los originarios de Francia, la medida alcanza a los que se deriven de aves, ovinos y bovinos (también incluyendo los lácteos y sus derivados). En tanto, con relación a aquellos provenientes de Holanda, las restricciones sólo comprenden a los avícolas y porcinos.

Por lo tanto, la única forma de que los productos recién mencionados puedan entrar al país es «presentando la garantía de inocuidad que incluya la certificación de trazabilidad de no contaminación por dioxinas y de los resultados de los análisis» que se les efectúen.

Asimismo, las normas legales sancionadas ordenan que «todos los productos y materias primas» en cuestión, que hayan sido elaborados a partir de 15/1/99 y que se encuentren en el mercado, «deberán ser retirados de la venta» por sus importadores hasta que presenten las certificaciones de origen que correspondan ante la autoridad sanitaria jurisdiccional.

Por otra parte, en cuanto a los alimentos similares que sean originarios de otros países de la Unión Europea (así como también de sus materias primas), se requerirá una constancia del organismo comunitario «que incluya garantía de que la mercadería se encuentra libre de dioxinas». Este requisito se amplía a los productos provenientes de las especies ovinas, caprinas y cunícolas.

La ANMAT dispuso también que, para la obtención de la libre circulación de las materias primas mencionadas, se deberá presentar «la certificación debidamente legalizada de origen» que demuestre que no se encuentran contaminadas con dioxinas.

Por último, se estableció que todos estos productos y materias primas «ya embarcados y/o existentes en depósitos fiscales o privados sin derecho a uso», autorizados con anterioridad a la Disposición n° 3077/99 (8 de junio de 1999), sólo podrán ser liberados presentando las constancias de origen establecidas precedentemente.

Es posible que todas estas precauciones dispuestas por la ANMAT deban ser complementadas o modificadas posteriormente, a medida que se vaya acumulando una mayor cantidad de evidencias científicas acerca del problema. Pero, de cualquier modo, las decisiones tomadas hasta ahora son suficientes para que la población pueda quedarse tranquila.

TROVAFLOXACINA Y ALATROFLOXACINA

Modificación al prospecto

Dada la difusión en el ámbito internacional de informes sobre daños asociados al consumo de los principios activos trovafloxacin y alatrofloxacin, esta Administración Nacional, acorde con la FDA y la Agencia Europea de Control de Medicamentos (EMA), dispuso modificaciones al prospecto de especialidades medicinales que contengan dichas drogas.

Los efectos adversos observados fueron 140 casos con síntomas de toxicidad hepática, algunos desarrollados inmediatamente después de iniciar la toma de la medicación. De ellos, cuatro pacientes requirieron trasplante hepático y cinco fallecieron.

Estos informes se registran luego de haberse expendido más de 2.500.000 de prescripciones. Es de hacer notar, que ninguno de los 7000 pacien-

tes que participaron de las pruebas clínicas previas a la autorización de venta del producto presentó tales complicaciones.

La estimación de los expertos considera que los beneficios derivados de su uso apropiado aún superan a los riesgos, por lo que no hay argumentos suficientes como para retirarlos de la venta.

MODIFICACION DE PROSPECTO

Deberá incorporarse a/prospecto ya aprobado el contenido del Anexo 1.

ANEXO I

Posología y forma de administración:

-No debe ser utilizado más de 14 días.-En vista de

los posibles riesgos de hipersensibilidad y hepatitis se deberán considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios del tratamiento antes de tratar nuevamente a los pacientes previamente tratados con trovafloxacin/ alatrofloxacin. Se recomienda el inicio del tratamiento con la vía intravenosa y luego de la estabilización clínica pasar a la vía oral.

Advertencias y precauciones especiales para su uso:

-No usar más de 14 días por incremento del riesgo de hepatotoxicidad.-No reexponer al paciente a la droga.-Durante el período post-marketing, se han reportado raramente casos de eventos adversos hepáticos serios. Muchos de estos casos han sido asociados con enfermedades serias subyacentes y/ o medicaciones concomitantes que pueden haber contribuido al cuadro clínico. Algunos de estos eventos pueden ocurrir en forma impredecible no existiendo evidentes factores de riesgo asociados tales como la dosis y la duración de la terapia. La hepatotoxicidad de trovafloxacin/alatrofloxacin es generalmente reversible luego de la discontinuación del tratamiento; sin embargo, casos de insuficiencia hepática que resultaron en transplante de hígado y/o fallecimiento han sido reportados muy raramente.

Trovafloxacin/alatrofloxacin debería ser discontinuada en forma inmediata si apareciesen signos y síntomas sugestivos de disfunción hepática (inclusive pérdida del apetito, fatiga, coloración amarillenta de piel y mucosas, dolor estomacal severo, náuseas y vómitos u orina oscura).

La seguridad de la trovafloxacin solo ha sido establecida para las dosis recomendadas. El uso prolongado o en dosis mayores a las recomendadas puede ser asociada con un incremento de eventos adversos. En un estudio comparativo con trovafloxacin administrada durante 28 días una alta incidencia de elevación de enzimas hepáticas fue observada. Estas anomalías se resolvieron dentro de las 10 semanas siguientes a la discontinuación del producto.

Reacciones alérgicas inclusive anafilaxia han sido reportadas. Ante la aparición de una reacción alérgica el producto debe ser discontinuado inmediatamente y debe iniciarse una terapia de soporte.

La pancreatitis ha sido reportada muy raramente. Los pacientes que desarrollen pancreatitis deben

discontinuar inmediatamente el tratamiento y monitorearlo apropiadamente.

Se recomienda el inicio del tratamiento por vía intravenosa y luego de la estabilización clínica pasar a la vía oral. A pesar que la vía oral puede ser adecuada en algunos casos el uso de dicha forma farmacéutica y vía de administración no está garantizada para otras infecciones que las especificadas.

Se recomienda el uso exclusivo dentro del ámbito hospitalario-institucional.

Indicaciones:

- *Neumonía nosocomial o intrahospitalaria.
- *Infección intrabdominal complicada (inclusive infecciones postquirúrgicas) que a juzgar por los médicos tratantes sean serias y pongan en peligro la vida del paciente.
- *Infecciones pelvianas y ginecológicas.
- *Infecciones complicadas de piel y tejido subcutáneo inclusive pie diabético.
- *Pacientes que inician su terapia en hospitales, o en otras instituciones médicas.
- * Pacientes en los que el médico tratante considere que los beneficios superen los riesgos de uso.

Efectos adversos:

HEPATOBIAR

Raros: hepatitis (incluyendo necrosis hepática aguda)

Muy raros: insuficiencia hepática (en algunos casos resultaron en transplante hepático y/o muerte)

Información para el paciente

Precauciones para su uso:

Informe a su médico si usted previamente ha sido tratado con trovafloxacin/alatrofloxacin.

Advertencias especiales:

La inflamación de hígado y páncreas han sido observadas muy raramente en pacientes que reciben trovafloxacin. Si usted observa pérdida del apetito, fatiga, coloración amarillenta de piel y mucosas, dolor estomacal severo, náuseas y vómitos u orina oscura, consulte con urgencia a su médico.

MONTELUKAST

Categoría: antiasmático. Antagonista al receptor de leucotrienos.

Indicaciones: Montelukast es indicado para la profilaxis y tratamiento crónico del asma.

Contraindicaciones: Montelukast no está indicado para el tratamiento del broncoespasmo en ataques agudos de asma, incluyendo estados asmáticos.

Farmacología/farmacocinética.

Mecanismo de acción: Montelukast es un antagonista selectivo a receptores de leucotrienos, al receptor cisteinil leucotrieno CysLT1. Los cisteinil leucotrienos (LTC₄, LTD₄, LTE₄) son productos del metabolismo del ácido araquidónico que es liberado desde varias células, incluidas células mastocitos y eosinófilos. La unión a receptores cisteinil leucotrienos (CysLT) se establece en las vías aéreas humanas.

La unión de cisteinil leucotrienos a receptores leucotrienos puede tener un correlato con la fisiopatología del asma, incluyendo edemas de vías aéreas, contracción del músculo liso y alteración de la actividad celular asociada con procesos inflamatorios. La unión de Montelukast al receptor CysLT1 es de alta afinidad y selectividad, prefiriendo al receptor CysLT1 de vías aéreas entre otros receptores farmacológicamente importantes como prostanoides, colinérgicos o betaadrenérgicos.

Montelukast inhibe las acciones fisiopatológicas de LTD₄ y de receptores CysLT1, más allá de cualquier actividad agonista.

Absorción: Rápida. Para tabletas de 10 mg.oral, la biodisponibilidad es inferior al 64%.La biodisponibilidad no es afectada por la ingesta matutina.

Para tabletas masticables de 5 mg.oral, la biodisponibilidad es inferior al 73% en estado de ayunas y al 63% cuando es administrada con el desayuno.

Distribución: volumen de distribución promedio de 8 a 11 litros.

Unión a proteínas: alta unión a proteínas plasmáticas (mayor a 99%).

Biotransformación: Hepática, extensiva. Involucra al citocromo P450 3A4 y 209.

Vida media: Rango: 2.7 a 5.5 horas en adultos jóvenes sanos.

Inicio de acción: en ensayos clínicos, los efectos del tratamiento se manifiestan luego de la primera dosis.

Tiempo de concentración pico: tabletas de 10 mg.: 3 a 4 horas.

Tabletas masticables 5 mg.: 2 a 2.5 horas.

Duración de acción: dosis simple: 24 horas.

Eliminación: Biliar/fecal: 86%, Renal, menos del 0.2%. Clearance plasmático en adultos sanos promedio: 45 ml. por minuto.

En diálisis: no está aún comprobado que Montelukast sea removible por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Precauciones a considerar Embarazo/reproducción: Fertilidad: una reducción en la fertilidad ha sido observada en ratas hembras con dosis oral de Montelukast de 200 mg./kg. (aproximadamente 170 veces la máxima dosis oral diaria recomendada -MDOR- en adultos sobre un mg. por metro cuadrado de superficie corporal).

Sin embargo, no se han observado efectos sobre la fertilidad en ratas hembras con dosis oral de Montelukast de 100 mg./kg. (aprox. 80 veces la MDOR en adultos sobre un mg. por metro cuadrado de superficie corporal). No ha sido observada reducción de la fertilidad en ratas machos con dosis oral por encima de 800 mg./kg. (aprox. 650 veces la MDOR en adultos sobre un mg. por metro cuadrado de superficie corporal).

Embarazo: Estudios adecuados y bien controlados en humanos no han sido terminados.

En los estudios en ratas con dosis oral por encima de 400 mg./kg día (aprox. 320 veces la MDOR en adultos sobre un mg. por metro cuadrado de superficie corporal), y en conejos con dosis oral por encima de 300 mg./kg./día (aprox. 490 veces la MDOR en adultos sobre un mg. por metro cuadrado de superficie corporal), no se encontraron evidencias de teratogénesis.

Montelukast atraviesa la placenta en ratas y conejos.

Riesgo/beneficio: Debe ser considerado el uso de Montelukast durante el embarazo.

FDA Categoría: B

Lactancia: No se conoce si Montelukast es distribuido en leche materna en humanos. Sin embargo, sí es distribuido en leche de ratas.

Riesgo/beneficio deben ser considerados durante la lactancia, antes de iniciar el tratamiento con Montelukast.

Pacientes pediátricos: No han sido establecidas la seguridad y eficacia en niños menores de 6 años de edad. Estudios en niños de 6 a 14 años de edad demostraron un perfil de similar eficacia y efectos adversos que en los adultos.

Reacciones adversas como diarrea, laringitis, náuseas,

otitis, sinusitis e infecciones virales, han sido ligeramente más frecuentes en el grupo pediátrico.

La farmacocinética de las tabletas masticables de 5 mg., en niños de 6 a 14 años de edad, es similar a la farmacocinética de tabletas de 10 mg. en adultos.

Pacientes adolescentes: la farmacocinética de tabletas de 10 mg. es similar en adolescentes de 15 años de edad, mayores y adultos jóvenes.

Pacientes geriátricos: la farmacocinética y la biodisponibilidad oral de Montelukast son similares en adultos de edad avanzada y en adultos jóvenes. La vida media plasmática es levemente más larga en los ancianos, pero no resulta necesario ajustar la dosis.

Interacciones medicamentosas y problemas relacionados: es aconsejable el monitoreo durante el uso concurrente con potentes inductores enzimáticos del citocromo P450 como rifampicina.

Estudios no han demostrado que Montelukast cause significativas alteraciones en la farmacocinética de teofilina, warfarina, digoxina inmunoreactiva, terfenadina, contraceptivos orales conteniendo noretindrona 1 mg. y etinilestradiol 35 mcg., prednisona o prednisolona.

El pentobarbital puede interactuar con la medicación.

El uso concurrente resulta en un significativo decrecimiento (aproximadamente 40%) en el área por debajo de la curva del gráfico de concentración plasmática en función del tiempo de Montelukast, que resulta de una inducción en el metabolismo hepático. Sin embargo, no resulta necesario ajustar la dosis.

Alteraciones de pruebas de laboratorio: test de laboratorio para evaluación fisiológica.

Alanina aminotransferasa (ALT (AGPT)) y aspartato aminotrasferasa (AST(SGOT)).

Valores en suero raramente pueden ir decreciendo. Eosinofilia.

Consideraciones médicas, contraindicaciones

La relación riesgo-beneficio debe ser considerada cuando existen los siguientes problemas médicos: deterioro de la función hepática (el metabolismo de Montelukast puede ir decreciendo en pacientes con suave a moderado deterioro de la función hepática y evidencia clínica de cirrosis). La vida media puede ser levemente prolongada (desde un mínimo de 7.4 horas). Sin embargo, el ajuste de dosis no es necesario. Montelukast no ha podido ser evaluado en pacientes con deterioro severo de la función hepática. Sensibilidad a Montelukast.

Efectos adversos.

Aquellos que requieren atención médica.

Incidentes menos frecuentes:

Enzimas hepáticas elevadas (incluyen alanina aminotransferasa (ALT(SGPT)) y aspartato aminotransferasa (AST(SGOT)).

Incidentes raros:

Piuria (pus en la orina).

Aquellos que requieren atención médica únicamente si continúan o incomodan.

Incidentes más frecuentes

Dolor de cabeza.

Incidentes menos frecuentes

Dolor de estómago y abdominal, astenia y fatiga, tos, dolor dental, disinesia, dispepsia, fiebre, gastroenteritis, infecciones, congestión nasal, erupción cutánea.

Montelukast Sódico. Tabletetas

Dosis usual en pacientes geriátricos, adultos y adolescentes.

Oral 10 mg., una vez durante la noche.

Dosis usual pediátrica: Niños menores de 6 años de edad: seguridad y eficacia no han sido bien establecidas.

Niños de 6 a 15 años de edad: ver tabletetas masticables de Montelukast Sódico.

Concentración usual disponible: 10 mg. El producto contiene 10.4 mg. de Montelukast Sódico, que es equivalente a 10 mg. de ácido libre.

Montelukast Sódico. Tabletetas Masticables

Dosis usual en pacientes geriátricos adultos y adolescentes.

Ver Montelukast Sódico. Tabletetas.

Dosis usual pediátrica: Niños menores de 6 años de edad: seguridad y eficacia no han sido bien establecidas.

Niños de 6 a 15 años de edad: 5 mg. una vez durante la noche.

Concentración usual disponible: 5 mg. El producto contiene 5.2 mg. de Montelukast Sódico, que es equivalente a 5mg. de ácido libre.

El uso de las tabletetas masticables es recomendado para niños de 6 a 15 años de edad, y el uso de tabletetas es recomendado para mayores de 15 años y adultos.

Envasado y almacenamiento de ambas formas farmacéuticas:

Conservar entre 15°C a 30° C.

Proteger de la luz.

Proteger de la humedad.

Hasta la fecha, la ANMAT ha aprobado dos productos que contienen Montelukast sal sódica como único principio activo, bajo la forma farmacéutica de comprimidos recubiertos y comprimidos masticables, en concentraciones de 10mg. y 5 mg. respectivamente.

CNT y CND: dos útiles indicadores epidemiológicos

Autores: Roberto Lede, María Graciela Abriata, Pablo Copertari, Ariel Karolinski y Norberto Barabini. Instituto Argentino de Medicina Basada en las Evidencias

Una de las tareas del epidemiólogo consiste en poner al alcance del médico clínico indicadores útiles que le faciliten la toma de decisiones. Establecer o proponer uno de esos indicadores no es tarea sencilla, ya que debe permitir al clínico comprender fácilmente su significado (teniendo en cuenta que se utilizan para expresar un resultado), e interpretar en forma clara la magnitud de los beneficios y/o daños que produce en los pacientes una intervención determinada.

Son varios los indicadores disponibles que brindan información cuantitativa aplicables a las conductas médicas. Si bien calcularlos es una habilidad que se adquiere rápidamente, no todos los profesionales se sienten cómodos a la hora de interpretarlos. Esta dificultad podría explicarse por el hecho de que estas medidas de resultados se expresan en unidades abstractas difíciles de emplear para quien no está habituado a trabajar con ellas.

Uno de los indicadores más utilizados para expresar los resultados de las investigaciones experimentales en la evaluación de conductas médicas es el Riesgo Relativo (RR), que mide la probabilidad de adquirir un evento estando expuesto a una intervención, con relación a no estarlo, mediante una cantidad que expresa veces. Se calcula como el cociente entre el riesgo (probabilidad) de sufrir el evento en el grupo intervención y el riesgo en el grupo control.

La magnitud en la que se modifica la probabilidad de adquirir un evento, expresada como Reducción de Riesgo Relativo (RRR), es otra de las formas de expresar los resultados de las investigaciones experimentales sobre cuidados médicos. Este estimador surge de sustraer de la unidad (valor 1) el RR obtenido y multiplicarlo por 100, e indica la magnitud relativa del efecto que produce la intervención, dando la pauta de la modificación de la frecuencia con que ocurre el punto final (evento medido) en el grupo tratado, con respecto al grupo control.

Teniendo en cuenta que el médico, en la práctica, se enfrenta a un paciente individual, a la hora de tomar decisiones sería conveniente tener presente la variación esperada en la frecuencia del evento al recibir la intervención. Para ello se utiliza la diferencia entre el riesgo observado en el grupo control y el riesgo en el grupo intervención, llamado Diferencia de Riesgo Absoluto (DRA). Su cálculo se obtiene restando de la frecuencia del evento en el grupo control, la frecuencia en el grupo experimental.

Todos estos indicadores muestran las diferencias en los resultados entre una intervención y otra (incluyendo NO tratamiento). Sin embargo, al expresarse en unidades abstractas (veces, probabilidades, porcentajes), su interpretación es compleja y su aplicabilidad difícil cuando se trata de incorporarlos a la tarea asistencial cotidiana.

Actualmente, se observa la creciente aplicación de estimadores que utilizan pacientes como unidades de referencia, los que resultan fácilmente comprensibles para el médico sin formación epidemiológica. En razón de su difusión, caben algunas aclaraciones sobre su cálculo y propiedades, las que motivan este artículo.

La Cantidad Necesaria a Tratar¹ (CNT), (NNT en la literatura inglesa), indica el número necesario de pacientes que deben ser sometidos al nuevo tratamiento para evitar un caso adicional del evento (punto final). Por el contrario, cuando se analiza la probabilidad de ocurrencia de un evento adverso (complicación de un tratamiento), se hablará de cantidad necesaria de pacientes a tratar con el nuevo tratamiento para observar un caso adicional de daño (CND), (NNH, en la literatura inglesa).

Definiendo Cantidad Necesaria

La Cantidad Necesaria es un indicador epidemiológico del efecto comparativo entre dos intervenciones médicas, aplicable cuando los resultados de ambas se expresan de manera dicotómica (ej: si-no; mejor-peor, etc.).

La CNT, indicador de los presuntos efectos beneficiosos, informa cada cuántos pacientes tratados con la intervención en estudio se evita un evento (ej: muerte), en comparación a si hubieran sido tratados con la intervención de control (es decir, la terapéutica habitual, un placebo o ninguna, de acuerdo a cómo haya sido planificada la investigación). Por ejemplo, si la CNT fuera 4, ello significará que, cada 4 pacientes tratados con la «nueva» intervención, se evitaría una muerte más que si se hubiera aplicado la intervención «antigua».

Las intervenciones no poseen una CNT fija y única, sino una para cada comparación que se efectúe. La excepción, es la que se da en estudios que comparan una conducta médica contra «no tratar», representando en ese caso un resultado el beneficio propio de ella. Pero, y principalmente por razones éticas,

las nuevas intervenciones tienen pocas probabilidades de ser cotejadas contra un grupo sin tratamiento.

La CND, en cambio, representa la cantidad de pacientes a los cuales, habiéndoseles aplicado el nuevo tratamiento, presentarán un evento adverso más que si hubieran sido tratados con la conducta de referencia.

Calculando la CNT y CND

Técnicamente, la CNT y la CND expresan la inversa de la diferencia entre los riesgos absolutos de los grupos experimental y control. Se las obtiene dividiendo a la unidad (1) por la diferencia de riesgo absoluto (DRA).

Para ilustrarlo se utilizarán datos de la investigación clínica controlada aleatorizada (ICCA) «Ensayo a Doble Ciego de la Aspirina en Prevención Primaria del Infarto de Miocardio en Pacientes con Angina Estable Crónica»². Con los resultados obtenidos, se construyeron tablas que nos permitirán obtener estos estimadores (para detalles, remitirse al artículo original).

Es oportuno recordar que se entiende por punto final al evento cuya frecuencia se desea reducir con la terapéutica en prueba. Grupo experimental es aquel que ha sido asignado al tratamiento bajo estudio, y grupo control aquel al que le ha sido administrado un placebo, un tratamiento de referencia o ninguna medida.

En la tabla I, a partir de la cual se calcularán los indicadores, se considera:

Punto final: infarto de miocardio (IM) no fatal, IM fatal o muerte súbita.

Grupo experimental: grupo tratado con 75mg./día de aspirina y sotalol.

Grupo control: grupo tratado con placebo y sotalol.

Como vemos los cálculos requeridos son muy sencillos. Interpretaciones del estimador CNT: «por cada 25 pacientes con angina estable crónica tratados con la intervención experimental se logra evitar un IM, no fatal o fatal, o una muerte súbita más que si se los hubiera tratado con la intervención de control». Cuanto menor sea esta cifra, más efectiva será la intervención.

Dado que la aspirina inhibe la agregación plaquetaria dependiente de la ciclooxigenasa, al riesgo de episodios hemorrágicos, particularmente gastrointestinales, debe ser tenido en cuenta. Por ello, se consideró a ese riesgo para evaluar efectos adversos (Tabla II).

La lectura correcta de la CND obtenida es:

«cada 143 pacientes con angina estable crónica tratados con la intervención experimental, se presentará un caso más de hemorragia severa gastrointestinal que si les hubiera administrado la intervención control». A la inversa de la CNT, cuanto más elevado sea el resultado menos riesgos para los pacientes implicará la intervención.

El signo negativo expresa que el evento se produce más frecuentemente en el grupo experimental que en el control.

Sin embargo, la información obtenida con estos resultados (valores puntuales para CNT y CND) es insuficiente, ya que no nos dice cuán precisa ha sido la medición. En realidad, el valor exacto estará en los alrededores del valor puntual, aunque éste representa la estimación con mayor probabilidad de ser la correcta.

Para calcular los extremos de la dispersión, los estadísticos utilizan la estrategia del cálculo del Intervalo de Confianza (IC), que indica los valores extremos entre los cuales probablemente se encuentre el valor exacto. En investigación clínica, usualmente se calcula el IC95%, que incluye el 95% de los valores probables del indicador en estudio.

En el ejemplo desarrollado, los límites del IC95% para la CNT son desde 15 hasta 67, mientras que para la CND son desde 55 hasta infinito. Esto significa que existe una probabilidad del 95% en la cual la «verdadera» CNT tendrá un valor entre 15 y 67, así como la CND tendrá un valor comprendido entre 55 e infinito. Una manera sencilla de calcularlos es obteniendo los límites del intervalo de confianza de la DAR y calcular la inversa de cada uno de ellos (ver apéndice). Dado que el cálculo manual de estos intervalos no es exacto, éstos pueden resultar algo diferentes de los obtenidos mediante programas de computación (ejemplo: CAT maker)³.

Aplicación de CNT y CND

La CNT es útil a la hora de tomar decisiones, no sólo en la práctica asistencial individual sino también para la toma de decisiones en programas de Salud Pública. Cuando no hallamos ante la disyuntiva de tener que adoptar una de dos conductas terapéuticas alternativas, lo razonable será inclinarse por aquella que presente la CNT con el menor valor absoluto. Cuantos menos individuos sea necesario tratar para evitar una evolución indeseable, más eficaz será, comparativamente, esa intervención. Es decir, que básicamente, siendo la CNT menor para el tratamiento «x» que para el tratamiento «y», entonces es preferible elegir la primera, si además la CND fuera también favorable para el tratamiento «x».

La CNT y la CND proveen una línea sencilla de razonamiento cuando es necesario elegir el tratamiento a

instituir: sólo se requiere adquirir la práctica de esta modalidad de análisis.

Idealmente, de una terapéutica se espera que resulte beneficiosa para todos los pacientes a los cuales se aplica. En esa situación, la CNT tendrá un valor de 1. Para que ello ocurra, la evolución indeseable tendría que ocurrir en todos los pacientes tratados con la conducta de control (riesgo absoluto en el control = 1), mientras que dicha evolución se debería haber evitado en todos los tratados con la intervención alternativa (riesgo absoluto en el grupo experimental = 0). En ese caso, la diferencia de riesgo resulta 1, y su inversa (1 / 1), es también 1. Esta situación es casi utópica.

De todas maneras, no existe un número «mágico». La adopción de una determinada terapéutica se relaciona con la importancia del evento que se pretende evitar, pero también con la complejidad, costos y riesgos de la misma. Si ella resulta poco costosa, con mínimos riesgos y capaz de reducir la incidencia de un evento de interés clínico, aunque la CNT sea elevada (es decir, que se deben tratar a muchos pacientes para obtener un beneficio), podría ser aceptable. Por el contrario, las intervenciones costosas y riesgosas sólo serían aceptables cuando se necesiten tratar a muy pocos pacientes para que uno adicional obtenga beneficio.

En intervenciones preventivas las CNT suelen tener un valor mayor a 20, ya que se aplican en una población presuntamente sana en la que pocos individuos desarrollarán el evento. Esto determina una diferencia pequeña entre el grupo tratado y el grupo control, resultando en CNT mayores a las aceptables para tratamiento.

La interpretación del IC merece una consideración especial cuando el intervalo incluye valores negativos o infinitos. Si la DAR es igual a 0, esto significa que no existió ninguna diferencia en los grupos experimental y control con respecto a la frecuencia con la que ocurrieron los eventos. En este caso su inversa, la CNT, será igual a infinito, ya que por convención ese es el resultado de dividir 1 sobre 0. Esto significaría que, si el rango de valores posibles de la CNT evidencia que podría ser necesario indicar la intervención experimental a infinitos pacientes para evitar un caso adicional del daño, no sería prudente aconsejar ese tratamiento.

Si al realizar el cálculo de la CNT se obtuviera un valor negativo, esto indicaría que uno más de cada «x» pacientes padecerá el punto final, comparándolo con la situación de que todos hubieran sido tratados con la conducta de referencia.

Es importante resaltar que, cuando uno de los límites del intervalo de confianza tiende a infinito, existen algunos aspectos aún no resueltos sobre la información que surge de este indicador. Ello suele ocurrir cuando las diferencias de efecto son muy pequeñas o inexistentes:

dicho en otros términos, cuando no puede rechazarse la hipótesis nula con confianza. Los estadísticos no llegan a ponerse de acuerdo con respecto a la forma de transmitir la información expresada por IC con esas características⁴, pero no ahondaremos en este tema porque está fuera de los objetivos de este artículo.

Las probabilidades finales de ocurrencia de los eventos guardan relación con sus probabilidades iniciales. Si un tratamiento posee la capacidad de reducir la ocurrencia de un evento, podría ajustarse para las probabilidades iniciales de un paciente determinado. Para obtener fácilmente una CNT ajustada a ese principio, se ha propuesto el uso de un nomograma⁵ (ver apéndice).

La aplicación juiciosa de todos los indicadores debe estar ajustada al marco de personas y tiempos sobre los cuales se obtuvieron los datos. Es aventurado extender los presuntos beneficios de una intervención más allá del período estudiado en la investigación original, así como aplicarlo a pacientes con distintas características.

Comentarios finales

Con referencia a estos indicadores, (cantidad necesaria para...), lo importante es que permiten evaluar con facilidad tanto los beneficios como los efectos adversos. En general, los médicos suelen tener mucho más presentes los posibles beneficios de una terapéutica que sus daños, pero es tiempo de revertir este hábito. También es importante comprender que los indicadores no son reglas inflexibles sino herramientas auxiliares para la toma de decisiones.

Finalmente, «la decisión» de instituir una determinada terapéutica corresponde al ámbito clínico, y dependerá del análisis efectuado por el médico, de las características del paciente y de la elección que éste haga. También depende de la estimación inicial de los riesgos de no hacer nada versus hacer algo, y del esfuerzo y los recursos involucrados. Esquematizando las situaciones clínicas, podríamos plantear dos situaciones diametralmente opuestas:

a- En un extremo estaría el paciente que corre un gran riesgo si no se hace nada con él, y que se vería muy beneficiado si se le indica el tratamiento A, que conlleva poco peligro de efectos colaterales y demanda pocos gastos. En ese caso, el tratamiento A es de elección.

b- En el otro extremo estaría aquel paciente que, aun cuando no se haga nada con él, su riesgo es mínimo y, aunque se le indique un tratamiento específico, serían escasos los beneficios, alto el riesgo de efectos adversos e importantes los costos que ocasionaría. En este caso, convendrá no tratar.

Tabla I: Ocurrencia de infarto de miocardio (no fatal o fatal) o muerte.

Grupos	Punto final Presente	Punto final Ausente	Total
<i>Experimental</i>	81	928	1009
<i>Control</i>	124	902	1026

Riesgo Absoluto de presentar el punto final en el grupo experimental: $81/1009=0.08$

Riesgo Absoluto de presentar el punto final en el grupo control: $124/1026=0.12$

Diferencia de Riesgo Absoluto: $0.12-0.08=0.04$

CNT=1/0.04=25

Tabla II: Ocurrencia de hemorragia gastrointestinal severa.

Grupos	Punto final Presente	Punto final Ausente	Total
<i>Experimental</i>	20	989	1009
<i>Control</i>	13	1013	1026

Riesgo Absoluto de sufrir un episodio primario del grupo experimental: $20/1009=0.01982$

Riesgo Absoluto de sufrir un episodio primario del grupo control: $13/1026=0.01267$

Diferencia de Riesgo Absoluto: $0.01267-0.01982=-0.007$

CND=1/-0.007=-143

Bibliografía

- 1- Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. N Engl J Med 1988; 318:1728-33.
- 2- Juul-Moller S, Edvarsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. Lancet 1992; 340:1421-5.
- 3- CATmaker software. NHS Research & Development. Centre for Evidence-Based Medicine. Oxford, United Kingdom.
- 4- Chatellier G, Zapletal E, Lemaitre D, Menard J, Degoulet P. The number need to treat: a useful nomogram in its proper context. BMJ 1996; 312: 426-9.
- 5- Altman DG. Confidence interval for the number need to treat. BMJ 1998; 317:1309-10.
- 6- Gardner M, Altman D. Statistics with confidence. British Medical Journal Ed. 1990, cap. 4, pag 28.

Apéndice:

Intervalo de confianza del 95% para la diferencia de proporciones:

$$P - (1.96 \times ES) \text{ a } P + (1.96 \times ES)$$

Donde P es la diferencia entre las dos proporciones (evento en el grupo control - evento en el grupo estudio) y ES el error estándar de la diferencia, que viene de:

$$ES: \sqrt{\frac{P_1(1 - P_1)}{n_1} + \frac{P_2(1 - P_2)}{n_2}}$$

Donde P₁ y P₂ son las proporciones en las que se observaron los eventos en cada grupo; y n₁ y n₂, la cantidad de pacientes en cada grupo.

Ej: reemplazando con los valores del ejemplo utilizado para CNT, se obtiene:

$$ES: \sqrt{0.000073 + 0.000103} = 0.0133$$

$$IC \text{ inferior: } 0.04 - (1.96 \times 0.0133) = 0.014$$

$$IC \text{ superior: } 0.04 + (1.96 \times 0.0133) = 0.066$$

Calculando los IC95% de la CNT:

$$\text{Superior: } 1 / 0.014 = 71.42$$

$$\text{Inferior } 1 / 0.066 = 15.15$$

(es recomendable redondear los valores al entero superior, 72 y 16 respectivamente)

Nomograma: En la columna de entrada (ubicada a la izquierda), se halla la escala de las probabilidades que tiene el paciente de padecer el evento, según las estimaciones del clínico a cargo. La columna central presenta la escala de la RRR entre los tratamientos en consideración. Trazando una línea que una los dos valores referidos del paciente y del tratamiento en cuestión, su prolongación hasta la columna de la derecha indicará la CNT.

