

DECISIONES EN REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS, INTOXICACIONES Y RESPUESTAS INESPERADAS DE PRODUCTOS NATURALES COMO PROBLEMAS DE SALUD PÚBLICA

Pedro P. Álvarez-Falconí*

RESUMEN

En esta revisión se evalúa la información relevante sobre diversas reacciones adversas severas atribuidas a medicamentos de relativa reciente introducción en el mercado mundial, intoxicaciones por medicamentos contaminados, así como respuestas inesperadas adversas de productos naturales, todo lo cual contribuyó a la toma y adopción de decisiones en el pasado y en el presente, por organismos reguladores en medicamentos en diversos países. Se exploran a grandes perfiles las acciones relacionadas con los pilares de las políticas de medicamentos, los sucesos históricos y actuales calificados como desastres o tragedias en salud pública en el uso de medicamentos en el siglo pasado y presente, a fin de ofrecer un panorama básico en este manejo. Se incluyeron efectos que afectaron la salud por el empleo de algunos productos naturales para prestar atención a su implicancia en la práctica médica. Se comentan y discuten las decisiones de los organismos reguladores internacionales, los enormes gastos en salud pública por reacciones adversas, las estrategias que han contribuido a evitar perjuicios en la sociedad por reacciones adversas de medicamentos innovadores y antiguos. Se contribuye en afianzar los conceptos de responsabilidad empresarial y gubernamental, estándares científicos, éticos y seguridad de los medicamentos, la importancia del control de calidad, bioética, buenas prácticas clínicas en la investigación científica en medicamentos, buenas prácticas de manufactura y evitar prácticas corruptas. Se reafirma que el éxito de la medicina moderna se debe en magnitud importante a los medicamentos y dentro de ellos a los innovadores. Las decisiones oportunas de los expertos se orientan a evitar tragedias, sufrimientos y gastos innecesarios por reacciones adversas a medicamentos y consecuentemente eludir problemas en salud pública.

Palabras clave: Medicamentos/ efectos adversos; Reacciones adversas; Farmacovigilancia; Contaminación de medicamentos; Suspensión de medicamentos del mercado; Plantas medicinales; Salud pública (source: DeCS BIREME).

DECISIONS IN DRUG ADVERSE REACTIONS, INTOXICATIONS AND UNEXPECTED RESPONSES TO HERBAL MEDICINES AS PUBLIC HEALTH PROBLEMS

ABSTRACT

This review evaluates the relevant information on a variety of adverse drug reactions serious, real or potential, attributed to some drugs relatively recent introduction into the world market, in addition, on some intoxications by contaminated medicines, all of which contributed to decision-making in the past and present, by regulatory authorities in drugs in several countries. It explores the broad strategies related to the pillars of the drug policies, the historical and current events classified as disasters or tragedies in the use of drugs in the last century and this, in order to provide a basic picture in this process. We included health effects that affected by the use of some natural products to pay attention to its implications in medical practice. It says and discusses the decisions of international regulatory authorities, the strategies that have helped to avoid serious harm in society, by adverse reactions for innovative medicines and old. It contribute in strengthening the concepts of commercial and governmental responsibility, scientific, ethical and safety standards of drugs, the importance of quality control, bioethics, good clinical practice in the scientific research in drugs, good manufacturing practices and avoid corrupt practices. It reaffirms that the success of modern medicine is due to the sheer magnitude and drugs within them to innovators. Timely decisions are guided by experts to avoid tragedies, affliction and unnecessary expenses by adverse drug reactions.

Key words: Drugs/ adverse effects; Adverse reactions; Pharmacovigilance; Drug contamination; Drug withdrawal from market; Herbal medicines; Public health (source: DeCS BIREME).

* Médico Farmacólogo, Bachiller en Derecho, Doctor en Medicina. Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú. Laboratorio de Investigación en Plantas Medicinales, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.

INTRODUCCIÓN

La preocupación del Instituto Nacional de Salud (INS) del Perú, por las reacciones adversas de medicamentos (RAM) como problema de salud pública, fue demostrada en 1986 al promover por primera vez un sistema de farmacovigilancia a nivel nacional mediante la difusión de la información en el Boletín del INS¹, la inclusión de la Hoja RAM en las historias clínicas de hospitales nacionales y la presentación de un método algorítmico modificado de causa-efecto. Para esto, previamente colaboró en la elaboración del Vademécum de Medicamentos Esenciales² de 1983 distribuido a los médicos del país, se difundió el sistema en los cursos nacionales de educación médica continua del Colegio Médico del Perú³ de 1985-86, así como en eventos sobre medicamentos desarrollados por el Ministerio de Salud⁴.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) había definido a una RAM como *la respuesta a un medicamento, que sea perjudicial y no deseada, la cual se presenta a las dosis empleadas en el hombre*⁵, definición básica que sigue siendo considerada⁶ a pesar de las modificaciones subsecuentes. La denominación de eventos adversos empleado por la Food and Drug Administration (FDA) es amplia, e incorpora a las reacciones adversas.

Una idea de la importancia en salud pública de la vigilancia de las RAM se puede tener al conocer que en Estados Unidos de América (USA), los informes basados en estadísticas confiables respecto a RAM, se incrementaron 2,6 veces desde el año 1998 al 2005, mientras que las muertes por esa causal se incrementaron en 2,7 veces⁷. Nada indica que ello no esté ocurriendo, en diversos países en vías de desarrollo, donde se sospecha que en mayor o menor nivel, existe subinformación o subregistro y aún inaplicación de estrategias más eficientes para evitarlas en lo posible.

Las RAM severas, que llevan a la muerte o requieren terapia intensiva para revertirla, han recibido mayor atención por los enormes gastos en recursos de salud pública que han ocasionado. Aquellas no severas pueden también ocasionar gastos⁸ que, en países con economías en desarrollo siempre desean evitarse. La vigilancia y el acopio de RAM parecieran ocurrir en los últimos tiempos con mayor intensidad en los medicamentos innovadores durante su empleo por la población en los primeros años, con la finalidad de adoptar la toma de decisiones oportunas y evitarlas en lo posible. La aparición por primera vez de alguna RAM grave, puede requerir un amplio número de prescripciones en un tiempo muy variable, por lo cual

la vigilancia es permanente para los innovadores, pero también para los otros medicamentos de empleo común en la práctica médica. Las decisiones que se asumen al final de los análisis pueden estar influidas por uno o más de los cuatro pilares de la política de medicamentos, que son los factores de carácter político-social, científico-ético, económico y legal.

En los países desarrollados, donde los controles y decisiones de salud se muestran eficientes, las RAM severas son reconocidas como problemas de salud pública por los efectos en sí, pero también por los gastos adicionales que producen, que sólo en USA por reacciones adversas alcanza a 3,6 billones de dólares anuales⁹.

Una de las consecuencias de tales cifras parece ser la tendencia a uniformizar las estrategias y decisiones, en particular en países desarrollados. No hay duda que la mejora en la salud pública, en las expectativas de vida de una sociedad, además de factores como educación, alimentación y sanidad, también está ligada a medicamentos con características de ser seguros, eficaces y de calidad. Los medicamentos innovadores deben presentar esas características en su ingreso al mercado de acuerdo con sus ensayos clínicos, pero los no innovadores deben, así mismo, presentar tales características, porque todos tienen posibilidades de producir reacciones adversas.

En algunos casos los de reciente introducción pueden producir RAM severas, no sospechadas inicialmente por causas que se exploran más adelante. De otro lado, en terapias puntuales, donde no se encuentra medicamentos eficaces, puede admitirse algún medicamento observado si los beneficios superan a los riesgos.

El objetivo de esta revisión fue evaluar la información relevante sobre diversas RAM severas, reales o posibles, atribuidas a algunos medicamentos de relativa reciente introducción en el mercado mundial, además sobre algunas intoxicaciones por medicamentos contaminados, todo lo cual contribuyó a la toma y adopción de decisiones en el pasado y en el presente por organismos reguladores en medicamentos en diversos países. Se exploraron a grandes perfiles las estrategias relacionadas con los pilares de las políticas de medicamentos, los sucesos históricos y actuales calificados como desastres o tragedias en el uso de medicamentos en el siglo pasado y presente, a fin de ofrecer un panorama básico en este manejo. Se incluyeron efectos que afectaron la salud por el empleo de algunos productos naturales para prestar atención a su implicancia en la práctica médica.

ACOPIO Y ANÁLISIS DE DATOS

Se acopió y analizó información relevante de sucesos históricos y actuales relativos a RAM severas, incluyendo eventos que correspondieron a intoxicaciones que significaron desastres sociales que justificaron decisiones importantes en las regulaciones de los medicamentos.

La información tanto histórica como actual consideró un fármaco teratógeno; dos eventos sobre intoxicaciones con medicamentos contaminados, uno de tales eventos tan antiguo como de hace 30 años y otro pocos meses atrás, que demostraron que las alertas y controles en el ámbito de medicamentos deben ser permanentes. Se acopiaron y revisaron aspectos controvertidos sobre imputaciones de reacciones adversas a siete productos innovadores, comentando también sobre un producto en investigación y otros de empleo común en la práctica médica.

Se revisaron los informes de las autoridades reguladoras *Food and Drug Administration* (FDA), *European Medicines Agency* (EMA), *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) del Reino Unido (UK), *New Zealand Pharmacovigilance Centre*, *Australian Drug Evaluation Committee*, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina, *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*, *Scientific Committee on Food* (SCF) de la Unión Europea, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), entre otros.

Se admitieron dos productos naturales con posibilidades de producir respuestas inesperadas adversas y un tercero para discusión de su eficacia. Se incluyeron algunos valores económicos sobre comercialización de medicamentos que pudieran dar una idea entre otras consideraciones, del aporte en investigación y desarrollo de nuevos productos. Además, se consideraron apreciaciones que podrían contribuir a completar una visión somera del ámbito de los medicamentos y afines. Esta sucinta revisión no lleva el ánimo de afectar a persona, producto, empresa ni institución alguna bajo ningún concepto.

DONDE LA HISTORIA PARECE COMENZAR

La justificación para la vigilancia de reacciones adversas en medicamentos y productos afines parece haberse iniciado al presentarse los casos más severos de RAM en la historia de la medicina, que fueron por la talidomida, sedante que había sido prescrito para

reducir las náuseas asociadas con el embarazo. Todo parece indicar que el producto superó las pruebas de toxicidad en roedores, dentro de los requisitos laxos de entonces, solicitados a las empresas fabricantes por las autoridades reguladoras de diversos países. Este evento trágico es conocido como *el error más dramático del siglo XX en medicamentos*, produciendo en el humano su efecto teratogénico, evidenciando por primera vez casos frecuentes de malformaciones congénitas producidas por un medicamento.

El fármaco ingresó al mercado en 1957 y en los cinco primeros años de su empleo se incrementaron los informes de esas RAM severas, que luego de ser confirmadas, fue suprimida su comercialización y retirada del mercado alrededor de 1964, al ser asociada con 8000 nacidos vivos con defectos congénitos y de 5000 a 7000 muertos después de nacer, especialmente en Europa donde se comercializó. En USA se informó sobre 17 nacidos con defectos congénitos y 40 casos recién nacidos fallecidos por defectos congénitos atribuidos al medicamento¹⁰, aunque no llegó a comercializarse en ese país.

El retiro de la talidomida ocurrió primero en unos países y meses más tarde en otros, lo que analizado ahora resulta como un gran error de coordinación entre las autoridades reguladoras nacionales. En esa época las comunicaciones no eran rápidas ni fáciles, aunque posiblemente persistía el celo por las informaciones entre algunas naciones. Se ha especulado que la decisión del retiro no ocurrió simultáneamente en los países donde se comercializaban porque tal vez no se tenía una idea cierta del daño que estaba produciendo ese medicamento, que en su momento fue el tercero más vendido¹¹. La demora en su retiro simultáneo a nivel mundial permitió que continuara produciendo sus efectos en importantes sectores de la población, más aun si se expendía en condición *over the counter*, es decir en venta sin receta médica¹².

DESASTRE EN TERAPEÚTICA

La decisión del retiro, al confirmarse que producía defectos congénitos y muertes de recién nacidos, un desastre médico social, llevó a renovar firmemente los conceptos en regulaciones de medicamentos respecto a la seguridad y eficacia, con la finalidad de prevenir desastres similares. Las nuevas regulaciones fueron en mayor o menor grado incorporadas a los países cuyos ciudadanos habían sido expuestos al medicamento, pero otros países en los que no se había admitido su comercialización también modificaron sus normas.

Este evento tan traumático para la medicina y la sociedad, suele ser considerado el inicio de la vigilancia a medicamentos a fin de evitar en lo posible sus reacciones o efectos adversos y dar las alertas necesarias a la comunidad médica mundial y a la misma población. Pero podría también explicar las decisiones actuales sobre medicamentos nuevos o innovadores por los organismos reguladores, ante el temor de un nuevo evento de esa naturaleza. Más adelante veremos que no fue totalmente suficiente y que nada podrá reemplazar a una experta y entrenada vigilancia.

Cuando se comercializó la talidomida, las normas de los organismos reguladores no obligaban a demostrar en modelos animales experimentales que un medicamento nuevo o en presentación nueva no era teratogénico, al parecer en pocos países se exigía pruebas en reproducción animal. Dentro de las nuevas normas en la inscripción de los medicamentos para su comercialización se incluyó, a consecuencia de ese evento, los estudios preclínicos que demostraran que el nuevo medicamento no producía malformaciones en el embrión o feto de más de una especie, y en años recientes se incorporaron las pruebas de genotoxicidad.

Algunos estiman que la prueba que un fármaco no es teratogénico en modelos experimentales, no sería totalmente segura, por una posible ausencia de extrapolación de ese efecto del animal experimental al humano, por lo que su valor de predicción en humanos no sería alto¹³ por las obvias ausencias de identidades genéticas entre cualquier especie empleada como modelo experimental y la especie humana, así como aspectos que se exponen más adelante. En realidad, los estudios de reproducción animal no predicen totalmente la respuesta en humanos, pero deben efectuarse invariablemente.

RAM Y MODELOS EXPERIMENTALES

Un evento reciente que implicó la diferencia entre especies en modelos experimentales, quedó ilustrado en marzo de 2006, cuando seis voluntarios sanos ingresaron al Hospital Northwick Park de Londres gravemente afectados por recibir un fármaco en desarrollo en un ensayo clínico en fase I¹⁴.

El ensayo cumplía todas las exigencias en la unidad clínica de investigación farmacológica, exploraba en los reclutados un nuevo agonista monoclonal del receptor de superficie CD28 de células T, denominado con la sigla de investigación TGN 1412, diseñado para pacientes con sistemas inmunes comprometidos y enfermedades auto-inmunes. El fármaco había aprobado los estudios preclínicos que incluían toxicidad en simios y otras especies,

en los que no encontraron toxicidad, excepto hinchazón de glándulas, que no fue la reacción de los voluntarios humanos que participaron en el ensayo, que sufrieron principalmente insuficiencia en aparatos y sistemas, fenómeno inflamatorio, y al parecer, convulsiones.

Para Inglaterra, que se precia, con razón, de sus cuidados en salud pública y regulaciones de ensayos clínicos, este suceso fue considerado como una catástrofe. La difusión de la información en los medios públicos, especialmente periodísticos, llegó a niveles de escándalo nacional, alcanzando a la empresa promotora y a los médicos investigadores. Los diarios informaron sobre la intensidad del fenómeno inflamatorio facial, la piel amoratada, sobre el uso de equipos de respiración o de diálisis, conformando una tragedia humana.

La explicación para las reacciones adversas severas de los voluntarios, que llevó a algunos de ellos a más de tres meses de hospitalización, fue atribuida a una llamada "tormenta de citoxinas"¹⁵, calificada como respuesta inesperada y como tal no prevista en el diseño del estudio. Si bien ninguno falleció, uno de ellos sufrió la amputación de dedos, deviniendo en acciones legales¹⁶, discutiéndose, así mismo, sobre tópicos éticos y procedimientos que correspondían a estrategias en investigación científica clínica.

Esta es una evidencia que, si bien muchos modelos experimentales ayudan y aún predicen efectos farmacológicos en el humano, no parecen ser totalmente seguros para RAM y toxicidad, debiéndose estar a la expectativa. La experiencia demuestra que, aunque son muy importantes los estudios preclínicos en al menos dos especies de animales, unos roedores y otros no roedores, no son totalmente infalibles¹⁷.

En este sentido, se ha recordado que en la subfamilia *murinae*, que incluye ratas y ratones, las características de la molécula CD28 tiene muchas características de la humana, pero ello no es total porque la secuencia del cDNA murino codifica un polipéptido de 218 aminoácidos que solamente tiene 68% de identidad en la secuencia humana¹⁸, lo cual es una entre otras razones por las que las pruebas de toxicidad en modelos animales experimentales no son siempre una absoluta garantía de seguridad en humanos, comprometiendo a la vigilancia de medicamentos en tarea que va más allá del simple acopio de datos, a fin de prevenir consecuencias sociales y gastos innecesarios en recursos de salud.

FRECUENCIA DE RIESGOS

Posiblemente, la frecuencia de riesgos en la aparición de RAM severas son mayores cuando un fármaco en

desarrollo se administra por primera vez a un grupo humano de voluntarios sanos o pacientes. Ello ocurre en la Fase I del ensayo clínico, pero el riesgo no desaparece y puede observarse en las otras fases del ensayo. Se explica que algunas RAM severas no sean observadas durante las fases previas a la comercialización, porque son infrecuentes y no se alcanza un universo suficiente de voluntarios sanos o enfermos. Ello no evita que la vigilancia médica deba ser una garantía para predecirlas y proteger a los participantes del ensayo clínico, en particular en países donde se ejecutan *in crescendo* las Fases II y III, como en la India, países del Sudeste asiático y Latinoamérica.

Sólo en el primer semestre de 2007, los Ministerios de Salud de Perú y Guatemala publicaron el Reglamento y la Normativa, respectivamente, de ensayos clínicos, siendo un indicador del interés en la región. Una adecuada reglamentación de los ensayos clínicos en cualquier país, debe cautelar razonablemente los procedimientos correctos¹⁹ para la protección de los voluntarios reclutados en la investigación de nuevos fármacos, así como intentar encontrar una respuesta a sucesos inesperados, lo que ha sido sugerido²⁰ por el evento señalado, al organismo regulador *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) del UK.

Las opiniones del personal formado, más que informado, en medicamentos, suelen ser valiosas porque podrían predecir situaciones que, de ocurrir, afectarían a la sociedad. Así, mientras que alrededor de cincuenta países admitieron la talidomida para la comercialización y consiguiente empleo de los ciudadanos, en USA no ingresó a la comercialización por decisión de la médico farmacólogo Frances Oldham Kelsey de la FDA, que revisó el expediente y rechazó varias veces la solicitud del ingreso del producto al mercado²¹ a pesar de la presión de la manufacturera que alegaba había ingresado y comercializado su producto en Europa.

La especialista consideró que el estudio farmacológico estaba incompleto. Siendo la solicitud en 1960, no se conocía aún la relación entre la focomelia y el fármaco, a pesar que en 1957 había nacido en Alemania el primer bebé con malformaciones congénitas por talidomida. Al parecer era inminente la distribución del medicamento por decisión del jefe (*Commissioner*) del FDA de entonces que, sin embargo retiró el fármaco por la denuncia del *Washington Post* en 1962 que trató como heroína a la médico farmacólogo Kelsey por haber advertido a tiempo de la posibilidad de alguna RAM severa.

De hecho, el producto solamente ingresó a USA para fines de investigación científica, distribuida a médicos

para uso en pacientes en investigación en 1960, unos meses antes de ser presentada una solicitud rechazada por Kelsey, cuya decisión impidió que en dicho país se presentaran miles de casos de teratogenia por la venta del producto, por lo que la sociedad americana se liberó de la catástrofe que padecieron miles de familias en el mundo, incluyendo Europa.

Esa decisión en el cumplimiento de su deber científico hizo merecedora a la médico farmacóloga Frances O. Kelsey de una condecoración por *Distinguished Federal Civilian Service* otorgada por el Presidente John F. Kennedy. Por otro lado, en Venezuela también se impidió la comercialización de la talidomida²², gracias a la predicción y decisión de la médico farmacóloga Elly Silberpfening, natural de Prusia con muchos años residiendo en ese país. Otro extenso país sudamericano, no fue tan afortunado.

RETIRO DE MEDICAMENTOS

Los retiros de medicamentos por el fabricante no son frecuentes. Podría suponerse que cuando ello ocurre todos pierden, la sociedad por las expectativas no cumplidas que debía traer el medicamento innovador, la empresa farmacéutica por el costo perdido en la investigación y desarrollo, los médicos al perder un medicamento con supuestas mejores posibilidades y riesgos que los anteriores. La realidad es que todos tendrían algún beneficio, la sociedad porque no se presentaría RAM que hubieran conllevado sufrimiento por el medicamento retirado y que hubieran originado gastos, que quienquiera que los pague, el paciente, la empresa o el seguro, al final quien pagaría sería la sociedad. La empresa también se beneficiaría de algún modo porque evitaría gastos por cuestiones judiciales, reembolsos y prestigio. Y los médicos se beneficiarían porque se mantendría la confianza y la buena relación médico-paciente.

CUANDO EL RETIRO NO SE EJECUTA CON OPORTUNIDAD

Un retiro se ilustra con la cerivastatina²³, que ingresó al mercado alrededor de 1998 en la categoría terapéutica de *reductores del colesterol y triglicéridos* compitiendo con medicamentos de la misma categoría. En la vigilancia subsiguiente a su ingreso, se reportó que podía producir rhabdomiolisis, tanto en monoterapia como asociado con gemfibrozilo. En el Centro Colaborador de la WHO para la Vigilancia Farmacéutica Internacional (Uppsala Län, Suecia) hasta fines de 1999 se tenía centenares de reportes sobre pacientes con rhabdomiolisis relacionados con el empleo del medicamento. Pocos meses antes, en

USA, se había contraindicado su uso asociado con otra estatina por incremento del riesgo señalado, lo que al año siguiente se hizo extensivo en Canadá y después en Australia. A mediados de 2001, tal contraindicación fue considerada en Europa. A pesar de ello, continuaron incrementándose los informes sobre RAM severas, por lo cual fue retirado del mercado por el fabricante en agosto del año 2001. Cuando eso ocurrió, alrededor de cinco centenares de casos de rhabdomiolisis y tres decenas de fallecidos fueron atribuidos a este fármaco²⁴.

Esta situación originó algunas observaciones sobre la utilidad del ingreso del medicamento cuando ya existían análogos en el mercado, considerando que como innovador parecía no poseer ventajas sobre ellos. El movimiento económico de la clase terapéutica "reductores del colesterol y triglicéridos", fue superior a los 30 mil millones de dólares en sus ventas mundiales del 2004.

Las estatinas potencialmente pueden incrementar el riesgo de miopatías, pero de las seis que estaban en el mercado en esos momentos, según la FDA los reportes por millón de prescripciones²⁵ eran más altos para cerivastatina incluyendo la asociación con gemfibrozilo, por lo cual fue explicado el retiro. Se discutió el concepto de eficacia frente a la potencia de medicamentos con efectos similares, sugiriéndose que en los ensayos clínicos de productos en desarrollo, debería compararse con análogos del mercado más que solamente con placebos.

Este caso suele revisarse y discutirse en los cursos-talleres de farmacovigilancia para expertos. Las preguntas suelen ser si fallaron la vigilancia e información de la causa-efecto claramente establecida o las decisiones de los organismos reguladores para el retiro más temprano del producto. Resulta amplio y complejo explicar en esta descripción una serie de hechos para la respuesta final, en donde seguramente intervinieron en mayor o menor grado los cuatro pilares señalados en la sección Introducción para una política de medicamentos, pero algunos expertos piensan que los organismos reguladores debieron actuar más prontamente.

La misión de evitar la incidencia de RAM severas, ha conducido a estrategias que involucren a muchos países e incluyen un intercambio de experiencias mediante redes de difusión de la información, pero también a convenios entre los organismos reguladores, logrando mejorar las propias acciones nacionales de vigilancia en medicamentos. De este modo, la FDA y la EMEA adoptaron en el año 2003 un convenio de confidencialidad a fin de armonizar las evaluaciones en medicamentos y en tópicos afines, que ha sido últimamente extendido

hasta el 2010. En la práctica, ambos organismos reguladores habitualmente constituyen el marcapaso para otras autoridades reguladoras del mundo.

Entre algunos países de Latinoamérica podría lograrse mayores iniciativas de esta naturaleza a largo plazo, aunque se ha avanzado en algunos aspectos por esfuerzos muchas veces individuales más que institucionales, así como el intercambio de opiniones a través de las redes virtuales. Estas mayores iniciativas parecen no ocurrir en algunos países por la falta de continuidad de las actividades de los expertos en las instituciones reguladoras y afines, todas estatales. En unos casos se debe a la costumbre gubernamental de designar funcionarios *de su confianza* (sin concurso de méritos) en actividades que son muy sensibles ligadas a medicamentos, personal transitorio que puede afectar la toma de decisiones adecuadas a mediano y largo plazo, porque al renovar al Ministro que los designa, llegan nuevos funcionarios *de confianza* con iniciativas diferentes y de corto plazo. Esto cae en el aspecto político de las decisiones sobre medicamentos por lo que no debe resultar extraño este lenguaje en artículos sobre medicamentos.

DISCREPANCIAS NATURALES ENTRE FDA Y EMEA: DIFICULTAD EN LAS PREDICCIONES

El 30 de marzo de 2007, la FDA anunció²⁶ la solicitud de la empresa propietaria de tegaserod, para el retiro voluntario del producto en USA, empleado para el tratamiento del síndrome del colon irritable, al considerar que el análisis por la FDA de 29 ensayos clínicos en alrededor de 18 000 pacientes presentados en ese mes por la empresa, demostraba que el beneficio no era mayor que sus riesgos, que incluían RAM cardiovasculares severas (angina, infarto de miocárdico e infarto cerebral).

El tegaserod es un agonista de receptores de serotonina (5-HT), indicado para síndrome de colon irritable más constipación. El producto había sido aceptado para comercialización en USA en julio de 2002 por opinión del *Gastrointestinal Drugs Advisory Committee*, porque los riesgos señalados no fueron advertidos totalmente en las fases previas de los ensayos clínicos, solamente estudios ulteriores lograron confirmar tales reacciones adversas por lo que fue sugerido el retiro. Al parecer, la FDA permitiría la reintroducción o uso restringido del tegaserod para investigación y en un grupo especial de pacientes en que los beneficios sobrepasarían los riesgos. Esta decisión no sorprende, la talidomida reingresó al empleo terapéutico para casos especiales de lepra y mieloma múltiple, se ha sugerido que rofecoxib podría reingresar para casos puntuales.

El caso tegaserod puede demostrar una diferencia sustancial entre las opiniones de la EMEA y la FDA, encontrándose que la visión de la EMEA fue relevante en la decisión sobre el producto. Estando en comercialización en USA, el medicamento fue presentado para su introducción en la terapia médica en los países de la Unión Europea. El 15 de diciembre de 2005, el *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) de la EMEA adoptó al respecto una opinión negativa²⁷, recomendó la denegación de la autorización para su ingreso al mercado, explicando que los resultados del estudio no traducían un beneficio suficiente para el alivio de los síntomas del síndrome, que los beneficios no serían mayores que los riesgos, divulgando nuevamente la denegación en marzo del 2006. Finalmente, la EMEA dio por concluida la revisión de la opinión del CHMP el 6 de abril de 2006 al confirmar su posición de no admitir el ingreso²⁸ al mercado de la Comunidad Europea para su empleo en humanos. La discrepancia entre dos entidades reconocidas por sus integrantes expertos, debe ofrecer un panorama real de la dificultad de tomar decisiones respecto a un fármaco, porque a veces no se encuentra razones totalmente fundamentadas, pero donde la experiencia y formación del experto puede ser predictiva. Meses después del retiro en USA, fue anunciado su retiro de otro país latinoamericano.

OTROS PERFILES CLAVES EN POLÍTICA DE MEDICAMENTOS

En la visión a grandes perfiles sobre fármacos y RAM, uno de los pilares en política de medicamentos es el económico, dentro del cual están los valores de ventas farmacéuticas. En doce meses entre el 2004 y 2005, los valores aproximados en el mercado de Norteamérica con USA y Canadá, superaron los 180 000 millones de dólares; en cinco países de Europa (Alemania, Francia, Italia, Inglaterra y España) superaron los 80 000 millones de dólares; en Japón 50 000 millones de dólares; México, Brasil y Argentina, juntos superaron los 13 000 millones de dólares. Las ventas en otros países de Sudamérica y Centroamérica, considerados individualmente son menores a los 1 800 millones de dólares, por ser mercados más pequeños.

Tales volúmenes monetarios son útiles para el avance de la farmacología por ser utilizados en importante medida para la inversión en la investigación y desarrollo de nuevos fármacos, incluyendo los ensayos clínicos. En este último aspecto hay intensas controversias, que incluyen el real empleo de los volúmenes económicos, el *marketing* y prácticas diversas que no han constituido el objetivo de esta revisión en razón de evitar subjetividades por insuficientes datos confiables.

BUEN MEDICAMENTO GENÉRICO: BUEN RECURSO TERAPEÚTICO

Respecto a los medicamentos genéricos, cuando son elaborados con buenas prácticas de manufactura, sin duda contribuyen al ahorro en gastos de salud, son excelentes, por ello han ganado y siguen ganando espacio en países desarrollados, donde las acciones de vigilancia y control de calidad están bien normados y en manos de especialistas o expertos en razón de su formación. Pero también están ganando espacio en países en vías de desarrollo cuando son eficaces, inocuos y de calidad.

Con los medicamentos genéricos, como con los de marca, su empleo por muchos años en la práctica médica, ha permitido conocer sus posibilidades terapéuticas y las reacciones adversas que habitualmente pueden producir. Aún así, la vigilancia debe ser permanente porque podrían aparecer infrecuentes reacciones adversas reconocibles después de años de uso, además de las que podrían presentarse por interacción con medicamentos administrados por separado, productos herbales o algunos alimentos. De otro lado, las observaciones pueden derivarse a su inadecuada administración después de tantos años, como cuarenta, como ha ocurrido con algunos productos para administración en gotas intranasales en niños.

Cuando un medicamento genérico o "copia", es inadecuadamente manufacturado será detectado en el control de calidad interno del fabricante o en el control de calidad gubernamental. Si esto no ocurre y se ha empleado insumos subestándares o ha existido transgresiones a la norma de buena manufactura, podrían presentarse RAM en su empleo, desde leves y pasar inadvertidas hasta severas, incluyendo contaminantes microbiológicos o químicos, todo lo cual puede ocasionar fallas en las respuestas terapéuticas.

Como tales situaciones no son de conocimiento obligatorio por quienes prescriben, cuando ocurren las fallas todos los medicamentos "copias" o genéricos y similares quedan injustamente con una sombra de duda, difícil de superar por los organismos reguladores, por los pacientes y por quienes prescriben. Aunque la ley obligue, la presencia de medicamentos de inadecuada manufactura y control de calidad, produce desconfianza para recetarlos. Esta situación contribuyó a conflictos relacionados al cambio de la receta médica por los dispensadores y a la sustitución terapéutica²⁹. Por ello, el control de calidad y las buenas prácticas de manufactura son muy importantes para todos los medicamentos.

Existen medicamentos genéricos producidos por empresas que cautelan las buenas prácticas de

manufactura y los controles de calidad, que han logrado alcanzar los mejores estándares y significar un ahorro significativo en los países desarrollados. En países en vías de desarrollo, los genéricos producidos adecuadamente están ganando confianza entre quienes prescriben, después de haber superado, como en Perú, alguna desconfianza inicial por situaciones lamentables que son ahora históricas. A consecuencia de ello, en las licitaciones para adquirir medicamentos debería elegirse aquellos producidos por empresas reconocidas por cautelar las prácticas de buena manufactura, aunque no necesariamente sean las más económicas, considerando que la salud debe estar por encima de toda consideración, incluso la económica.

MÁS PUBLICIDAD, FARMACOVIGILANCIA MÁS INTENSA

Los medicamentos innovadores de reciente ingreso al mercado son vistos con expectativas por la comunidad médica, porque se asume que solucionarán problemas de salud y significarán un avance en la ciencia, pero en algunos países las expectativas son promovidas al público. Han llegado a ser significativas, por lo menos en USA, donde se está revisando la influencia hacia el público por los medios de difusión masiva. Ahí, los gastos por publicidad pasaron de 11 millones de dólares en 1996 a 30 millones en 2005, porque la FDA permitió la publicidad por televisión, inclusive de otros medicamentos de venta bajo receta médica, además de los OTC, estimulando al parecer, el uso exagerado e incremento en gastos³⁰.

En opinión de la *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*, tal publicidad cumple una función vital en la educación y capacitación de los pacientes, porque se interesan en sus enfermedades y controles médicos. Esto concuerda con las sugerencias que la vigilancia sea mayor en el inicio de la comercialización de los innovadores porque pueden surgir respuestas o RAM no observadas en los ensayos clínicos, por las consideraciones señaladas anteriormente, pero también por posibles presiones a los investigadores durante los ensayos clínicos, o por las dificultades y disensiones en la interpretación de los resultados clínicos o estadísticos.

RETIRO POR RAM ¿EL CONTEXTO DE UNA SITUACIÓN TRÁGICA?

La preocupación de los organismos reguladores en países desarrollados parece estar inclinándose a los medicamentos innovadores a fin de evitar RAM severas que signifiquen tragedias o catástrofes para la sociedad.

El caso del rofecoxib puso a prueba las posibilidades del acopio de RAM pero también la participación evaluadora de la FDA, que ha tenido precedentes históricos para evitar catástrofes por el empleo de medicamentos, cuando algunos críticos han sugerido que este episodio se inscribe en esa denominación.

Dicho medicamento aprobado por la FDA en mayo de 1999, en una clase terapéutica tan importante como la antiinflamatoria, que alcanzó ventas de dos billones y medio de dólares en el mundo en el año 2003, fue retirado voluntariamente por la empresa fabricante en septiembre de 2004³¹ en razón de producir incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares. Hubo pérdida de expectativas médicas porque se requería un antiinflamatorio con ese perfil. La RAM severa originó gastos de millones de dólares por varias consideraciones. La empresa fabricante fue demandada ante los Tribunales de Justicia en USA y fue comprometida a dar una compensación económica, tuvieron que enfrentar, cientos de demandas de los usuarios o representantes, afectados supuesta o realmente por efectos cardiovasculares adversos en la época que lo emplearon.

En los Tribunales de Justicia, entre los muchos documentos o alegatos presentados, se ha discutido que antes de salir al mercado era conocido -en base a un estudio de 1997 en voluntarios sanos-, que el fármaco reducía de algún modo los metabolitos urinarios de la prostaciclina. Esta prostaglandina es un vasodilatador endotelial e inhibe la agregación plaquetaria, y siendo antiagregante plaquetario podía estimarse que inhibe la coagulación intravascular y su reducción podría incrementar la formación de trombos o afectaría el equilibrio prostaciclina/tromboxano que evita la formación de coágulos en humanos. Al parecer, la capacidad del endotelio para generar prostaciclina podría disminuir con la edad. De otro lado, se ha referido que en los correos electrónicos internos se habría encontrado que los investigadores científicos recibieron la sugestión³² de cambiar el texto de su estudio desde *...dio lugar a una disminución de la biosíntesis sistémica de la prostaciclina a ...podría jugar un papel en la biosíntesis de la prostaciclina*. En los eventos judiciales queda aún la interpretación de la información, compararla con análogos y finalmente decidir. La opinión de un representante del Congreso de USA, cuya participación confirma el componente político-social en medicamentos, fue en el sentido que se había minimizado la información de riesgo cardiovascular (Waxman HA. *The marketing of Vioxx to physicians*. Washington, DC: *US House of Representatives*, 2005). Las declaraciones del Professor Jerome P. Kassirer, de la *Tufts University School of Medicine*, Boston, Massachusetts y Editor del *New England Journal of Medicine*, en el Subcomité en

Salud apuntaron en el sentido de mayores controles a la industria farmacéutica (Washington, DC: *US House of Representatives*, 21 de julio de 2005).

En 1999 se inició el estudio VIGOR (*Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research*) en ocho mil pacientes. Como en todos los casos, en este estudio existió un Comité de Seguridad, a fines de ese año recibió la información inicial que en un grupo se había encontrado mayor riesgo cardiovascular severo comparado con el grupo control, pero el Comité no consideró detener el estudio, el cual concluyó en el 2000. El estudio confirmó que el medicamento disminuía los eventos adversos gastrointestinales, lo cual sería muy apreciado por médicos y pacientes para reemplazar otros antiinflamatorios, aunque al final se sugirió otro estudio para evaluar el riesgo cardiovascular.

En el 2004, al ejecutarse el estudio APPROVe (*Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx*) se encontró que existía el incremento de riesgo cardiovascular comparado con placebo, lo que determinó el retiro del producto, después de más de cien millones de prescripciones solamente en USA. En el 2006, aniversario del centenario de su creación, la FDA enfrentaba ese nuevo problema considerado trágico, que incluía según estimó un director de la *Office of Drug Safety* de la FDA, aunque habría que considerar la intensidad de los eventos, alrededor de 80 000 problemas cardíacos y accidentes cerebrovasculares en americanos³³, cifra que señaló superaba en casos afectados los desastres de talidomida.

En el ámbito legal, pilar de una política de medicamentos, se inició acciones judiciales en la que intervinieron expertos en medicamentos y finalmente el juez decidirá (*el juez es el perito de peritos*). Se dilucidarán las imputaciones, como los conflictos de intereses económicos atribuidos al Presidente del Comité que pudo detener el estudio, la responsabilidad de los colaboradores científicos que debieron ofrecer la información clara y precisa para no afectar a la empresa ni a los usuarios, de las revistas médicas y sus editores que tal vez debieron dar alguna nota editorial sobre los estudios revisados por los expertos del comité editor, y la responsabilidad de los organismos reguladores. De algún modo se afectó también a la propia empresa sería y de prestigio, y empresas farmacéuticas fabricantes de innovadores, por lesionar su imagen frente a la sociedad. Cuando se trata de RAM severas todos se afectan, en todos los países, de ahí la importancia de una vigilancia por expertos desde los estudios preclínicos.

El 9 de noviembre de 2007, la empresa anunció su acuerdo económico con los representantes de los demandantes en USA cuyos familiares o ellos fueron

afectados por los efectos adversos, que conformaban más de 26 000 demandas judiciales³⁴, después de haber obtenido en otros procesos judiciales dictámenes a su favor y en pocos casos en contra, solucionando al parecer tales problemas, aunque no está claro si después enfrentará alguna otra acción judicial gubernamental. Por otro lado, el no haberse descrito mayormente tales RAM severas en Latinoamérica, induciría a meditar si en realidad existió subinformación o mayor tolerancia poblacional a dichas reacciones adversas.

REACCIONES ADVERSAS POTENCIALES

En lo concerniente a otros medicamentos, algunos expertos han opinado acerca de fármacos potencialmente capaces de producir RAM severas, aunque se conoce que están en evaluaciones constantes. Uno de ellos puede ser la sibutramina, una feniletilamina incluida desde el 2006 en la lista de sustancias prohibidas (Lista de Prohibiciones 2007) establecidas por la *World Anti-doping Agency*³⁵. Admitida por la FDA en 1997 para tratamiento de la obesidad por posible mecanismo de incremento de la saciedad, puede manufacturarse ahora como producto genérico. Por su empleo, se ha reportado RAM como hematomas y equimosis que parecen tener relación causal con el fármaco³⁶ según los estudios de vigilancia por el *Intensive Medicines Monitoring Programme* del *New Zealand Pharmacovigilance Centre*, que incorporó para una mejor evaluación los reportes de la base de datos de la WHO.

Con anterioridad, los datos de la vigilancia de ese organismo así como el equipo de la *Adverse Drug Reactions Advisory Committee* subcomité de la *Australian Drug Evaluation Committee*, habían reportado dos casos de amnesia transitoria, en ambos casos se restableció la memoria en pocas semanas de suspender el medicamento³⁷, sugiriéndose que podía atribuirse al incremento de serotonina en el espacio subsináptico en razón de su mecanismo inhibitor de la recaptación del neurotransmisor. Posiblemente por ese mecanismo su uso podría estar relacionado con la posibilidad de producir variaciones del estado de ánimo³⁸. Considerando que la sibutramina es un medicamento con mayores beneficios que riesgos, puede continuar empleándose, pero debe evaluarse como en todos los medicamentos las posibles nuevas RAM que pudieran aparecer, si es que aparecen.

Con los medicamentos innovadores y muchos no innovadores, las empresas farmacéuticas propietarias suelen invertir para realizar el acopio y estudios de RAM de sus productos en el mercado, a veces con ayuda de los

organismos nacionales que tienen sus expertos, como la FDA para decidir la conducta a seguir; ocasionalmente se incorporan equipos de especialistas para ampliar investigaciones sobre RAM⁹. Con la sibutramina, la empresa propietaria del fármaco contribuyó con donaciones para la vigilancia de RAM del producto, sin interferir en la interpretación y publicaciones de lo encontrado, demostrando que el acopio de datos de las RAM favorece a todos cuando se detectan a tiempo y se decide oportunamente.

RECOMENDACIONES O ADVERTENCIAS: EL DILEMA DE LOS COMITÉS

En las estrategias para evaluar RAM severas en los períodos iniciales de comercialización de medicamentos innovadores, puede complementarse las restricciones o advertencias al empleo del medicamento después del acopio y análisis de los informes sobre RAM, hasta llegar a una decisión en firme.

El oseltamivir es un medicamento de relativa reciente introducción, famoso porque en un hecho no visto antes, su adquisición y almacenamiento por gobiernos de varios países alcanzó cifras enormes al punto que los pedidos de compra superaron su producción inmediata. Esto se explica por sus posibilidades para el uso preventivo o terapéutico en una eventual pandemia de gripe aviar por la cepa H5N1, anunciada dramáticamente por publicaciones o funcionarios de la WHO.

Tales anuncios han ido desde el que *una pandemia puede ser inminente (PAHO Strategic and operational plan for responding to pandemic influenza, 23 septiembre, 2005)* hasta *el riesgo de una pandemia es enorme, las 105 muertes hasta este momento representan una tasa de mortalidad de 57% (Carissa F. Etienne, Assistant Director, Organización Panamericana de la Salud, 31 marzo 2006)*. Dicha tasa es alta y en efecto preocupa mucho, comparativamente el temido virus Ébola produce una letalidad de 60 al 80% (Nzara, Maridi y Lirangu, en Sudán, África) aunque puede llegar hasta la letalidad de pánico de 90% (Bumba, Zaire, África)³⁹.

EN LA BÚSQUEDA DE CAUSA-EFECTO

Considerado como un antigripal efectivo (influenza A y B), el medicamento se prescribe para terapia de influenza en países como Japón, donde probablemente más se receta. En dicho país, se informó que el medicamento podría haber tenido alguna relación con dos muertes por suicidio en adolescentes que lo habían empleado⁴⁰, lo cual alertó a las autoridades de salud de Japón. La información llegó a organismos reguladores en otros países

desarrollados, considerándolo como potencialmente capaz de producir RAM neuropsiquiátricas en ese grupo etario, que incluía depresión, conducta anormal y alucinaciones que podrían llevar en raros casos a daño accidental. En Japón, frente a la información de tales conductas por su empleo, las autoridades del Ministerio de Salud encargaron un estudio para evaluar si existía la referida relación causa-efecto.

Al concluir tal estudio, el Ministerio de Salud informó a la comunidad que no se había hallado una relación entre el medicamento y la RAM severa, señalando que la influenza por ella misma podría ser la responsable de la sintomatología evaluada, incluyendo la "conducta anormal". Sin embargo, tiempo después del informe del estudio, se conocieron observaciones referidas a posibles conflictos de intereses de parte de algunos científicos que intervinieron en el estudio. Según algunas opiniones, eran discutibles las imputaciones sobre conflictos de intereses, sin embargo el Ministerio proyectó un nuevo estudio. De otro lado, los informes al respecto fueron evaluados por la EMEA⁴¹, recomendando que los pacientes del referido grupo etario debieran ser estrechamente vigilados durante la administración del fármaco, posiblemente (aunque no se expresara), con el fin de intervenir en caso de "conducta anormal". El Comité de Productos Medicinales de la EMEA estimó además que el beneficio del Oseltamivir superaba sus posibles riesgos cuando era utilizado de acuerdo con las recomendaciones sobre su empleo.

La FDA, en conocimiento de esos hechos, incluyó una advertencia para los usuarios⁴², señalando que, respecto al empleo del medicamento especialmente en niños, éstos deberían ser vigilados para detectar a tiempo los signos de "conducta inusual" o de auto-daño. En tanto, el Ministerio de Salud de Japón advirtió no prescribir tal fármaco a los adolescentes por la posibilidad de tales RAM⁴³, mientras se realizaban evaluaciones al respecto y estar acopiando informaciones de situaciones análogas. En consecuencia, con las advertencias ofrecidas para el manejo del fármaco éste continúa siendo empleado. En diciembre de 2006, la empresa propietaria reiteró la información a los médicos sobre el empleo del oseltamivir como profiláctico en pacientes mayores de un año que hubieran estado sintomáticos por no más de dos días, aunque también para la profilaxis si ha estado en contacto con un individuo afectado. La FDA dio referencia de dicha comunicación en enero de 2007.

TRANSPLANTES POR RAM

Dentro de las RAM severas, las que afectan las funciones del hígado suelen ser de especial alerta. Cuando se

recibe informes sobre algún posible efecto hepatotóxico de un fármaco, es evaluado con especial cuidado antes que la autoridad reguladora pueda pronunciarse. Evidentemente, lo que se busca es confirmar o descartar una relación causa-efecto a fin de no restar posibilidades de empleo a un medicamento, así como buscar una relación beneficio-riesgo aceptable en su administración a los pacientes.

Esto se refiere a las observaciones que se recibieron sobre probable relación de hepatotoxicidad por el empleo de la telitromicina, antibiótico inicialmente indicado para el tratamiento de bronquitis, sinusitis y amigdalitis/faringitis por infecciones cuyos agentes son resistentes o sospechosos de serlo a macrólidos y beta-lactámicos, o empleada como alternativa a ellos, pero también en la neumonía adquirida en la comunidad.

Las observaciones se referían a tres pacientes que desarrollaron hepatotoxicidad a los pocos días de emplear el antibiótico, de ellos, dos fueron hospitalizados, uno porque requirió trasplante de hígado y el tercero falleció⁴⁴, de todo lo cual se informó a la FDA.

El primer paciente, un varón blanco de 46 años con infección sinusal y otitis, sin medicación previa, sin empleo anterior de producto herbal ni bebidas alcohólicas, desarrolló ictericia al segundo día de su terapia con telitromicina. Los resultados séricos para hepatitis viral A, B y C, mononucleosis y VIH, fueron negativos. El antibiótico fue suspendido, resolviéndose la ictericia en dos semanas y normalizándose sus niveles altos de alanina aminotransferasa en ocho semanas.

El segundo paciente, una mujer blanca de 51 años con historia de rinorrea y tos, recibió tratamiento con telitromicina por cinco días, desarrollando ictericia en esa semana. No tenía análisis de función hepática antes del antibiótico, los resultados para hepatitis viral A, B y C fueron negativos; en la anamnesis señaló que tomaba dos vasos de vino al día. Un mes más tarde la bilirrubina total se incrementó, presentó fatiga grave y debilidad y se le realizó un trasplante de hígado. Se le encontró un hígado pequeño con áreas de necrosis compatible con necrosis hepática masiva en la histopatología, siendo dada de alta después de once días.

El tercer paciente, un hispano de 23 años fue admitido después de ocho días de ictericia, melena y hematemesis, dos semanas antes, una tomografía de la cavidad nasal y nasofaringe sugirió una probable neoplasia, completando un tratamiento con telitromicina por cinco días. No tenía antecedente de hepatitis ni empleo de producto herbal, tomaba doce onzas de cerveza cada dos semanas; el examen confirmó su estado grave,

con ictericia, abdomen firme y timpánico con notable hepatomegalia y pruebas de función hepática muy alteradas; desarrolló insuficiencia cardiopulmonar requiriendo resucitación. Los resultados para VIH, hepatitis viral A, B y C, anticuerpos antinucleares, Epstein-Barr y leptospirosis, fueron negativos; al tercer día de terapia intensiva falleció. En la histopatología se encontró necrosis hepática masiva con respuesta inflamatoria linfocítica característica de una reacción de hipersensibilidad.

En las estadísticas de USA, el daño hepático resultante de RAM es algo más de 50% de los casos de insuficiencia hepática aguda⁴⁵, correspondiendo la mayoría de ellos a altas dosis de acetaminofen y 13% a reacciones por idiosincrasia a medicamentos, siendo éstas últimas las más dañinas, requiriendo trasplante de hígado alrededor de 75% y el porcentaje restante fallece.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES POR EVIDENCIA

Una observación a esta estadística, valiosa porque en muchos países no se tiene siquiera un aproximado, es que incluyen la sobredosis de acetaminofen, lo que en sentido estricto no corresponde a una RAM que por definición ocurre con dosis normales del fármaco y no con sobredosis. Pero da una idea de la trascendencia de las reacciones idiosincrásicas. Como medida inicial, la EMEA contraindicó la administración de tal antibiótico a pacientes con historia de trastornos hepáticos, en tanto evaluaba⁴⁶ con los especialistas una decisión final. En Canadá, en septiembre de 2006, en la monografía del antibiótico se contraindicaba⁴⁷ en pacientes con antecedente de hepatitis o ictericia asociada a su empleo anterior, en pacientes con hipersensibilidad al fármaco, señalando que los pacientes debían ser vigilados para sintomatología de hepatitis.

La FDA asumió casi la misma posición⁴⁸, pero difundiéndola como una precaución. Fueron dos organismos reguladores los que actuaron coordinadamente respecto al mismo problema, llegando a decisiones no iguales, pero de contenido próximo para quien prescribe (contraindicaciones frente a precauciones), en tanto continuaba el acopio de informaciones adicionales y el intercambio de experiencias de expertos. Como resultado de una reunión posterior, un comunicado de la EMEA⁴⁹ reafirmó la efectividad de la telitromicina en las indicaciones señaladas, además confirmó como advertencias que su empleo estaba asociado a RAM que podían ser eventualmente severas, como la pérdida transitoria del conocimiento y trastorno

visual temporal, contraindicando su empleo en *miastenia gravis* porque podría empeorarla. Respecto a los problemas hepáticos severos informados, la EMEA señaló que no eran más frecuentes que otros antibióticos, que los beneficios de su empleo apropiado eran mayores que sus riesgos. Tal vez el informe de la EMEA puede haber considerado que, como ocurre con algunas reacciones adversas, las señaladas se presentan dependiendo del estado del paciente, por lo cual quedaba al criterio médico la decisión de su empleo en una evaluación beneficio/riesgo individual, como con cualquier otro antibiótico.

Como resultado de las evaluaciones adicionales por los expertos, en marzo y septiembre de 2007, en concordancia con la FDA y la *Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program* (CADRM) de *Health Canada*, la empresa propietaria remitió una comunicación a los médicos donde informaba las indicaciones de la telitromicina y de acuerdo con el balance *postmarketing* del beneficio/riesgo, se retiraban las indicaciones en el tratamiento de la exacerbación aguda de la bronquitis crónica y de la sinusitis bacteriana aguda, continuando su indicación sólo para el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad de moderada severidad en mayores de 18 años y debido a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae* o *Mycoplasma pneumoniae*. Un mes antes, la FDA había informado a la comunidad respecto a las nuevas restricciones. Así, después de un análisis científico, se llegó a dicha decisión que todo indica es la final para el antibiótico que fue originalmente aprobado por la FDA en el año 2004.

INGRESOS AL MERCADO Y DECISIONES RÁPIDAS

Para demostrar lo complejo de las decisiones para cada medicamento con RAM severas, los precedentes con telitromicina, podrían ayudar. Ingresó al mercado con gran expectativa porque es un macrólido que presenta una ventaja excepcional frente a sus análogos. Actúa sobre el ribosoma bacteriano inhibiendo la síntesis de proteína, específicamente sobre el centro peptidil transferasa de la molécula de RNA ribosomal 23S (parte de la unidad 50S que a su vez constituye el ribosoma) formada por seis dominios; telitromicina se une al dominio II y al V, mecanismo que le confiere actividad contra patógenos como *Streptococcus pneumoniae*, resistentes a macrólidos⁵⁰ y otros antibióticos ya descritos.

Sin embargo, su aprobación para ingresar al mercado estuvo rodeada de controversias porque un comité experto, asesor de la FDA negó inicialmente su aprobación en el 2001, lo que fue después difundido

por un colaborador de la *Office of Surveillance and Epidemiology* de la FDA⁵¹, al parecer la negativa incluía el requerir mayores evidencias para descartar efectos adversos sobre el hígado.

En respuesta a ello, se diseñó y ejecutó un ensayo clínico, el estudio 3014, randomizado controlado, concerniente a seguridad, que terminó creando conflictos porque la FDA en una inspección de rutina realizó observaciones, entre otras a pacientes reclutados por los investigadores del equipo, algunos eran pacientes falsos según se publicó⁵², comentándose incluso los honorarios del médico por paciente reclutado, por lo que para completar los requisitos de seguridad se solicitó información sobre sus RAM a otros países de Europa. Después de su ingreso al mercado americano y en base a los datos del *postmarketing* y cuando sólo en USA había alcanzado 3,35 millones de prescripciones en el 2005, se evidenció que tenía mayor posibilidad para producir insuficiencia hepática aguda si se le comparaba con otros análogos. Ello, unido a otros factores, decidió que en adelante quedara confinado solamente para empleo en la neumonía como ha sido señalado.

Las decisiones rápidas que concluyen como advertencias, precauciones y contraindicaciones, suelen ser adoptadas con medicamentos innovadores, siendo de beneficio a la sociedad aunque aparentemente afecten al fabricante y a los usuarios, pero tales medidas evitan problemas mayores si los informes o reportes son confirmados. Son decisiones difíciles que debe adoptar el organismo regulador en base a sus expertos farmacólogos, considerando los cuatro pilares de una política de medicamentos. Se interviene advirtiendo inicialmente, tanto a quien prescribe como de ser necesario a los usuarios, sin adoptar el retiro del medicamento salvo evidencias indubitables, en tanto se concluye con nueva evaluación por adicionales acopios de datos o la conclusión de un estudio especial. En no pocos casos, como resultado de lo encontrado, es el propio fabricante quien retira el medicamento del mercado.

Se insiste que estas estrategias procuran evitar la frecuencia de RAM severas y consiguiente ahorro en los recursos de salud, sin dejar de emplear el recurso terapéutico y protegiendo a la sociedad. Ninguna de estas acciones de los organismos reguladores en países desarrollados, que inexorablemente siguen después otros países en desarrollo, deben hacer olvidar la responsabilidad gubernamental de estos últimos países en la vigilancia que deben ejercer a través de sus propios organismos reguladores, considerando las particulares respuestas a medicamentos que podrían existir en sus propias poblaciones⁵³, lo cual está amparado en evidencias.

POSIBLES FALSAS ALARMAS E INCREMENTO DE RESTRICCIONES

Otra estrategia es la revisión de algún producto que, siendo útil en la terapéutica, recibe observaciones dudosas o alarmistas. Las decisiones en estos casos son realmente difíciles y enfrentan puntos de vista amparados por argumentos sólidos de expertos, tanto de los organismos reguladores como de quienes prescriben e industria farmacéutica, para tratar de encontrar las posibilidades y limitaciones de un producto, en el marco de los pilares de las políticas de medicamentos.

El fármaco rosiglitazona, de empleo en la práctica médica para el control de la diabetes mellitus tipo 2 ingresó a comercialización el año 1999. En mayo de 2007 se tomó conocimiento de un estudio⁵⁴ que observaba su seguridad porque lo asociaba con un incremento significativo de riesgo de infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca y muerte por causas cardiovasculares, en un metanálisis cuyos autores reconocían sus limitaciones. En este caso particular además faltaban algunos datos para conclusiones definitivas.

De todas formas, el impacto de la publicación se sintió desde la preocupación de quienes prescriben, los pacientes, los organismos reguladores y la economía; en este último factor se encontró que bajaron los valores de la empresa en la Bolsa de Valores de Londres, confirmando lo económico como parte de la problemática en medicamentos. Ello obligaba a una evaluación del producto y acciones adicionales. Alrededor de mes y medio después, en la misma revista, un estudio de similares características metodológicas⁵⁵, también con algunos datos insuficientes, concluyó en la inexistencia de evidencias de algún incremento en muerte por causas cardiovasculares u otras atribuidas al producto, además que con los datos del primer estudio no podía determinarse si estaba asociada con un incremento en el riesgo de infarto miocárdico, aunque si coincidían con posibilidades de incremento de riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva.

En el ínterin, el 21 de mayo, la FDA emitió una alerta⁵⁶ donde se daba por enterada del estudio inicial y de otros estudios por publicarse que contradecían dicho estudio inicial, sugiriendo a los pacientes con riesgo cardiovascular que estaban empleando el producto, que sus médicos evaluaran las opciones de tratamiento porque desde el momento en que el producto ingresó al mercado se había realizado el seguimiento y actualizado datos hacia los médicos. Fue referido también que fármacos similares de empleo en la terapéutica común, podían tener menores, similares o mayores riesgos. Además, que continuarían con la evaluación para

decisiones adicionales y que los pacientes diabéticos pueden tener un riesgo cardiovascular por la misma enfermedad.

EL PERIODISMO CAUTELA

Se evidenciaba así que se mantuvo una actitud crítica del estudio inicial, que de haber sido totalmente cierto hubiera ocurrido un incremento estadístico de mortalidad y no parecía tenerse claramente ese dato. Una idea del componente social en medicamentos se encuentra al recordar que más de veinte millones de norteamericanos sufren diabetes tipo 2, sin considerar los de Canadá, Europa y otros países, de ahí que las observaciones severas a un medicamento de esa categoría terapéutica afectan, además de lo señalado en lo económico y científico, a la sociedad, por los pacientes que involucra. El 24 de mayo la AEMPS emitió una nota informativa⁵⁷ señalando que el año 2000, cuando se autorizó el producto en la Unión Europea, ya se le había contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca, porque además de los riesgos cardiovasculares propios de los pacientes con diabetes mellitus, las tiazolidindionas pueden causar retención de líquidos, que la mayoría de los trabajos base del estudio sobre incremento de riesgos publicado, ya habían sido evaluados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMEA, que finalizaba recomendando a los pacientes no interrumpir o modificar su tratamiento sin consultar a su médico.

En agosto de 2007, trascendieron los resultados de la reunión del 31 de julio del Comité de Expertos de la FDA para decidir sobre la seguridad del producto, que aunque no es vinculante suele ser considerado por el organismo regulador. *The New York Times*, *El Mundo.es* y *Journal Watch*, informaron que tal Comité recomendó que el hipoglicemiante podía seguir en el mercado, porque si bien existía una asociación entre el medicamento y riesgo, los datos encontrados no estaban claros, no confirmándose que sus riesgos sean mayores que la de otros hipoglicemiantes.

Con 22 votos a favor y uno en contra, el producto continuaba en el mercado, si bien debería aumentarse la advertencia respecto a dicho riesgo. Finalmente, el 29 de agosto de 2007, la FDA emitió una hoja informativa para profesionales y usuarios⁵⁸, expresando que la información (inserto) del producto incluiría un nuevo recuadro e información adicional para enfatizar que puede causar o exacerbar insuficiencia cardíaca, particularmente en ciertos pacientes diabéticos. En septiembre⁵⁹, un nuevo artículo de tipo metanálisis sugería que en pacientes con diabetes tipo 2, el producto se asociaba con un incremento de riesgo cardiovascular

incluyendo insuficiencia cardiaca, sin incremento de riesgo de mortalidad cardiovascular, aunque los autores reconocían que el estudio contenía graves limitaciones. En la crítica debe considerarse que era un estudio básicamente similar al primero en cuanto a la metodología, no parecía incluir evidencias para justificar nuevas reuniones de los expertos de los organismos reguladores, que sin duda continúan con la vigilancia del producto, el cual sigue siendo prescrito y avalado por los organismos reguladores de Europa y USA.

DESASTRES EN TERAPÉUTICA ¿IRREPETIBLES?

Los países en vías de desarrollo deberían destinar mayores gastos en la vigilancia de RAM, porque esa inversión siempre significará evitar gastos mayores en recursos de salud. Si ello no ocurre, los efectos leves a moderados y aún severos no se conocerán en su real magnitud por ser subinformados o no informados. Entonces, los problemas pasan como si no ocurrieran; si a ello le agregamos las prácticas corruptas y la ineficiencia en las gestiones en salud se tiene un panorama desalentador donde el Estado no protege a la sociedad. Solamente hay atención cuando los problemas, las RAM severas producen verdaderos desastres en salud pública, con todas las consecuencias colaterales, incluyendo el escándalo periodístico.

La historia está demostrando que la vigilancia debería ir más allá de las RAM, incluyendo los controles de calidad y las buenas prácticas de manufactura. Aunque las intoxicaciones por medicamentos no son estrictamente RAM, las debe alcanzar la vigilancia del organismo regulador nacional como tarea habitual.

INTOXICACIONES POR CONTAMINACIÓN DE MEDICAMENTOS

Realmente son muy infrecuentes las intoxicaciones por contaminación de medicamentos, pero cuando surgen equivalen a desastres en salud pública. Aparecen por contaminaciones accidentales, debidas al empleo de insumos no controlados o subestándares, cuando en el proceso de manufactura han fallado o no se han ejecutado los controles de calidad. En este sentido, otra posibilidad puede encontrarse cuando se pretende llegar a ahorros extremos en adquisiciones de medicamentos, lo que es un riesgo si la opinión decisoria no está en el experto en medicamentos que conoce de las posibilidades y limitaciones del fármaco y finalmente lo receta. El experto puede evitar en lo posible los errores en la elección y el sufrimiento innecesario de los usuarios que pudiera ocurrir por empleo de medicamentos

subestándares, que cuando ocurren contradicen el fin supremo de la sociedad.

Encontramos un episodio trágico ocurrido en un país hermano de Centro América a fines de 2006, que nos afecta profundamente por ello y porque su sistema en salud y su organización, presenta perfiles comunes a las sociedades latinoamericanas y lo exponemos con nuestras mayores consideraciones y aflicción. En octubre de 2006 se informó⁶⁰ que un total de 82 personas, dentro de los cuales 38 fallecieron, habían presentado un síndrome de insuficiencia renal aguda por el empleo contaminante del dietilenglicol, alcohol industrial tóxico prohibido para uso humano por las tragedias que ha producido a la humanidad en su empleo accidental. Dicho tóxico contaminó una presentación farmacéutica líquida para la tos y otros medicamentos manufacturados en el Laboratorio del Seguro Social de ese país centroamericano, para ser utilizado por los asegurados. El insumo contaminado fue comprado en Europa, que a su vez lo adquirió en Asia a un precio económico, aunque al parecer la empresa de Asia que lo vendió no tenía licencia para comercializar insumos para uso humano.

Al llegar el insumo a ese laboratorio del Estado, no se practicó controles de calidad, y durante la manufactura de los medicamentos se omitieron tales controles, siendo al final distribuidos a los asegurados. Este desastre en terapéutica ha ocurrido en otros países muchos años atrás y no deberían repetirse. A septiembre de 2007, de acuerdo con las informaciones públicas se había producido por su consumo alrededor de ochenta defunciones y quinientos pacientes habían presentado síndrome de insuficiencia renal aguda resultante del efecto tóxico.

Fue una tragedia de consecuencias sociales aún impredecibles, en las que al inicio no se conocía la etiología del problema, intervinieron los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de USA porque se pensó en un brote epidémico infeccioso, la Organización Panamericana de la Salud, la FDA, como otras instituciones científicas, en tanto los casos de intoxicación se incrementaban, fue retirado algún producto que no tenía ese contaminante antes de la identificación definitiva y retiro de los verdaderamente contaminados. La remoción o renuncia del Ministro de Salud por su responsabilidad política y las demandas legales iniciadas al Director del Seguro Social por las muertes, han contribuido a que el Presidente de la Nación anuncie una reforma del sistema de salud pública del país.

Los observadores preguntan por qué las reformas de salud en países que lo requieren no se realizan

justamente antes de las tragedias, de cualquier tragedia en salud no sólo en medicamentos, para no esperar escuchar a los familiares que *no les quedan lágrimas para llorar por sus seres queridos afectados*. Afectados en sus derechos. Algunos críticos pueden estimar que las responsabilidades alcanzan, éticamente al menos, a los más altos funcionarios del Estado, cuando ocurre una tragedia de esta naturaleza, por su intervención en la mala elección de sus funcionarios colaboradores, considerando una variante de la "Teoría del Dominio del Hecho", planteamiento de la doctrina alemana de 1963 del jurista alemán Claus Roxin, acogida en algunos casos en Europa y países de Latinoamérica, como Perú, en tópicos de violación de derechos humanos.

No creemos posible una aplicación de esa naturaleza, pero ciertamente deja en claro la importancia de la vigilancia, los controles de calidad y la adecuada elección y participación de expertos en puestos técnicos-científicos que les corresponda. En política de medicamentos no debe resultar extraño este lenguaje. Tal vez una respuesta sería que es difícil enfrentar simultáneamente todas las mejoras necesarias, peor cuando se está en vías de desarrollo y hay algunas decisiones inadecuadas. La política es la ciencia de las decisiones (Aristóteles, "*La Política*"), que sólo pueden tomarlas, equivocadas o adecuadas, quienes tienen el poder para ello, que deberían ser funcionarios idóneos y con liderazgo. Las decisiones inadecuadas pueden afectar sectores estatales críticos como el de salud, donde trabajan profesionales muy capaces pero que deben seguir las decisiones de los funcionarios expertos o no expertos, equivocadas o acertadas, por imperio de la ley.

¿VIGILAR PARA PREVENIR LOS RIESGOS POR CONTAMINACIÓN?

La contaminación por dietilenglicol ha sido encontrada en tubos de dentífricos, posiblemente como un sustituto económico de la glicerina, que pasó inadvertido para la venta y consecuente uso en USA. El diario *The New York Times*, expresó la preocupación, aunque hasta donde se conoce felizmente, no se reportaron intoxicados severos. Esto demuestra que los controles deben ser continuos. Por ello, los 21 países que integran el Foro de Cooperación Económica Asia-Pacífico (APEC), han acordado reforzar la seguridad de los alimentos y otros productos, en iniciativa aprobada en la reunión de Sydney, Australia, en septiembre de 2007.

Por otro lado, en junio de 2007, la empresa fabricante solicitó a la EMEA el retiro del mercado⁶¹ de la Unión Europea del fármaco innovador nelfinavir, un antirretroviral para el tratamiento de la infección por VIH,

porque algunos lotes del producto estaban contaminados con mesilato de etilo (etil mesilato), producido durante el proceso de manufactura, lo cual originó una alerta de la WHO⁶². También, el retiro o recogida ocurrió en Colombia.

El producto fabricado en diciembre de 2006, emanaba un olor extraño al abrir algunos frascos que contenían las tabletas. Este contaminante es conocido como un genotóxico, mutagénico, puede producir una RAM severa como cáncer, aunque no se conoce en qué cantidades en el humano. La AEMPS⁶³ informó que el CHMP de la EMEA inició el seguimiento de quienes lo emplearon. Este es un ejemplo que el riesgo de contaminantes puede ocurrir en cualquier circunstancia y los controles postcomercialización deberían ir más allá de la simple confirmación de la presencia del principio activo del producto.

Esto no termina aquí. El nelfinavir también se vende en USA y Canadá, pero lo fabrica otra empresa. Cuando examinaron los lotes en esos países, también encontraron contaminados los productos aunque con niveles 200 veces menores que lo encontrado en Europa, considerados dentro de límites aceptables⁶⁴, por lo que se estimó que el beneficio/riesgo era aún favorable. Sin embargo, la FDA señaló a la empresa fabricante que los nuevos lotes no deberían contener mesilato de etilo, por lo que ambas empresas fabricantes ajustaron la tecnología de fabricación para alcanzar la reducción del contaminante. En Canadá, la autoridad reguladora dio indicaciones a los prescriptores para que el producto sea cambiado en cuanto fuera posible de los esquemas terapéuticos. Tres meses después el CHMP de la EMEA, recomendó levantar la recomendación de suspensión de comercialización del producto y reiniciar el suministro en los países de la Unión Europea por haber sido eliminada la causa de la contaminación⁶⁵. Se asume que una conducta similar ocurrirá en Canadá.

LA TRAGEDIA EN LA HISTORIA DEL FDA

Intoxicaciones por dietilenglicol han ocurrido en el pasado contaminando medicamentos, cuando aún los controles no estaban plenamente establecidos en tales países. Ocasionaron tragedias en salud pública, falleciendo muchas personas (Sudáfrica, India, Bangladesh, Argentina, Haití). El primer desastre por contaminación de un medicamento por dietilenglicol ocurrió en USA el año 1937. En esa época diversos laboratorios comercializaban la sulfanilamida en presentaciones farmacéuticas sólidas, el fármaco exhibía buenas posibilidades terapéuticas y no estaba "protegido" por patente alguna. En tales circunstancias, una empresa consideró que podía manufacturarla por primera vez en

una presentación líquida, un elixir. Lamentablemente, la sulfanilamida fue diluida en dietilenglicol en lugar de alcohol etílico como correspondía, y las regulaciones (normas) de la época no obligaban a las empresas a controles de toxicidad de sus nuevas presentaciones farmacéuticas antes de su salida al mercado para empleo en humanos.

El elixir comercializado y empleado, ocasionó 107 defunciones, la mayoría niños. Fue una tragedia nacional, obligando a renovar las leyes para mejorar el control gubernamental de medicamentos exigiendo por primera vez pruebas de seguridad de los medicamentos nuevos antes de su salida al mercado. Así, en 1938 se promulgó la *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* (Ley Federal de Alimentos, Drogas y Cosméticos), que permitió fortalecer la misión de la FDA en la supervisión de medicamentos nuevos⁶⁶, decidir en la vigilancia, las recomendaciones, precauciones, etc, de productos farmacéuticos para proteger a la sociedad norteamericana y evitar otro suceso lamentable de esas características.

Las regulaciones en los demás países desarrollados han evolucionado en función de proteger a sus ciudadanos y niños, incorporando aspectos éticos a los ensayos clínicos, pruebas preclínicas, vigilancia y revisión de sus resultados incluso después de salir al mercado como está ocurriendo, porque al final conviene a todos, económica y científicamente. Retirar un innovador del mercado después del esfuerzo científico, tiempo y economía que demandó su desarrollo, puede considerarse una pérdida pero en realidad es infinitamente más económico y ético como se ha señalado antes. Las acciones de vigilancia y control, no retrasan o evitan la aparición de innovadores eficaces, inocuos y seguros, que continúen contribuyendo al éxito de la medicina moderna y al concepto de calidad de vida.

PRODUCTOS NATURALES: SIN EXAGERAR SUS POSIBILIDADES

En nuestro medio, la norma señala que quienes recetan deben informar sobre las RAM encontradas durante la práctica médica, lo que no siempre es cumplido, al parecer por una redacción inadecuada de la norma que aparenta afectar el acto médico. El acopio de RAM depende en mucho de la buena voluntad del médico.

Cuando se trata del empleo de plantas medicinales, fitofármacos, preparados herbales o análogos, la vigilancia de respuestas inesperadas adversas es escasa, tal vez al pensar que no la tienen o en razón de modalidades culturales. Existe un incremento del consumo de tales productos, vendidos en

muchos casos como suplementos dietarios en países desarrollados, no siendo infrecuente que el paciente esté consumiéndolos simultáneamente con el tratamiento con medicamentos convencionales de la práctica médica, por lo que se han descrito interacciones con los medicamentos⁶⁷.

De otro lado, el empleo de productos naturales en algunos países parece ocurrir porque el estrato mayoritario tiene acceso limitado a medicamentos, en algunos casos el 70 a 80% de la población utiliza o ha utilizado productos naturales, productos herbales o fitofármacos para sus cuidados primarios de salud, solos o combinados con los convencionales^{68,69}.

Algunos fitofármacos se expenden en presentaciones farmacéuticas con envases llamativos y propiedades a veces supuestas -por no estar amparadas por ensayos clínicos controlados-, siendo adquiridos porque muchas veces les incorporan atributos o efectos no demostrados y ni siquiera tradicionales. Pueden ser comercializados como complementos alimenticios o análogos, porque si se les señala sólo propiedades terapéuticas tendrían que inscribirse en el organismo regulador de medicamentos y someterse a las reglas de cualquier otro medicamento, como presentar pruebas terapéuticas en base a ensayos clínicos. La FDA podría estar tomando la iniciativa a fin de exigir las buenas prácticas de manufactura, la ausencia de contaminantes, así como la información de efectos adversos que puede producir el consumo de suplementos nutricionales y dietéticos, para su aplicación progresiva.

No hay dudas de las enormes potencialidades de las plantas medicinales, pues constituyen una excelente opción en la búsqueda de fármacos nuevos. Pero es conveniente, cada vez más, incorporar estudios clínicos a fin de distinguir entre un efecto realmente útil y otro supuesto efecto. En el concepto holístico del empleo de plantas medicinales, se atribuyen efectos no demostrados a algunas plantas medicinales, ni siquiera empleadas en forma tradicional para tales efectos.

Por ejemplo, la *Bixa orellana* L (achiote), que sin ser de empleo tradicional para la hiperplasia prostática se le había atribuido ese beneficio sin tenerlo. Ello se dilucidó en un ensayo clínico controlado randomizado en 68 pacientes que demostró que esta planta tenía el mismo efecto del placebo para reducir los síntomas del tracto urinario bajo, asociados con hiperplasia benigna de la próstata, incluyendo el volumen prostático, residuo postmiccional y flujo urinario máximo⁷⁰. Pero la demostración ofrecida por dicho ensayo clínico no invalida las posibilidades del uso de esta planta en otras afecciones, siempre que se demuestre.

Realizar un ensayo clínico es costoso, difícil de ejecutar cuando los promotores locales que inviertan en investigación en plantas medicinales son escasos. La conveniencia de los acuerdos con fuentes extranjeras para investigación en plantas medicinales parece ser una posibilidad. Se ha preguntado si la ausencia de un efecto benéfico atribuido falsamente a un producto por la propaganda sesgada, sería una forma de respuesta adversa por evitar o retardar cualquier otro tratamiento eficaz, al que se acudirá cuando la sintomatología empeore, ocasionando mayores gastos en recursos que una prevención oportuna.

Existe el empleo cada vez más extenso de productos naturales en Europa, en donde las acciones de vigilancia son eficaces, llegando alertas que preocupan acerca de productos naturales, felizmente en pocos casos.

ZUMO DE FRUTA: LA IDIOSINCRASIA IMPREDECIBLE

En el año 2005, desde un hospital de Europa, se reportó sobre un paciente adulto con hepatitis aguda⁷¹. Ingresó con transaminasas y lactato deshidrogenasa elevadas, sin evidencias de hepatitis viral ni de naturaleza autoinmune, ni por otras causas conocidas que explicaran los resultados de los exámenes de laboratorio. En la anamnesis, el paciente admitió que por "razones profilácticas" tomaba zumo de noni (*Morinda citrifolia*) desde tres semanas antes. Este es un fruto de la Polinesia, consumido en muchas latitudes. La biopsia hepática fue sugerente de toxicidad por dicha fruta. Se le indicó abandonar la ingesta del zumo y se le controló con exámenes de laboratorio, encontrándose que las transaminasas se normalizaron en un mes.

El mismo año, también en Europa, fue publicado un artículo sobre dos pacientes adultos con hepatotoxicidad atribuida a la ingesta de zumo de dicha fruta⁷². El primer paciente, con encefalopatía hepática, un año antes había sido admitido por hepatotoxicidad por paracetamol. Refirió que para su recuperación había usado preparaciones homeopáticas que contenían pequeñas cantidades de alcohol, pero que durante las tres semanas anteriores a su readmisión había ingerido zumo de noni, y desde nueve días antes además una mezcla de varios preparados herbales. Se le practicó una biopsia que reveló hepatitis aguda compatible con reacción idiosincrásica a alguna sustancia o droga. La insuficiencia hepática progresó rápidamente hasta requerir transplante de hígado, siendo dado de alta en un mes completamente recuperado. El segundo paciente fue una mujer de 62 años de edad, cuyo diagnóstico inicial fue hepatitis aguda, que presentaba antecedentes de leucemia tratada y con remisión, contaba con pruebas

de función hepática normales en meses previos. En la anamnesis expresó que había ingerido zumo de noni desde dos meses antes. La biopsia fue consistente con hepatitis tóxica por reacción idiosincrásica, que fue relacionada con el zumo de la fruta, siendo dada de alta con la bilirrubina normalizada. Sin embargo, los autores no descartaron en ambos casos una posible relación de la hepatotoxicidad con los antecedentes del paracetamol ni de otros preparados herbales ingeridos.

En respuesta inmediata a estas publicaciones, se informó⁷³ que se había hecho estudios del noni, que incluían investigaciones con animales experimentales y ensayos clínicos que demostraron que no producía toxicidad. Que no era posible la toxicidad con la escasa antroquinona, sugerida como responsable de hepatotoxicidad, presente en la fruta. Se sustentó que las informaciones publicadas no habían descartado los precedentes de la toxicidad por paracetamol y otros preparados herbales consumidos, aunque se admitió que para el primer caso podría tratarse de una reacción idiosincrásica. Además, se insistió que el producto había sido aprobado por la *Scientific Committee on Food* (SCF) de la Unión Europea, afirmando que el jugo de noni no era hepatotóxico.

Poco tiempo después, se publicó otro caso desde un hospital europeo⁷⁴, donde ingresó una paciente de 24 años con bilirrubina y transaminasas elevadas, descartándose hepatitis viral A-E. Se suspendió el medicamento que estaba utilizando por tratamiento de esclerosis múltiple por la sospecha que era responsable de la reacción adversa hepática y se le dio de alta. La paciente reingresó una semana después en peor estado, y se agregó ictericia severa y tiempo de protrombina reducido, en la biopsia se encontró toxicidad hepática inducida por drogas. En la anamnesis la paciente expresó que cuatro semanas antes había estado tomando zumo de noni "para estimular su sistema inmune". Se le indicó suspender el zumo de la fruta, con lo que normalizó sus transaminasas en el control mensual, sugiriéndose un efecto idiosincrásico del referido zumo.

En la réplica a dicha publicación, se sugirió que el zumo de noni deba ser considerado en la lista de productos naturales con el potencial de producir hepatotoxicidad idiosincrásica⁷⁵, la cual fue atribuida a todos los casos descritos. Aunque los estudios de la admisión por la SCF correspondían a lo expresado en la defensa del noni, no podía descartarse una respuesta idiosincrásica porque ese tipo de reacción a fármacos o sustancias no es dosis-dependiente, ni reproducible en voluntarios humanos ni animales. Una reacción idiosincrásica es muy difícil de predecir y producir si se desconoce que alguien en particular la puede presentar.

La vigilancia de productos naturales y fitofármacos no suele estar lo suficientemente desarrollado para ofrecer datos de prevalencia, o datos con relación a interacción, porque faltan los datos de denominador, ya que son todos de venta libre. Las reacciones adversas a productos naturales se notifican escasamente, sean leves, moderadas o severas. Un servicio hospitalario de trasplantes de hígado por insuficiencia hepática en USA encontró que 10 de cada 20 pacientes fueron usuarios de suplementos o preparados herbales que resultaron ser hepatotóxicos⁷⁵.

TOXICIDAD POTENCIAL Y REAL

Una respuesta adversa inesperada puede ocurrir dependiendo de cuál producto natural se trate, cantidad y frecuencia con que se ingiere y estado biológico del usuario. Organismos reguladores como la ANMAT de Argentina y análogos de otros países, elaboran listas de plantas o sustancias de origen vegetal potencialmente tóxicas, que no deben emplearse ni incluirse con los fitoterápicos⁷⁷.

Para algunas interacciones de medicamentos con plantas medicinales y aún frutas como alimentos, la difusión es insuficiente para los médicos y para el público, siendo posiblemente la más conocida la de medicamentos con el zumo de toronja o pomelo⁷⁸, que suelen comprometer algún nivel del sistema LADME (liberación, absorción, distribución, biotransformación y excreción) que afectan el medicamento con el que interaccionan, habitualmente en su biotransformación y biodisponibilidad, lo cual podría interpretarse como reacción adversa del medicamento si éstos son considerados críticos o de zona manejable estrecha, lo que podría expresarse por el prescriptor como progreso de la enfermedad en tratamiento, o como incumplimiento del esquema terapéutico, que a su vez podría significar tanto o peor que una RAM, incluyendo los gastos adicionales en recursos de salud por las nuevas consultas, ausencias al trabajo y vigilancia de dosis.

Similar a una relación dosis-efecto, no parece muy conocido la respuestas adversa severa del consumo de guanábana (*Annona muricata*). Partes de la planta han sido utilizadas en medicina tradicional en la selva amazónica y en el Caribe; el fruto como vermífugo, en la diarrea y para el incremento de leche materna; las infusiones de las hojas y raíces, como sedantes y antidepresivos. El fruto además se usa como alimento, en extracto o en bebidas sabrosas. Tiene denominaciones comunes, *soursop* en lugares de habla francesa, *graviola* en portugués, guanábana en español y *durian benggala* en el sudeste asiático por su parecido a la famosa y sabrosa fruta *durian* que es más grande y de olor muy intenso y desagradable para algunos.

El consumo constante del fruto e infusión de hojas de guanábana, produce un parkinsonismo atípico, como se observa en habitantes de zonas caribeñas, habiéndose encontrado la relación entre su consumo y neurotoxicidad⁷⁹ en la isla Guadalupe, donde viven pacientes con parkinsonismo atípico. Son el síndrome de parálisis supranuclear progresiva que resulta clínicamente en un síndrome de Parkinson que casi no responde a terapia, y el complejo parkinsonismo-demenia.

Se ha demostrado experimentalmente que el potencial neurotóxico reside en la annonacina, la principal de las acetogeninas de la pulpa del fruto e infusiones de sus hojas, que pasa a las células por difusión pasiva, impidiendo el metabolismo energético por inhibir el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial⁸⁰, lo que tipifica a las acetogeninas como toxinas mitocondriales. Ello equivale a la depleción del ATP neuronal, con cambios en la distribución proteica intraneuronal⁸¹, pérdida de neuronas dopaminérgicas⁸² y no dopaminérgicas, produciendo lesiones neuronales de los ganglios basales de ratas tratadas crónicamente, que finalmente explicaría el parkinsonismo atípico⁸³ en el humano. Se ha señalado que la toxicidad potencial del contenido de annonacina puede ocurrir cuando se emplea como alimento, extracto o como medicina tradicional⁸⁴. De otro lado, de diversas partes de la guanábana se han aislado importantes principios activos citotóxicos selectivos para líneas celulares tumorales humanas, de promisorio empleo en la práctica médica, que lo hace un importante producto natural.

CONCLUSIONES

Las decisiones derivadas de las experiencias de la talidomida, medicamentos y sucesos subsiguientes señalados, se han incorporado en algún grado a los organismos reguladores de medicamentos en los países desarrollados. Las motivaciones de los organismos reguladores para sus decisiones, podrían explicarse porque tratan obviamente de evitar algún nuevo desastre por el empleo de medicamentos en la sociedad.

La vigilancia y advertencias de las posibles RAM graves llevaron a estudios farmacoeconómicos⁸⁵ que confirmaron la sospecha de los costos considerables por tales RAM, los que inciden en los presupuestos gubernamentales. Las estrategias aplicadas en las regiones, han contribuido a evitar perjuicios graves en la sociedad⁸⁶ y el incremento de gastos en salud pública por RAM, tanto de medicamentos innovadores como antiguos, siendo lideradas tales decisiones por la FDA y la EMEA.

Se estima un avance en los organismos reguladores latinoamericanos en la vigilancia de RAM en sus poblaciones, habiendo sido muy valioso el aporte de la Agencia Española de Cooperación Internacional (AECI) que a través de sus cursos a especialistas en sus sedes de América han logrado un avance en armonizar estrategias (Farmacovigilancia, AECI, Guatemala, diciembre 2003). Pero también han sido importantes las reuniones de armonización de la OPS en las que intervinieron diversos comités (IV Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, República Dominicana, marzo 2005). De algún modo, todas las actividades y estrategias señaladas han contribuido en afianzar los conceptos de integridad, responsabilidad colectiva, estándares científicos, éticos y profesionales, respecto a la evaluación, comunicación y seguridad de los medicamentos⁸⁷. Conjuntamente con el control de calidad y la bioética, se ha enfatizado en la obligación de las buenas prácticas clínicas en la investigación científica en medicamentos⁸⁸, en las buenas prácticas de manufactura de productos farmacéuticos⁸⁹ sean éstos genéricos, copias de fármacos innovadores, innovadores o de marca registrada.

En el interés de las sociedades médicas y la industria farmacéutica está evitar en lo posible los riesgos o la incidencia de RAM graves, notificando sobre ello⁹⁰, para su evaluación y decisión particularmente por las autoridades reguladoras que deberían considerar ampliar sus estrategias⁹¹. Del resultado surgirán, cuando proceda, adicionales indicaciones, restricciones, precauciones, contraindicaciones y retiros del mercado. Cuando sea necesario, se ampliarán al público sin causar alarma innecesaria.

Las RAM pueden aparecer inesperadamente, la importancia y la actividad de la vigilancia podrían incluir los datos de la buena práctica de manufactura y controles de calidad. Las decisiones suelen implicar los cuatro pilares de una política de medicamentos, el político-social, científico, económico y legal, por lo que se debe considerar el equilibrio entre ellos, contribuyendo a evitar las prácticas corruptas. El éxito de la medicina moderna se debe en enorme magnitud a los medicamentos, genéricos o de marca, e innovadores. La obligación de los expertos de los organismos reguladores es decidir sobre los datos acopiados a fin de evitar alguna tragedia, sufrimientos o daños en los usuarios de medicamentos y costos innecesarios en la economía, porque como se ha señalado, al final será siempre la sociedad quien pagará por ello.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Alvarez PP.** Reacciones adversas a medicamentos (RAM) y farmacovigilancia: I método algorítmico. Bol Inst Nac Salud. (Lima) 1986; 7(1-4): 32-39.
2. **Perú, Ministerio de Salud.** Vademécum de medicamentos esenciales. Lima: Ministerio de Salud; 1983.
3. **Alvarez PP.** Tetraciclinas. En: Antibióticos y Quimioterápicos. Lima: Colegio Médico del Perú; 1985. p. 149-55.
4. **Alvarez PP.** Farmacovigilancia. En: Informe Seminario sectorial sobre medicamentos esenciales. Lima: Ministerio de Salud; 1983. p. 16-19.
5. **Organización Mundial de la Salud.** Vigilancia farmacológica internacional. Función del Hospital. Informe de una Reunión de la OMS. Ginebra: OMS; 1969. Serie de Informes Técnicos N.º 425.
6. **Edwards IR, Aronson JK.** Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet. 2000; 356: 1255-59.
7. **Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD.** Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. Arch Intern Med. 2007; 167(16): 1752-59.
8. **Alvarez PP.** Reacciones adversas a medicamentos en muestras de pacientes ambulatorios y hospitalizados. Rev Farmacol Terap (Lima). 1999; 6(1-2): 69-71.
9. **Bennett CL, Nebeker JR, Yarnold PR, Tighe CC, Dorr DA, McKoy JM, et al.** Evaluation of serious adverse drug reactions: a proactive pharmacovigilance program (RADAR) vs safety activities conducted by the Food and Drug Administration and Pharmaceutical Manufacturers. Arch Intern Med. 2007; 167(10):1041-49.
10. **Borchers AT, Hagie F, Keen CL, Gershwin ME.** The history and contemporary challenges of the US Food and Drug Administration. Clin Ther. 2007; 29(1): 1-16.
11. **Sigala C, Nelle H, Halabe J.** El resurgimiento de la talidomida. Rev Fac Med UNAM. 2001; 44(5): 212-15.
12. **Wu JJ, Huang DB, Pang KR, Hsu S, Tying SK.** Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. Br J Dermatol. 2005; 153(2): 254-73.
13. **Hill R.** Model systems and their predictive value in assessing teratogens. Fundam Appl Toxicol. 1983; 3(4): 229-32.
14. **Goodyear M.** Learning from the TGN 1412 trial. BMJ. 2006; 332: 677-78.
15. **Stobbs L, Murtagh MJ, Rapley T, Ford GA, Louw SJ, Rodgers H.** "We saw human guinea pigs explode". BMJ. 2007; 334: 566-67.
16. **Day M.** Duff's report calls for changes in way drugs are tested. BMJ 2006; 333: 1240.
17. **Peters TS.** Do preclinical testing strategies help predict human hepatotoxic potentials? Toxicol Pathol. 2005; 33(1): 146-54.
18. **Gross JA, St. John T, Allison JP.** The murine homologue of the T lymphocyte antigen CD28. Molecular cloning and cell surface expression. J Immunol. 1990; 144(8): 3201-10.
19. **Goodyear M.** Further lessons from the TGN1412 tragedy. BMJ. 2006; 333: 270-1.
20. **Mayor S.** UK report recommends better planning for phase I drug trials. BMJ. 2007; 334: 551.

21. **Pendino P, Agüero C, Kriunis I.** Talidomida y análogos de talidomida. Arch Alerg Inmunol Clin. 2005; 36(2): 41-51.
22. **Cardona R.** Salud, tiempos y personajes a manera de semblanza: Elly Silberpfening de Holz (1910-2005). Rev Inst Nac Hig. 2004; 35(2): 40-42.
23. **World Health Organization.** Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines. Geneva: WHO; 2004. (WHO/EDM/2004.8).
24. **Charatan F.** Bayer decides to withdraw cholesterol lowering drug. BMJ. 2001; 323: 359.
25. **Staffa JA, Chang J, Green L.** Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. N Engl J Med. 2002; 346(7): 539-40.
26. **Food and Drug Administration.** FDA announces discontinued marketing of GI drug, Zelnorm, for safety reasons. FDA News. P07-55; 2007. Disponible en: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01597.html>
27. **European Medicines Agency.** Questions and answers on recommendation for refusal of marketing application for Zelnorm. London: EMEA; 2005. EMEA/CHMP/410435/2005. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/41043505en.pdf>
28. **European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use.** March 2006 plenary meeting monthly report. London: EMEA; 2006. CHMP/102937/2006, Rev 1. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/10293706en.pdf>
29. **Alvarez P.** Sustitución terapéutica y receta médica. Diagnóstico (Perú). 1999; 38(5): 232-35.
30. **Donohue JM, Cevasco M, Rosenthal MB.** A decade of direct-to-consumer advertising of prescription drugs. N Engl J Med. 2007; 357(7): 673-81.
31. **Davies NM, Jamali F.** COX-2 selective inhibitors cardiac toxicity: getting to the heart of the matter. J Pharm Pharm Sci. 2004; 7(3): 332-36.
32. **Krumholz HM, Ross JS, Presler AH, Egilman DS.** What have we learnt from Vioxx? BMJ. 2007; 334: 120-23.
33. **Lenzer J.** FDA is incapable of protecting US "against another Vioxx". BMJ. 2004; 329: 1253.
34. **Charatan F.** Merck to pay \$ 5bn in rofecoxib claims. BMJ. 2007; 335: 1011.
35. **Thevis M, Sigmund G, Schiffer AK, Schänzer W.** Determination of N-desmethyl- and N-bisdesmethyl metabolites of sibutramine in doping control analysis using liquid chromatography -tandem mass spectrometry. Eur J Mass Spectrom. 2006; 12(2):129-36.
36. **Harrison-Woolrych M, Hill GR, Clark DW.** Bruising associated with sibutramine: results from postmarketing surveillance in New Zealand. Int J Obes (Lond). 2006; 30(8): 1315-17.
37. **Clark DW, Harrison-Woolrych M.** Sibutramine may be associated with memory impairment. BMJ. 2004; 329: 1316.
38. **Alba JC, Uribe M, Gutierrez E, Torres N.** Trastorno del estado de ánimo mixto con síntomas psicóticos asociado a sibutramina. Rev Colomb Psiquiatr. 2006; 35(1): 108-14.
39. **Ledermann DW.** Ebola: Corta y reciente historia de un joven virus. Rev Chilena Infectol. 2003; 20(2): 113-14.
40. **Fuyuno I.** Tamiflu side effects come under scrutiny. Nature 2007; 446(7134): 358-59.
41. **European Medicines Agency.** European Medicines Agency statement on safety of Tamiflu. London: EMEA; 2007. EMEA/134566/2007. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/13456607en.pdf>
42. **Food and Drug Administration.** Special warnings concerning tamiflu. Patient information sheet. Rockville: FDA; 2006. Disponible en: http://www.fda.gov/Cder/Drug/InfoSheets/patient/oseltamivir_phosphatePIS.pdf
43. **Anonymous.** News in Brief: Flu study faces shake-up over industry funding. Nature 2007; 446(7135): 481.
44. **Clay KD, Hanson JS, Pope SD, Rissmiller RW, Purdum PP, Banks PM.** Brief communication: severe hepatotoxicity of telithromycin: three case reports and literature review. Ann Intern Med. 2006; 144(6): 415-20.
45. **Lee WM.** Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med. 2003; 349(5): 474-85.
46. **European Medicines Agency.** EMEA statement on the safety of Ketek (telithromycin). London: EMEA; 2006. EMEA/129386/2006. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/2938606en.pdf>
47. **World Health Organization.** Safety and Efficacy Issues. Telithromycin: hepatic events and *myasthenia gravis*. WHO Drug Inf. 2006; 20(4): 250.
48. **Food and Drug Administration.** New safety information on Ketek. Rockville: FDA Consumer magazine; 2006. Disponible en: http://www.fda.gov/fdac/departs/2006/506_upd.html#ketek
49. **European Medicines Agency.** European Medicines Agency recommends restricted use and strengthened warnings for Ketek. London: EMEA; 2007. EMEA/129901/2007. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/12990107en.pdf>
50. **Gleason PP, Walters C, Heaton AH, Schafer JA.** Telithromycin: The perils of hasty adoption and persistence of off-label prescribing. J Manag Care Pharm. 2007; 13(5): 420-25.
51. **Graham DJ.** Telithromycin and acute liver failure. N Engl J Med. 2006; 355(21): 2260-61.
52. **Curtiss FR.** Effective integration of medical and pharmacy claims to better protect patient safety. A long road yet to travel. J Manag Care Pharm. 2007; 13(5): 429-30.
53. **Eliasson E.** Ethnicity and adverse drug reactions. BMJ. 2006; 332(7551): 1163-64.
54. **Nissen SE, Wolski K.** Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med. 2007; 356(24): 2457-71.
55. **Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, et al.** Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes - an interim analysis. N Engl J Med. 2007; 357(1): 28-38.
56. **Food and Drug Administration.** FDA issues safety alert on Avandia. FDA News: P07-88; 2007. Disponible en: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01636.html>
57. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Riesgo cardíaco asociado a Rosiglitazona: Comunicación de la AEMPS sobre datos recientemente publicados. Madrid: AEMPS; 2007. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/rosiglitazona-mayo07.htm>

58. **Food and Drug Administration.** Drug Information Page: Rosiglitazone maleate (marketed as Avandia, Avandamet, and Avandaryl) information. Rockville: FDA; 2007. Disponible en: <http://www.fda.gov/Cder/drug/infopage/rosiglitazone/default.htm>
59. **Singh S, Loke YK, Furberg CD.** Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA.* 2007; 298(10): 1189-95.
60. **World Health Organization.** Safety and Efficacy Issues. Panama mystery illness traced to diethylene glycol. *WHO Drug Inf.* 2006; 20(4): 248.
61. **European Medicines Agency.** European Medicines Agency announces recall of Viracept. London: EMEA; 2007. EMEA/251283/2007. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/25128307en.pdf>
62. **World Health Organization.** Information Exchange System. Alert No. 114. All batches of Viracept (nelfinavir) recalled from the European Market due to possible contamination with a genotoxic substance. Geneva: WHO; 2007. QSM/MC/IEA.114. Disponible en: http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Alert_114_nelfinavir.pdf
63. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Retirada de viracept (nelfinavir): Nuevas medidas adoptadas y suspensión de la autorización de comercialización. Madrid: AEMPS; 2007. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/viracept-junio07-09.htm>
64. **Food and Drug Administration.** Drug Information Page. Nelfinavir (marketed as Viracept) impurity and potential shortage information. Rockville: FDA; 2007. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/nelfinavir/default.htm>
65. **European Medicines Agency.** European Medicines Agency recommends lifting of suspension for Viracept Press Release. London: EMEA; 2007. EMEA/418168/2007. Disponible en: <http://emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/41816807en.pdf>
66. **Wax PM.** Elixirs, diluents, and the passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act. *Ann Intern Med.* 1995; 122(6): 456-61.
67. **Goldstein LH, Elias M, Ron-Avraham G, Biniaurishvili BZ, Madjar M, Kamargash I, et al.** Consumption of herbal remedies and dietary supplements amongst patients hospitalized in medical wards. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 64(3): 373-80.
68. **Wanda GJ, Njamen D, Yankep E, Fotsing MT, Fomum ZT, Wober J, et al.** Estrogenic properties of isoflavones derived from *Millettia griffoniana*. *Phytomedicine.* 2006; 13(3): 139-45.
69. **Howell L, Kochhar K, Saywell R, Zollinger T, Koheler J, Mandzuk C, et al.** Use of herbal remedies by Hispanic patients: do they inform their physician? *J Am Board Fam Med.* 2006; 19(6): 566-78.
70. **Zegarra L, Vaisberg A, Loza C, Aguirre R, Campos M, Fernandez I, et al.** Double-blind randomized placebo-controlled study of *Bixa orellana* in patients with lower urinary tract symptoms associated to benign prostatic hyperplasia. *Int Braz J Urol.* 2007; 33(4): 493-500.
71. **Millonig G, Stadlmann S, Vogel W.** Herbal hepatotoxicity: acute hepatitis caused by a Noni preparation (*Morinda citrifolia*). *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 17(4): 445-47.
72. **Stadlbauer V, Fickert P, Lackner C, Schmerlaib J, Krisper P, Trauner M, et al.** Hepatotoxicity of NONI juice: Report of two cases. *World J Gastroenterol.* 2005; 11(30): 4758-60.
73. **West BJ, Jensen CJ, Westendorf J.** Noni juice is not hepatotoxic. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(22): 3616-19.
74. **Yuce B, Gulberg V, Diebold J, Gerbes AL.** Hepatitis induced by Noni juice from *Morinda citrifolia*: a rare cause of hepatotoxicity or the tip of the iceberg? *Digestion.* 2006; 73(2-3): 167-70.
75. **Gulberg V, Gerbes AL.** Reply. *Digestion.* 2006; 74(1): 48.
76. **Estes JD, Stolpmann D, Olyaei A, Corless CL, Ham JM, Schwartz JM, et al.** High prevalence of potentially hepatotoxic herbal supplement use in patients with fulminant hepatic failure. *Arch Surg.* 2003; 138(8): 852-58.
77. **Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).** Disposición 1788/2000. Listado de drogas vegetales que deben excluirse como constituyentes de medicamentos fitoterápicos, en razón de que poseen efectos tóxicos para los seres humanos, por sí mismas o por la forma de administración. Buenos Aires: ANMAT; 2000. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_ANMMAT_1788-00.pdf
78. **Lama A.** Jugo de pomelo y drogas. *Rev Med Chile.* 2006; 134(5): 665-66.
79. **Lannuzel A, Höglinger GU, Verhaeghe S, Gire L, Belson S, Escobar-Khondiker M, et al.** Atypical parkinsonism in Guadeloupe: a common risk factor for two closely related phenotypes? *Brain.* 2007; 130(3): 816-27.
80. **Lannuzel A, Michel PP, Höglinger GU, Champy P, Jousset A, Medja F, et al.** The mitochondrial complex I inhibitor annonacin is toxic to mesencephalic dopaminergic neurons by impairment of energy metabolism. *Neuroscience.* 2003; 121(2): 287-96.
81. **Escobar-Khondiker M, Höllerhage M, Muriel MP, Champy P, Bach A, Depienne C, et al.** Annonacin, a natural mitochondrial complex I inhibitor, causes tau pathology in cultured neurons. *J Neurosci.* 2007; 27(29): 7827-37.
82. **Champy P, Höglinger GU, Féger J, Gleye C, Hocquemiller R, Laurens A, et al.** Annonacin, a lipophilic inhibitor of mitochondrial complex I, induces nigral and striatal neurodegeneration in rats: possible relevance for atypical parkinsonism in Guadeloupe. *J Neurochem.* 2004; 88(1): 63-69.
83. **Lannuzel A, Höglinger GU, Champy P, Michel PP, Hirsch EC, Ruberg M.** Is atypical parkinsonism in the Caribbean caused by the consumption of Annonaceae? *J Neural Transm Suppl.* 2006; (70): 153-57.
84. **Champy P, Melot A, Guérineau V, Gleye C, Fall D, Höglinger GU, et al.** Quantification of acetogenins in *Annona muricata* linked to atypical parkinsonism in Guadeloupe. *Mov Disord.* 2005; 20(12): 1629-33.
85. **World Health Organization.** The importance of pharmacovigilance. Geneva: WHO; 2002.
86. **World Health Organization.** The safety of medicines in public health programmes: pharmacovigilance an essential tool. Geneva: WHO; 2006.

87. **Hugman B.** The Erice declaration: the critical role of communication in drug safety. *Drug Saf.* 2006; 29(1): 91-93.
88. **World Health Organization.** Handbook for good clinical research practice (GCP): guidance for implementation. Geneva: WHO; 2005.
89. **World Health Organization.** Good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. Geneva: WHO; 1994. WHO Technical Report Series N°. 908.
90. **Conforti A, Magro L, Moretti U, Scotto S, Motola D, Salvo F, et al.** Fluvastatin and hepatic reactions: a signal from spontaneous reporting in Italy. *Drug Saf.* 2006; 29(12): 1163-72.
91. **Pirmohamed M, Atuah KN, Dodoo ANO, Winstanley P.** Pharmacovigilance in developing countries. *BMJ.* 2007; 335 (7618): 462.

Correspondencia: Dr. Pedro Alvarez Falconí, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.
Dirección: Capac Yupanqui 1400, Lima 11.
Teléfono: (511) 471-9920
Correo electrónico: palvarez@ins.gob.pe ; catecol@hotmail.com

Suscríbete en forma electrónica y gratuita a los contenidos de la Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, ingresa a www.ins.gob.pe, selecciona el icono de la revista y envíanos tus datos.