



# RED CIMLAC

Red de Centros de  
Información de Medicamentos de  
Latinoamérica y el Caribe

ISSN 2526-1320

# Red CIMLAC INFORMA

Boletín Informativo de la Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe. Año VIII - Número 10 - Abril/2021

**Cómo citar este boletín:** Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe. Red CIMLAC Informa. 2021 Abr; Año VIII; (10):1-31. Disponible en: [www.redcimlac.org](http://www.redcimlac.org)

## Gestión de señales en Farmacovigilancia *Situación en Latinoamérica*

Mario Alberto Ramírez Camacho<sup>1</sup>, Alberto Paulino González Mateos<sup>1</sup>, Liliana Barajas Esparza<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centro de Información de Medicamentos. Universidad Autónoma del Estado de Yucatán

<sup>2</sup> Centro de Información de Medicamentos y Centro de Información Toxicológica. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Todos los medicamentos tienen la capacidad de producir un efecto terapéutico deseado, pero también tienen el potencial de causar efectos adversos (EA) no deseados en los pacientes que los utilizan. Previo a la comercialización de un medicamento, es requisito indispensable realizar ensayos clínicos que demuestren su seguridad y eficacia; sin embargo, estos ensayos cuentan con ciertas limitantes (duración, número y características de pacientes participantes) que ocasionan que el perfil de seguridad de un medicamento solo sea conocido parcialmente al momento de autorizar su comercialización.<sup>1-4</sup>

Una vez en el mercado, el medicamento se expone al mundo real, siendo su uso más complejo, impredecible y dinámico que la situación experimental. En este punto es posible que tras la exposición de una gran cantidad de pacientes a un medicamento se puedan detectar reacciones adversas raras, potencialmente serias y que no se

habían manifestado en la etapa pre-comercialización.<sup>5-6</sup>

Aunque la incertidumbre con respecto al perfil de seguridad de un fármaco es inevitable, es posible minimizarla si se realiza una continua monitorización del producto en el mercado. Ante la necesidad de estudiar la seguridad de los medicamentos y minimizar los riesgos que representan, se hace uso de la farmacovigilancia, definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los EA de los medicamentos o cual-

quier otro problema relacionado con ellos.<sup>2,6,7</sup>

La farmacovigilancia puede entenderse como un proceso de análisis y gestión de riesgos para medicamentos, el cual tiene que ver con la obtención y manejo de los datos e incluye la identificación de riesgos, su cuantificación y la aceptabilidad social. La gestión de riesgos tiene que ver con las acciones que se llevan a cabo para asegurar que el uso de un medicamento mantiene una relación beneficio-riesgo favorable. Antes de determinar si un riesgo es verdadero o no, es necesario identificar una señal.<sup>6,8</sup>

*sigue en la página 3*

### En esta edición

- Riesgo cardiovascular de domperidona..... **05**
- Acciones de Panamá sobre las nitrosaminas..... **11**
- Nuevo SIM en Córdoba..... **13**
- CIMED analiza la efectividad y la seguridad de MVL..... **16**
- Intoxicaciones por medicamentos en Colombia, en 2018..... **18**



## RED CIMLAC

Red de Centros de  
Información de Medicamentos de  
Latinoamérica y el Caribe

### EXPEDIENTE

*Mariana Caffaratti*  
Presidente (Argentina)

*Maria Francisca Aldunate*  
Vicepresidente (Chile)

*Andrea Ospina*  
Secretaria (Colombia)

#### COMITÉ EDITORIAL

*Carlos Fuentes Martínez*  
Editor Jefe (Nicaragua)

*Dulce María Calvo Barbado*  
(Cuba)

*Fátima Pimentel Montero*  
(Panamá)

*José Julián López*  
(Colombia)

*Martín Cañás*  
(Argentina)

*Pamela Alejandra Saavedra*  
(Brasil)

#### DISEÑO GRÁFICO

*Kiko Nascimento*  
K&R Artes Gráficas e Editora Ltda  
(Brasil)

#### PAÍSES MIEMBROS

Argentina, Bolivia, Brasil, Chile,  
Colombia, Costa Rica, Cuba,  
Ecuador, El Salvador, Guatemala,  
México, Nicaragua, Panamá,  
Paraguay, Perú, Uruguay y  
Venezuela.

#### SECCIÓN DE CARTAS DEL LECTOR

Con la intención de mejorar nuestra  
comunicación con usted, abrimos  
espacio para publicación de cartas  
dirigidas al Comité Editorial. Las  
mismas deben ser enviadas para:  
[redcimlac@gmail.com](mailto:redcimlac@gmail.com)

HOME: [www.redcimlac.org](http://www.redcimlac.org)

Los autores declaran no tener  
conflictos de intereses.



## Editorial



Dulce María Calvo

La evaluación de la seguridad de los medicamentos es una de las líneas de trabajo de la RedCIMLAC. Temas como la generación de señales, una metodología de la farmacovigilancia y su desarrollo por la autoridades de la región, además de las estrategias ante otro tipo de información como son las alertas sobre impurezas en medicamentos se desarrollan en este número de CIMLAC Informa. La discusión sobre la seguridad de un grupo de medicamentos extensamente usados en la región, los antieméticos, y su riesgo cardiovascular es otro de los temas abordados en este número. Por lo que es una muestra de cómo la información sobre seguridad encuentra eco en nuestras publicaciones con visiones provenientes de países como México, Panamá y Uruguay. En RedCIMLAC creemos que la farmacovigilancia de los medicamentos y tecnologías sanitarias en general está en el ojo de la investigación biomédica en la actualidad. No es un secreto que la evaluación de la seguridad de las vacunas actualmente es tema de publicaciones, preocupación de las autoridades y del público en general. Es posible que luego de la era COVID y la inclusión de las vacunas, la seguridad de los medicamentos gane un mayor peso en las valoraciones a todos los niveles, sociales y científicos.

Nuestra mirada a lo que andan haciendo los CIM participantes, y como interactuamos con otros servicios de información, y autoridades en evaluaciones de incorporaciones de medicamentos de venta libre es parte de esta publicación.

La consolidación de nuestra organización continua al igual que su crecimiento lo que creemos se revela en nuestras publicaciones.

viene de la página 1

Una señal se define como una información notificada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, siendo la relación previamente desconocida o incompletamente documentada; es decir, es esencialmente una hipótesis de riesgo asociado a un medicamento con datos y argumentos para sustentarla, y que se deriva de datos obtenidos de una o más fuentes disponibles.<sup>1-2</sup> La evidencia de una señal no es concluyente y es solamente un indicio temprano, ya que puede cambiar de manera sustancial en el transcurso del tiempo conforme más datos van siendo obtenidos.<sup>9-12</sup>

Una señal puede proveer información nueva acerca de los EA de un medicamento o añadir al conocimiento sobre una asociación ya conocida de un medicamento con un EA, como son detalles de la severidad, mecanismo de producción, identificación de grupos/factores de riesgo, dosis riesgosas, duración de los efectos, entre otros. Asimismo, una señal puede ser cualitativa (detectada mediante la notificación espontánea) o cuantitativa (obtenida a partir de minería de datos, estudios epidemiólogos o ensayos clínicos).<sup>2,10</sup>

La gestión de señales es uno de los aspectos más importantes de la farmacovigilancia, consiste en un conjunto de actividades desarrolladas para determinar mediante la evaluación de reportes de notificación espontánea, datos obtenidos de estudios de vigilancia activa, información de la literatura u otras fuentes de datos si el perfil de seguridad de un medicamento ha presentado algún cambio; cubre desde la detección de señales, su validación y confirmación, análisis, priorización y evaluación hasta la recomendación de acciones y su seguimiento.<sup>13,14</sup>

### Generación y detección de señales

La búsqueda de señales debe ser un proceso proactivo llevado a cabo durante todo el tiempo que un medicamento esté disponible en el mercado. La meta es detectar señales lo más temprano posible para anticipar, evaluar y minimizar problemas.<sup>1,2,10</sup> Usualmente se necesita tres notificaciones para poder generar una señal, lo cual va a depender de la gravedad del evento y de la calidad de la información; sin embargo, cuando se trata de eventos raros un solo caso es suficiente para originar una señal.<sup>2,3</sup>

La información evaluada puede proceder de la evaluación clínica, la notificación espontánea, de estudios pos-autorización y de la literatura científica; los casos son analizados de manera individual y agrupada, enfocándose en la búsqueda de eventos poco usuales o inesperados, problemas de seguridad y posibles tendencias.<sup>1,10</sup>

Otros métodos para identificar señales se basan en la aplicación de procedimientos matemáticos para la búsqueda de desproporcionalidades estadísticas en el conjunto de todos los datos acumulados en una base de datos y que permitan orientar a la existencia de una posible señal, es decir se detectan como asociaciones estadísticas entre medicamentos y EA.<sup>8,10</sup>

### Evaluación e investigación de señales

Con el fin de determinar qué señales son lo suficientemente relevantes y que tan inmediata debe ser su evaluación, se lleva a cabo la priorización, la cual consiste en determinar si la evidencia que apoya una nueva señal es importante y

clínicamente significativa. La prioridad más alta debe ser asignada a medicamentos nuevos, EA graves o severos, posibles falsificaciones, casos donde la población se encuentre en gran riesgo, cuando el fármaco sea conocido por ser tóxico o tener estrecho margen terapéutico o cuando muchas personas estén expuestas al medicamento.<sup>2</sup>

Cuando se evalúa una señal es importante tomar en cuenta factores como la causalidad, frecuencia, gravedad, otras posibles implicaciones clínicas y su posible evitabilidad.<sup>1</sup> A menudo, tras la evaluación se determina que es necesario realizar una mayor investigación, sin embargo, existen situaciones en las que será necesario tomar acción sin esperar a realizar otros estudios.<sup>1,2</sup>

### Acciones

Al finalizar la evaluación de una señal es necesario tomar acción, esto puede ir desde mantenerse en observación y realizar un seguimiento, hasta ejercer medidas reguladoras,<sup>6,8,9</sup> y a menos que se requiera retirar el medicamento del mercado, la mayor parte de las medidas reguladoras involucran un cambio en la autorización del fármaco y la información de su etiquetado, las cuales están englobadas dentro de las medidas administrativas para la minimización del riesgo. Otro factor importante es la comunicación de la señal y las recomendaciones respectivas y, por último, es importante que se establezcan medidas dirigidas a la prevención del riesgo identificado.<sup>2,6,10</sup>

### Antecedentes en Latinoamérica

Existen datos de la realización de farmacovigilancia de manera sistemática en Latinoamérica con

Costa Rica, que fue el primer país en unirse al Programa de la OMS para el Monitoreo Internacional de Drogas a principio de los años 90, y a partir de entonces se fueron estableciendo sistemas nacionales de farmacovigilancia en todo el continente con el apoyo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la OMS, el Centro de Monitoreo de Uppsala, el Ministerio de Salud español y otras entidades, así mismo, se formaron redes de colaboración y coordinación en todo el continente. En 2009 se creó un capítulo latinoamericano, la Sociedad Internacional de Farmacovigilancia (ISoP).<sup>15</sup>

En este sentido, cada uno de los países que componen la región latinoamericana, ha realizado esfuerzos para sistematizar las acciones de farmacovigilancia y contar con los recursos y los sistemas electrónicos ideales que les permitan albergar e integrar grandes fuentes de datos que lleven la identificación de señales, es decir, cada uno de los países colabora con la realización de actividades

de farmacovigilancia en pro de la seguridad de la población de la región y el mundo.<sup>10,15</sup>

Por otro lado, OMS/OPS cuenta con un programa de cooperación técnica que valida y reconoce a aquellas agencias como competentes y eficientes en el desempeño de las funciones de regulación sanitaria recomendadas para garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos y, actualmente, las agencias latinoamericanas reconocidas como Autoridades Reguladoras Nacionales de Referencia Regional de Medicamentos y productos biológicos son: la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria en Brasil (ANVISA), la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina (ANMAT), el Instituto Nacional de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos de Colombia (INVIMA), el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos en Cuba (CECMED), el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) y la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

(COFEPRIS). Dichas agencias han funcionado en los últimos años como referente para las acciones en farmacovigilancia, incluyendo las señales.<sup>15</sup>

Recientemente, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) emitió un documento en colaboración con la Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia de las Américas y la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) con la finalidad de orientar a las autoridades reguladoras responsables de realizar el análisis y gestión de las señales en farmacovigilancia en la región, además incluye un modelo para la generación de éstas y enfatiza que la colaboración internacional es la clave para la identificación y fortalecimiento de las señales.

En la siguiente revisión, se hará referencia a las señales emitidas en Latinoamérica así como al papel colaborativo de la Red de Centros de Información de Medicamentos en (Red CIMLAC) en la Farmacovigilancia de la región.

## Referencias

1. Waller P, Harrison-Woolrych M. An introduction to pharmacovigilance. 2 ed. West Sussex: Wiley-Blackwell; 2017.
2. Cobert B, Gregory W, Thomas JL. Cobert's Manual of Drug Safety and Pharmacovigilance. 3ª ed. World Scientific Publishing: Singapur; 2019.
3. Andrews E, Moore N. Mann's pharmacovigilance. 3ª ed. West Sussex: Wiley-Blackwell; 2014.
4. Talbot J, Aronson J. Stephens' detection and evaluation of adverse drug reactions: principles and practice. 6ª ed. West Sussex: Wiley-Blackwell; 2012.
5. World Health Organization. The safety of medicines in public health programmes: pharmacovigilance an essential tool. 1ª ed. Ginebra: OMS; 2006.
6. Păcurariu A. The role of signal detection in Pharmacovigilance, The European landscape [dissertation]. Rotterdam: Erasmus University. 2018.
7. World Health Organization. The Importance of Pharmacovigilance: Safety Monitoring of Medicinal Products [Internet]. Geneva: WHO. Disponible en <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf>; 2002
8. Borja J, Souto M. Importancia de la farmacovigilancia en la práctica del médico de familia, SEMERGEN – Medicina de Familia. 2006; 32(7): 334-338
9. Kumar A, Khan H. Signal Detection and their Assessment in Pharmacovigilance. Open Pharmaceutical Sciences Journal. 2015; 2: 66-73.
10. Organización Panamericana de la Salud. Señales en Farmacovigilancia para las Américas [Internet]. Washington, D.C.: OPS; 2018.
11. Walker R, Whittlesea C. Clinical Pharmacy and Therapeutics. 5ª ed. Londres: Elsevier; 2012.
12. Hauben, M. Aronson, J. Defining 'signal' and its subtypes in pharmacovigilance based on a systematic review of previous definitions. Drug-Safety. 2009; 32: 99.
13. Uppsala Monitoring Centre. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. 1ª ed. Uppsala: UMC; 2001.
14. The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 7) [Internet]. EMA/95098/2010.
15. Papale RM, Schiaffino S, García DMG. Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Edición Latinoamericana. [Internet] Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Ediciones Farmacológicas; 2018. [Consultado el 29 de octubre de 2019]. Disponible en: [https://isoponline.org/wp-content/uploads/2018/10/FVG\\_II\\_digital\\_con-Hipervinculos.pdf](https://isoponline.org/wp-content/uploads/2018/10/FVG_II_digital_con-Hipervinculos.pdf)

# Información sobre medicamentos

## Riesgo cardiovascular de domperidona y restricciones de uso:

### ¿Estamos ante un vacío terapéutico?

Agustina de Santis, Stefano Fabbiani, Stephanie Viroga, Noelia Speranza

Centro de Información de Medicamentos, Universidad de la Republica

La emesis es un proceso complejo coordinado a nivel del sistema nervioso central y forma parte de un reflejo protector. A nivel central, existe una zona gatillo quimiorreceptora con una alta concentración de receptores de serotonina (5HT3), dopamina (D2), de acetilcolina (muscarínico M1), neurocinina (NK1), cannabinoides, (CB1) y opioides que interactúan con distintos estímulos emetizantes. La etiología de los vómitos puede ser muy variada desde condiciones fisiológicas como el embarazo, hasta enfermedades digestivas y sistémicas. Los fármacos que suprimen o alivian los vómitos y la sensación de náusea son denominados fármacos antieméticos y se clasifican según el receptor con que interactúan (5TH3, D2, M1, NK1, CB1 histamina tipo 1, entre otros). En la Tabla 1 se describe el perfil farmacológico de los más utilizados en la práctica clínica. Algunos de estos fármacos también tienen actividad procinética, entendiéndose como procinético aquel que mejora de manera coordinada la motilidad y el tránsito a través del tubo digestivo <sup>(1)</sup>

Los antieméticos han presentado controversias en los últimos años debido a sus efectos adversos a nivel del sistema cardiovascular, por

**Tabla 1.** Principales características de los fármacos antieméticos.

	Domperidona	Metoclopramida	Ondansetrón
<b>Mecanismo de acción</b>	Antagonista D2 periférico.	Antagonista D2 central y periférico.	Antagonista 5-HT3 central y periférico.
<b>Indicaciones aprobadas por FDA y AEMPS</b>	Adultos y pediatría: alivio sintomático de náuseas y vómitos.*	Adultos: prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia. Pediatría: prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia como opción de segunda línea.	Náuseas y vómitos inducidos por QT citotóxica y RT en adultos y niños mayores de 6 meses. Prevención y tratamiento de náuseas y vómito postoperatorio en adultos y niños >1 mes.
<b>Farmacocinética</b>	Buena absorción v/o. Metabolismo por CYP3A4, CYP1A2 y CYP2E1.	Buena absorción v/o. Metabolización por conjugación. Se excreta 40% por vía renal sin cambios.	Amplia absorción v/o. Metabolismo por CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2.
<b>Interacciones medicamentosas</b>	Anti arrítmicos. Antipsicóticos Antidepresivos Antibióticos (eritromicina, levofloxacina, moxifloxacina,) Procinéticos: cisaprida, dolasetrón. Antineoplásicos (toremifeno, vandetanib, vincamina).	Digoxina Depresores del SNC Levodopa Agonistas dopaminérgicos Metoclopramida Inhibidores del CYP2D6 (fluoxetina, paroxetina)	Escasas interacciones.

Fuente: Autoría propia. v/o: vía oral; CYT: citocromo; FDA: Food and Drug Administration; AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.\*No autorizado en FDA.

su potencial riesgo arritmogénico. Dicho riesgo se conoce no solo para domperidona sino también para metoclopramida como ondansetrón.

En la Tabla 2 se describe el número de eventos CV notificados en la base de datos global de Farmacovigilancia de la OMS VigiAccess

(Centro Monitorización de Uppsala, UMC por sus siglas en inglés) hasta mayo 2019 para cada uno de los antieméticos <sup>(2)</sup>

**Tabla 2.** Reacciones adversas cardiovasculares relacionadas con antieméticos, Mayo 2019.

	Metoclopramida total=2035 (n;%)	Domperidona total=1080 (n;%)	Ondansetrón total=1726 (n;%)
Taquicardia ventricular	13 (0,63)	25 (2,3)	98 (5,6)
Torsades de Pointes	35 (1,71)	33 (3,0)	113 (6,5)
QT prolongado	12 (0,58)	5 (0,46)	14 (0,81)

Fuente: Autoría propia con datos de VigiAccess. %= porcentaje total de reportes recibidos para cada antiemético

### Domperidona

Es un antiemético antagonista dopaminérgico de los receptores D2, aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para el alivio sintomático de náuseas y vómitos (tanto en adultos como en niños), sensación de plenitud epigástrica, malestar abdominal alto y regurgitación del contenido gástrico en adultos. Se recomienda que su uso no exceda una semana <sup>(3-4)</sup>. En Estados Unidos, la Food and Drug Administration (de sus siglas en inglés, FDA) retiró del mercado este medicamento en todas sus presentaciones y está prohibida su comercialización debido a las alteraciones cardiovasculares que provoca.

Entre sus efectos farmacológicos presenta actividad antiemética y estimula la secreción de prolactina a nivel hipofisario. Su acción sobre la motilidad gastrointestinal baja no parece ser significativa, por lo que su efecto procinético es moderado. Algunos de sus efectos adversos son sequedad de boca, diarrea, somnolencia, cefalea y prurito. Debido al aumento de prolactina que genera, puede

causar galactorrea, esto conlleva a que domperidona frecuentemente sea utilizado como galactogeno en mujeres, configurando un uso "off label". Presenta menos efectos adversos extrapiramidales que metoclopramida, por su menor pasaje a través de la barrera hematoencefálica.<sup>(1)</sup> Existe una incidencia de arritmias ventriculares graves, como Torsade de Pointes incluida la muerte súbita cardíaca, con su uso, especialmente en personas mayores de 60 años y en dosis superiores a 30 mg/día.<sup>(5-8)</sup>

Domperidona se encuentra en el mercado farmacéutico desde 1978, pero su uso se incrementó desde que se limitó el de cisapride, un fármaco procinético que dejó de utilizarse en Estados Unidos, y de acceso restringido en algunos países, debido a su potencial de provocar arritmias cardíacas graves como taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y Torsade de Pointes.

En 1986 la forma inyectable de domperidona fue retirada en muchos países, entre ellos Francia, a partir de diversos informes sobre efectos adversos cardíacos en pacientes con cáncer tratados con

altas dosis de domperidona para la prevención de náuseas y vómitos provocados por la quimioterapia.<sup>(9)</sup>

En un estudio caso control realizado en un centro hospitalario de tercer nivel en Ámsterdam, se observó que domperidona y haloperidol fueron los dos fármacos conocidos como "no prolongadores del intervalo QT" que se asociaron con un mayor riesgo arritmogénico con un OR ajustado de 4.7 (IC 1.4-1.6) para domperidona y 3.8 (IC 1.6-9.2) para haloperidol.<sup>(10)</sup> En un estudio caso-control se observó una incidencia de 1.5 a 3.7 de muerte súbita en pacientes que utilizaban domperidona. Dicho riesgo aumentaba si la dosis era mayor a 30 mg/día.<sup>(11)</sup> En estudios epidemiológicos realizados en su mayoría en adultos mayores de 60 años, que tomaban dosis diarias mayores a 30 mg, y utilizaban de forma concomitante fármacos que prolongan el intervalo QT o inhibidores de CYP3A4, se vio un aumento del riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita con el uso de este medicamento. La frecuencia de este efecto adverso se incrementa con su uso prolongado o crónico.<sup>(11)</sup>

A raíz de esto, en marzo de 2014 la AEMPS emitió un comunicado debido al reporte de arritmias ventriculares por prolongación del intervalo QT evidenciadas en el electrocardiograma con el uso de domperidona. Esto motivó a la retirada de las presentaciones de administración parenteral en España, y a la restricción de su uso a alivio sintomático de náuseas y vómitos, disminución de la duración del tratamiento, y suspensión de la comercialización de presentaciones rectales en pediatría, y las de administración oral superiores a 10 mg. A su vez estableció nuevas contraindicaciones de uso como no utilizar si el paciente recibe otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT, evitar el uso concomitante con inhibidores del citocromo CYP3A4, y en insuficiencia hepática moderada o severa.<sup>(5)</sup>

Un meta análisis como objetivo estudiar la asociación entre diferentes dosis de domperidona vía oral y su riesgo cardiovascular (CV), así como también el riesgo de prolongación del intervalo QT, en comparación con metoclopramida. Se incluyeron 17 estudios con diferentes diseños (casos-controles, transversales). De estos, 9 analizaron riesgo CV de domperidona solo y domperidona vs metoclopramida, y 8 analizaron el riesgo de prolongación del intervalo QT con domperidona. Los estudios seleccionados debían contar con los siguientes criterios de inclusión: ser originales, utilizar domperidona únicamente por vía oral, tener como variable de interés un evento CV o la prolongación del intervalo QT, y contar con el cálculo del OR ó información para calcularlo. Se excluyeron estudios preclínicos, reportes de casos y meta análisis, y los que no evaluaban riesgo CV ni

prolongación del intervalo QT. De los resultados se destaca que no hubo diferencias estadísticamente significativas en el riesgo CV entre domperidona y metoclopramida ( $p=0,129$ ). En cuanto a la dosis, dosis menores o iguales a 30 mg/día por vía oral de domperidona, no se asociaron a riesgo CV, con un OR ajustado de 0,51 y 0,69 respectivamente. En cambio con dosis mayores a 30 mg/día, se asoció a riesgo de eventos CV con un OR ajustado de 3,14 ( $p= 0,021$ ). En cuanto a la prolongación del intervalo QT y domperidona, no se observó un riesgo estadísticamente significativo.<sup>(12)</sup>

El mecanismo por el cual dicho fármaco prolonga el intervalo QT puede deberse al bloqueo del componente rápido de la corriente rectificadora lenta de potasio. Este canal es bloqueado por otros fármacos como anti arrítmicos, algunos antibióticos, antipsicóticos antihistamínicos, cisapride, entre otros. Se han descrito algunos factores de riesgo como sexo femenino, debido a la regulación hormonal de la repolarización, la bradicardia, la hipopotasemia e hipomagnesemia, el QT largo congénito y la utilización concomitante de fármacos que prolongan el QT existiendo una prolongación del QT dosis dependiente.<sup>(1,8,13)</sup>

La prolongación del intervalo QT con domperidona, puede evidenciarse al tercer día de tratamiento y en un estudio canadiense se menciona que la muerte súbita con el uso de este fármaco es más frecuente con las primeras dosis, que en dosis sucesivas.<sup>(8)</sup>

En la actualidad en la AEMPS este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, simbolizado por un triángulo negro en su ficha técnica.<sup>(3)</sup>

## Ondansetrón

Ondansetrón es un antiemético que, a diferencia de domperidona y metoclopramida, se caracteriza por bloquear selectivamente receptores 5-HT<sub>3</sub>, sin afectar los receptores D<sub>2</sub>, muscarínicos ni histamínicos, de ahí que su eficacia antiemética se evidencie en situaciones en las que el mecanismo del vómito implica la transmisión serotoninérgica como los inducidos por fármacos citotóxicos y radioterapia, hiperémesis gravídica, vómitos postoperatorios y por uremia.<sup>(1)</sup>

Está indicado en el control de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia citotóxica y radioterapia en adultos y en niños mayores de 6 meses, y en la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos post-operatorios en adultos y en niños a partir del mes de edad.<sup>(14)</sup>

La reacción adversa más frecuente asociada con el uso de ondansetrón es la cefalea, con una incidencia de 10 a 40%. Otros de sus efectos adversos son rubor facial, diarrea y estreñimiento (este último más frecuente en pacientes oncológicos). Un efecto adverso raro pero grave son las reacciones extrapiramidales (tales como crisis oculógiras/reacciones distónicas) y arritmias como torsade de pointes.

En cuanto a éstas últimas, en setiembre de 2011 y agosto 2012 la FDA y la AEMPS respectivamente, lanzaron una alerta sobre la administración intravenosa de ondansetrón y su riesgo de prolongación del QT y torsade de pointes en pacientes con alto riesgo, esto es, pacientes portadores de insuficiencia cardíaca, prolongación del QT congénito, bradiarritmias y pacientes que reciban otros fármacos que

prolonguen el intervalo QT.<sup>(15,16)</sup> Dicho efecto se evidenciaba a dosis de 32 mg basados en un ensayo clínico controlado realizado en 58 voluntarios sanos adultos. Las dosis de 32 mg por vía intravenosa prolongaron el intervalo QT de forma significativa con una media de prolongación del QTc de 19,57 milisegundos, considerándose de alto riesgo arritmogénico. Sin embargo a dosis de 8 mg intravenosa, la media de prolongación del QTc fue de 5,84 milisegundos considerado de bajo riesgo arritmogénico. En cuanto a la vía oral las recomendaciones permanecieron incambiadas inclusive a dosis de 24 mg para vómitos y náuseas por quimioterapia.

### Metoclopramida

Metoclopramida es un antiemético cuyo mecanismo de acción involucra el agonismo del receptor 5HT<sub>4</sub>, el antagonismo vagal y central de 5HT<sub>3</sub> y la posible sensibilización de los receptores muscarínicos en el músculo liso, además del antagonismo del receptor de la dopamina D<sub>2</sub>. Sus efectos farmacológicos se limitan en gran parte al tubo digestivo superior, donde aumenta el tono del esfínter esofágico inferior y estimula las contracciones antrales y del intestino delgado.

Está indicada en adultos para prevención de náuseas y vómitos retardados inducidos por quimioterapia, prevención de náuseas y vómitos inducidos por radioterapia y tratamiento sintomático de náuseas y vómitos, incluyendo los inducidos por migraña aguda.<sup>(17)</sup> En población pediátrica (1 a 18 años de edad) se encuentra indicada para en prevención de náuseas y vómitos retardados inducidos por quimioterapia como opción de segunda línea.

El principal efecto adverso de metoclopramida son sus efectos extrapiramidales. Las distonías, que suelen aparecer de forma aguda después de la administración intravenosa y los síntomas tipo Parkinson que pueden aparecer varias semanas después del inicio de la terapia. Dichos efectos suelen ocurrir con mayor frecuencia en niños y adultos jóvenes y en dosis más altas. Metoclopramida también puede causar galactorrea.

En una revisión de reportes de efectos adversos cardiovasculares con metoclopramida se describe hipotensión, shock, bradicardia extrema, prolongación del QT, torsade de pointes, taquicardia supraventricular, depresión del segmento ST, insuficiencia cardíaca congestiva y paro cardiorespiratorio. El riesgo de los mismos es mayor por vía intravenosa, en particular por vía central, y en infusión rápida menor a 1 minuto.<sup>(18)</sup> Un reciente reporte de caso describe bradicardia e hipotensión severas tras la administración intravenosa de metoclopramida en un adulto mayor, lo que pone en manifiesto la precaución que debe tenerse durante su uso, en particular en adultos mayores y con cardiopatía conocida.<sup>(19)</sup>

### Discusión

Los antieméticos clásicamente utilizados en la práctica clínica diaria como metoclopramida y domperidona presentan riesgos neurológico y cardiovascular. El efecto adverso extrapiramidal clásicamente conocido de metoclopramida ha llevado al aumento del uso de domperidona. Sin embargo este fármaco ha sufrido varias restricciones últimamente sobre todo vinculado a su riesgo cardiovascular. En el

último listado de medicamentos esenciales de la OMS de 2019 los antieméticos incluidos son: dexametasona, metoclopramida y ondansetrón, tanto en niños como en adultos<sup>(20)</sup>. En la clasificación ATC DDD OMS los antieméticos incluidos son: los antagonistas de serotonina del grupo del ondansetrón y un grupo "otros" en los que se incluyen: escopolamina, cerium oxalato, chlorobutanol, metopimazina, dronabinol, nabilona y aprepitant<sup>(21)</sup>. Es decir no aparecen ni metoclopramida ni domperidona como antieméticos (están incluidos en el grupo de los proquinéticos). Siendo el uso antiemético el único aprobado a nivel internacional, es un primer aspecto a destacar, evaluar y re analizar globalmente.

El riesgo cardiovascular está presente en los 3 antieméticos más utilizados, si bien existe mayor nivel de evidencia de riesgo con el uso de domperidona, evaluado incluso en un metanálisis que le otorga un riesgo 3 a 4 veces mayor<sup>(12)</sup>. El nivel de la evidencia con la que se observó el riesgo de metoclopramida y ondansetrón es menor. Generalizando se puede asumir que comparten la mayoría de los factores de riesgo para la aparición de eventos cardíacos: dosis alta, uso intravenoso y uso concomitante con fármacos que prolonguen el intervalo QT. Si bien hay otros factores de riesgo no compartidos, quizás la interpretación deba ser que no se han estudiado específicamente para ese fármaco, porque si un individuo es portador de una prolongación del QT congénito o una bradiarritmia la probabilidad de desarrollar otro evento cardiovascular está aumentada.

El riesgo cardiovascular no se puede descartar con ninguno de los



tres fármacos sobre todo en pacientes con factores de riesgo (Tabla 3). Existen para cualquiera de ellos

recomendaciones para hacer un uso más seguro, basadas en: uso para las indicaciones aprobadas

y respetando las pautas posológicas recomendadas y poblaciones de riesgo.

**Tabla 3.** Perfil de riesgo de los distintos antieméticos.

Riesgos	Domperidona	Metoclopramida	Ondansetrón
Riesgo cardiovascular	Eventos CV: > de 30 mg oral (OR 3) Arritmogénico (OR 4)  <b>Factores de riesgo:</b> Uso de > 30 mg; Uso con otros fármacos que prolonguen el intervalo QT; Uso intravenoso; Uso concomitante con inhibidores de CYP3A4; Edad >60 años; Uso prolongado.  <b>Nivel de evidencia:</b> meta análisis de estudios observacionales.	<b>Factores de riesgo:</b> Uso intravenoso; Infusión menor a 1 minuto.  <b>Nivel de evidencia:</b> reporte de casos.	Prolonga QT y torsade de pointes  <b>Factores de riesgo:</b> Uso intravenoso; Insuficiencia cardíaca; Prolongación del QT congénito; Bradiarritmias; Fármacos que prolonguen el intervalo QT; Dosis mayores 32 mg; Hipotasemia e hipomagnesemia.  <b>Nivel de evidencia:</b> ensayos clínicos.
Extrapiramidales	No	Si (principalmente en niños)	Si
Otros	Galactorrea, sequedad de boca, diarrea	Galactorrea	Cefalea, rubor facial, estreñimiento.

CV: Cardiovascular; OR: Odd Ratio

Para el alivio de náuseas y vómitos el uso de metoclopramida podría ser una alternativa a domperidona, si existiese evidencia de igual o mayor nivel sobre el menor riesgo cardiovascular de metoclopramida sobre domperidona.

En poblaciones como las pediátricas, donde la evidencia del riesgo cardiovascular de domperidona es escasa, es necesario ser más cauteloso con respecto a su uso o restricción, más aun considerando el riesgo si documentado de efectos extrapiramidales de metoclopramida (y con contraindicaciones y precauciones específicas para la población pediátrica). Ondansetrón aparece como una opción alternativa en este grupo etario, si bien también se describen grupos de riesgo (portadores de prolongación

del QT congénito, bradiarritmias, insuficiencia cardíaca, o pacientes que estén tomando medicación que prolongue el QT) Domperidona debería utilizarse a las mínimas dosis posibles, considerando especialmente su uso en pacientes con predisposición a la prolongación del QT<sup>(22)</sup>. En Italia e Irlanda, en mayo de 2019 se restringió el uso de domperidona en niños menores de 12 años o que pesen menos de 35 kilos.<sup>23-24</sup>.

Existe poca evidencia del uso de domperidona en el embarazo, y no es mencionada en guías internacionales. Su riesgo cardiovascular se evidenció con riesgo de arritmia frente a su uso off label como galactogogo. Las opciones de primera línea como tratamiento farmacológico de las náuseas

y vómitos del embarazo, en diferentes guías son antihistamínicos solos, como doxilamina<sup>(25)</sup> o combinados con piridoxina<sup>(26)</sup> y metoclopramida y ondansetrón en un escalón siguiente. Existe evidencia tanto que metoclopramida y doxilamina+piridoxina no producen efectos teratogénicos. En cuanto ondansetrón esto es controvertido ya que existe alguna evidencia que aún cuestiona la teratogénesis. No existe evidencia sobre el riesgo cardiovascular de los antieméticos durante su uso en el embarazo.

En suma, más que un vacío terapéutico, las restricciones de uso de domperidona, ameritan a repensar las prescripciones de antieméticos en general, dado que no se puede descartar el riesgo

cardiovascular con ninguno de los tres antieméticos descritos en este artículo.

Es fundamental, para evitar riesgos innecesarios, seguir todas las recomendaciones de uso, sobre todo evitarlos en las poblaciones de riesgo, seguir pautas posológicas recomendadas y evitar el uso

fuera de prospecto para indicaciones no aprobadas.

En todos los pacientes en los que se utilice domperidona se debe hacer una vigilancia clínica del punto de vista cardiovascular más estrecha (incluso podría ser necesaria una evaluación previa al inicio del tratamiento y considerar la

realización de estudios paraclínicos como un electrocardiograma).

Del punto de vista de la investigación sería recomendable hacer un análisis conjunto sistemático de toda la evidencia sobre riesgo cardiovascular disponible para los tres antieméticos y seguir actualizando las recomendaciones de uso.

## Referencias

- Flórez J. Farmacología Humana. Farmacología de la motilidad gastrointestinal 6ª ed. Elsevier.
- Uppsala Monitoring Centre [Internet]. Consultado en mayo 2019. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos de Salud [Internet]. Ficha técnica Domperidona. Consultado en mayo 2019. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/67523/FichaTecnica\\_67523.html](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/67523/FichaTecnica_67523.html)
- European Medicines Agency [Internet]. Domperidone containing medicines. Consultado en mayo 2019. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/domperidone-containing-medicines>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos de Salud [Internet]. Nota informativa sobre domperidona y riesgo cardíaco: restricciones en las condiciones de autorización. Revisado en marzo 2014; consultado en mayo 2019. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH\\_FV\\_04-2014-domperidona.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_04-2014-domperidona.pdf)
- European Medicines Agency [Internet]. Restricciones de uso de los medicamentos que contienen domperidona. Revisado en septiembre 2014; consultado en mayo 2019. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/domperidone-article-31-referral-restrictions-use-domperidone-containing-medicines\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/domperidone-article-31-referral-restrictions-use-domperidone-containing-medicines_es.pdf)
- Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe [Internet]. Domperidona: asociación con arritmias ventriculares graves y muerte súbita cardíaca. Consultado en mayo 2019. Disponible en: [https://web2.redcimlac.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=922:domperidona-asociacion-con-arritmias-ventriculares-graves-y-muerte-subita-cardiaca&catid=5:alertas-sanitarias&Itemid=4](https://web2.redcimlac.org/index.php?option=com_content&view=article&id=922:domperidona-asociacion-con-arritmias-ventriculares-graves-y-muerte-subita-cardiaca&catid=5:alertas-sanitarias&Itemid=4)
- Caraballo L, Molina G, Weitz D. Revisión Sistemática de la evidencia de efectos proarrítmicos de domperidona en infantes. *Farm Hosp*. 2014;38(5):438-444.
- Prescrire International [Internet]. Domperidone: an indication of how many sudden deaths in France could be prevented by avoiding this low-efficacy drug. *Prescrire Analysis*. 2014. Consultado en mayo 2019. Disponible en: [https://english.prescrire.org/Docu/DownloadDocu/PDFs/domperidone\\_an\\_indication\\_of\\_how\\_many\\_sudden\\_deaths.pdf](https://english.prescrire.org/Docu/DownloadDocu/PDFs/domperidone_an_indication_of_how_many_sudden_deaths.pdf)
- De Bruin M, Langendijk P, Koopmans R. In-hospital cardiac arrest is associated with use of non-antiarrhythmic QTc-prolonging drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Feb; 63(2): 216-223.
- Chen H, Hsiao F. Domperidone, cytochrome P450 3A4 isoenzyme inhibitors and ventricular arrhythmia: a nationwide case-crossover study. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf*. 2015 Aug;24(8):841-8.
- Serhat B, Demir M, Ozdemir O. A meta-analysis on the cardiac safety profile of domperidone compared to metoclopramide. *United European Gastroenterology Journal*. 2018; 6(9):1331-1346.
- Grindrod K, Nagge J. Simplifying QT prolongation for busy clinicians. *Canadian Family Physician*. 2019;65:268-270. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6467662/pdf/0650268.pdf>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos de Salud [Internet]. Ficha técnica Ondansetrón. Consultado en mayo 2019. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/68215/68215\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/68215/68215_ft.pdf)
- Food and Drug Administration. Drug Safety Communication: Abnormal heart rhythms may be associated with use of Zofran (ondansetron). Revisado en 2011; consultado en mayo 2019. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-abnormal-heart-rhythms-may-be-associated-use-zofran-ondansetron>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos de Salud [Internet]. Ondansetrón: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma y nuevas recomendaciones de uso. Revisado en 2012; consultado en mayo 2019. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH\\_FV\\_14-2012.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_FV_14-2012.pdf)
- Agencia Española de Medicamentos y Productos de Salud [Internet]. Ficha técnica Metoclopramida. Consultado en mayo 2019. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/40257/FT\\_40257.html](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/40257/FT_40257.html)
- Rumore M. Cardiovascular adverse effects of metoclopramide: Review of literature. *IJCRI* 2012;3(5):1-10.
- Sijtsma LC, Keijsers CJPW, Kerckhoffs APM et al. Metoclopramide: A safe alternative to domperidone? A Case Report on Severe Cardiac Adverse Effects in an Older Patient. *Drug Saf – Case Rep* 5, 24 (2018). <https://doi.org/10.1007/s40800-018-0090-320>
- WHO Model List of Essential Medicines. March 2017. Consultado en mayo 2019. Disponible en: [https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th\\_EML2017.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf?ua=1)
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology ATC DDD Index 2019 [Internet]. Consultado en mayo 2019. Disponible en: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
- Catenaccio V, Viroga S, Speranza N. Riesgos del uso de antieméticos en pediatría. *Boletín Farmacológico [Internet]* 2013;4(1).
- L'agenzia italiana del farmaco (AIFA). Domperidone: Pomemoria sulle raccomandazioni per la minimizzazione deirischi cardiaci ed eliminazioni dell'indicaciones in pediatría. Consultado en mayo 2019. Disponible en: [https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/DHPC\\_domperidone\\_02.05.2019.pdf](https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/DHPC_domperidone_02.05.2019.pdf)
- Johnson&Johnson [Internet]. Domperidone-containing products – Removal of the paediatric posology and reminder of indication and contraindications related to serious cardiac side effects. Consultado en mayo 2019. Disponible en: <http://www.hpra.ie/docs/default-source/default-document-library/important-safety-information---domperidone-containing-products.pdf?sfvrsn=0>
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists [Internet]. Revisado en 2016; consultado en mayo 2019. Disponible en: <https://www.rcog.org.uk/search-results?q=2016%20green%20top%20guideline>
- American College of Obstetricians and Gynecologist [Internet]. Revisado en 2018; consultado en mayo 2019. Disponible en: <https://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/News-Releases/2018?IsMobileSet=false>

# Acciones adoptadas en Panamá ante alertas de impurezas de nitrosaminas en ARA II

Junio 2018-junio 2019

Lisbeth Tristán de Brea<sup>1</sup>, R. Berrocal R<sup>2</sup>, R. Añino<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centro de Investigación e Información de Medicamentos y Tóxicos, Universidad de Panamá.

<sup>2</sup> Universidad de Panamá.

En Julio de 2018 se descubrió que uno de los agentes antihipertensivos, valsartán, fabricado en China, estaba contaminado por la presencia de impurezas de N-nitrosodimetilamina (NDMA) y N-nitrosodietilamina (NDEA), sustancias “probablemente carcinogénicas” en humanos. Las investigaciones posteriores detectaron estas y otras impurezas en otros sartanes que contienen anillo tetrazol, lo que llevó a varias de las Autoridades Reguladoras de la Comunidad Europea, de los Estados Unidos, Canadá, Australia a emitir alertas de seguridad y al retiro de productos de distintas marcas comerciales y genéricas de algunos antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) a nivel mundial.

## Objetivo

Revisar las estrategias adoptadas por la autoridad de salud frente a las alertas de presencia de impurezas de nitrosaminas en los medicamentos de los ARA II.

## Material y métodos

Es un estudio observacional, enmarcado dentro de una investigación descriptiva, retrospectiva, de las alertas emitidas por la autoridad de salud con respecto a los medicamentos ARA afectados con las impurezas de nitrosaminas en el período Julio 2018 a Junio de



2019. Se realizó una revisión exhaustiva en la página web del Ministerio de Salud sobre las acciones de vigilancia del mercado realizadas y las disposiciones adoptadas.

## Resultados

La divulgación de la detección de NDMA, NDEA y NMBA, en productos farmacéuticos del grupo ARA II, propició una serie de investigaciones y de vigilancia por parte del Ministerio de Salud a través de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas.

Se identificaron registrados o comercializados ARA II (valsartán, irbesartán, losartán, olmesartán y candesartán) procedentes 77 laboratorios farmacéuticos de distintos países con registros sa-

nitarios vigentes. Se solicitó a las agencias distribuidoras, importadoras y fabricantes de medicamentos en proceso de registro sanitario, renovación y todas las nuevas solicitudes de registro sanitario que contenían los principios activos de los ARA, la presentación de certificación de la procedencia de la materia prima y de evidencias analíticas (resultados analíticos y certificado de análisis) para verificar que los mismos se encontraban libres de las impurezas nitrogenadas o en los límites internacionalmente establecidos.

Un total de 176 medicamentos, solos o en combinación, registrados en el país presentaron las evidencias solicitadas según las recomendaciones internacionales,

por lo que se permitió su comercialización (Tabla 1).

Cuatro medicamentos (irbesartán y losartán) no cumplieron con la disposición ministerial y se ordenó el retiro inmediato de los lotes de estos productos. Igualmente, se procedió al retiro del mercado nacional de medicamentos que contenían en su formulación valsartán, irbesartán, solo o en combinación, debido a que procedían de fuentes de materia prima afectadas por estas impurezas.

La Autoridad de Salud emitió 36 informes técnicos sobre vigilancia sanitaria, entre notas de seguridad, notas informativas, comunicados, circulares y resoluciones, las cuales contenían información y decisiones adoptadas en torno al tema.

Además de la vigilancia del mercado, se inició un proceso de farmacovigilancia pasiva sobre el uso de estos medicamentos y se adoptaron medidas estratégicas para proteger la salud de la población. Se orientó a los pacientes y a la población en general sobre medidas preventivas de no interrumpir el tratamiento y acudir a su médico tratante. Se brindó información a los profesionales de la salud sobre la situación y recomendaciones de revisar los tratamientos de sus pacientes en curso y en casos de tener pacientes en tratamiento con alguno de los medicamentos

**Tabla 1.** Lista de productos que cumplieron con la presentación de las evidencias solicitadas por el Ministerio de Salud de Panamá, según las recomendaciones de organismos internacionales.

Principio Activo	Nº de Productos Registrados (solo o en combinación)	Procedencia del fabricante por continente
Valsartán	42	Suramérica (21) Europa (16) Asia (3) Centroamérica (2)
Irbesartán	43	Europa (25) Suramérica (8) Centroamérica (7) Norteamérica (3)
Olmesartán	38	Suramérica (29) Centroamérica (6) Asia (3)
Losartán	24	Europa (9) Centroamérica (8) Suramérica (5) Asia (2)
Candesartán	29	Europa (15) Suramérica (8) Centroamérica y el Caribe (6)

Fuente: Ministerio de Salud de Panamá. Resolución Ministerial N° 419-A de 19 de mayo de 2019 publicada en Gaceta Oficial N°28791.

afectados considerar la sustitución por otro medicamento para la hipertensión arterial.

### Conclusiones

Se retiraron del mercado nacional aquellos medicamentos del grupo ARA II que contenían materia prima identificada con impurezas de nitrosaminas.

Muchos de los lotes de los medicamentos ARA retirados por las

agencias reguladoras de Estados Unidos, España, Reino Unido y Canadá no se comercializaban en el país.

La Autoridad de Salud continúa realizando acciones de vigilancia en los procesos de fabricación, registro, importación, comercialización, distribución y una farmacovigilancia pasiva en el uso de este grupo de medicamentos a fin de garantizar la seguridad de la salud de la población en general.

### Referencias

1. República de Panamá Página Web. Ministerio de Salud. Estadísticas de Salud. Consultado en Jun 2019. Disponible en <https://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/2018-2019>
2. US Food and Drug Administration Home page. Recalls, market withdrawals and safety alerts. Consultado en Jun 2019. Disponible en <https://www.fda.gov/Safety/Recalls>
3. Gobierno de España Página Web. Ministerio de Sanidad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Consultado en Jun 2019. <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosUsoHumano/Calidad/2019>
4. República de Panamá Página Web. Ministerio de Salud. Resoluciones N° 409, 411, 412, 413, 487 de 2018; Resolución N° 127, 336, 419 de 2019.
5. República de Panamá Página Web. Ministerio de Salud. Circulares CNFV/DFV/DNFD: 69-18, 18-19, 158-18, 161-18, 162-18, 163-18 y 164-18; 33-19; 38-19.
6. República de Panamá Página Web. Ministerio de Salud. Comunicados CNFV/DFV/DNFD de 6 de julio de 2018; 048-18; 049-18; 050-051-052-053-054-055-058-18; 065-18; 0091-18; 008-19.
7. República de Panamá Página Web. Ministerio de Salud. Notas de Seguridad CNFV/DFV/D 0093-18; 002-19; 021-19; 026-19; 0043-19.
8. República de Panamá Página Web. Ministerio de Salud. Nota Informativa CNFV/DFV/D: 003-19.

# Información sobre la Red CIMLAC

## Implementación de un SIM en un hospital pediátrico de Córdoba, Argentina

Sonia Uema

Centro de Información de Medicamentos, Universidad Nacional de Córdoba

### Introducción

Los Servicios de Información de Medicamentos (SIM) y los Centros de Información de Medicamentos (CIM) constituyen una estrategia clave para la promoción del uso racional de los medicamentos en la práctica clínica. Facilitan el acceso a información relevante y oportuna para la toma de decisiones de los profesionales sanitarios y colaboran en actividades de educación para la salud, con énfasis en el uso adecuado de los medicamentos y su difusión<sup>1-3</sup>.

El Centro de Información de Medicamentos (CIME) de la Facultad de Ciencias Químicas (FCQ), de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC), y el Hospital de Niños de la Santísima Trinidad (HNST) de

Córdoba, dependiente del Ministerio de Salud provincial, elaboraron conjuntamente un proyecto de extensión universitaria para la implementación de un SIM en el Hospital, con avales institucionales.

En este breve artículo queremos comentar una experiencia exitosa de implementación de un SIM a través de una colaboración entre dos instituciones, una académica y otra asistencial, con el fin de cubrir las necesidades de información sobre medicamentos de los equipos de salud y los pacientes del HNST.

### Cómo se desarrolló el proceso

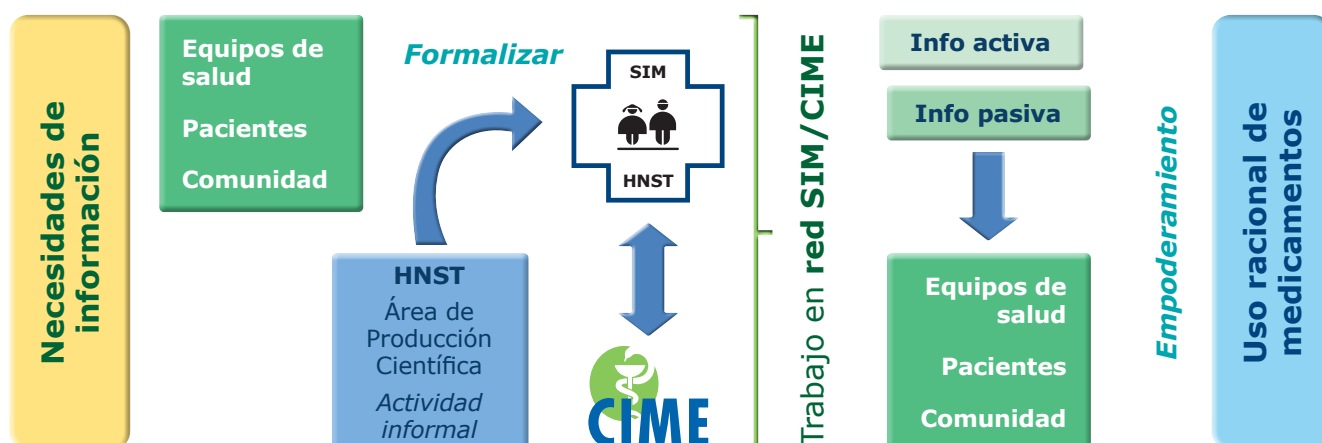
El HNST cuenta con el Área de Producción Científica, donde trabaja una farmacéutica y posee

biblioteca, recursos informáticos y vinculación con las otras áreas y servicios clínicos, reuniendo las condiciones ideales para desarrollar un Servicio de Información de Medicamentos (SIM).

Dadas estas características, en 2017 el CIME-FCQ-UNC inició el proyecto titulado Implementación de un Servicio de Información de Medicamentos (SIM) en el HNST de la provincia de Córdoba en coordinación con el Centro de Información de Medicamentos de la FCQ-UNC.

La finalidad del proyecto fue formalizar la implantación de un SIM en el Hospital, representada esquemáticamente en la Figura 1. Su objetivo principal: promover el uso racional de los medicamentos

**Figura 1.** Esquema general del proyecto de implementación del Servicio de Información de Medicamentos y su finalidad.



Fuente: Autoría propia.

a través de un SIM en el HNST con colaboración del CIME-FCQ-UNC.

Como objetivos específicos, se plantearon los siguientes:

(i) Realizar un diagnóstico de la percepción del equipo de salud respecto de la Información de Medicamentos (IM) con la finalidad de a) dimensionar la necesidad de información y b) conocer cuáles son sus fuentes de IM actuales;

(ii) Diseñar e implementar acciones conjuntas para contribuir a superar deficiencias de información que se detecten en el diagnóstico realizado, tales como actividades participativas con el equipo de salud y elaboración de material de apoyo;

(iii) Planificar y desarrollar el entrenamiento a los profesionales que estarán a cargo del SIM;

(iv) Coordinar la interrelación entre el SIM del hospital y el CIME-FCQ-UNC: derivaciones de consultas (información pasiva); revisión, elaboración y difusión de material informativo (información activa) y establecimiento de procedimientos normalizados de trabajo;

(v) Implementar una etapa piloto del SIM en el HNST.

Así, se incentivaron las consultas sobre IM y el trabajo multidisciplinario con enfermeros, médicos y farmacéuticos, utilizando diferentes estrategias e intervenciones: se inició con un diagnóstico de situación realizando un estudio de percepción del equipo de salud respecto a la IM y un análisis DAFO para evaluar la factibilidad de implementar un SIM en el HNST. Los resultados del diagnóstico de situación fueron publicados en la Revista Bitácora Digital de la FCQ-UNC<sup>4</sup>.

Del análisis del estudio de percepción realizado, se constató que más del 60% de los encuestados desconocía qué es un SIM y poseían un escaso conocimiento de la

labor de búsqueda de información sobre medicamentos que se realiza desde el Área. Sin embargo, daban su apoyo para la implementación formal de un SIM.

Los temas prioritarios sugeridos sobre medicamentos fueron: guía de administración para el personal de enfermería, capacitación sobre dosificación, preparación, estabilidad, conservación, interacciones y reacciones adversas. Como actividades participativas con el equipo de salud se previeron la realización de talleres o ateneos

y la conformación de grupos de trabajo, entre otros.

El análisis DAFO mostró que el HNST cuenta con fortalezas para la implementación de un SIM, como la existencia de recursos físicos y humanos en el Área de Producción Científica, y la participación (oportunidad) en un proyecto de extensión universitaria entre la institución y el CIME-FCQ-UNC.

A partir de los resultados obtenidos, se realizó el diseño y la puesta en marcha de acciones concretas descritas a seguir:

Desarrollo de talleres para profesionales, a requerimiento del personal de enfermería, sobre cálculo de dosificación (Figura 2).

**Figura 2.** Fotos y material de los talleres de cálculo de dosificación. Área de Producción Científica HNST.



Fuente: Archivo personal de la autora.

Concreción de dos ateneos institucionales (Figura 3): en el primero se expusieron los principales resultados de la encuesta y el segundo trató sobre la Estabilidad de medicamentos inyectables<sup>5</sup>.

**Figura 3.** Fotos testimoniales de los ateneos realizados en el HNST.



Fuente: Archivo personal de la autora.

Además, elaboración de material de apoyo: afiches para pacientes e informes para profesionales, capacitación del personal del SIM e elaboración del manual de procedimientos del SIM.

Durante la etapa piloto de funcionamiento del SIM se resolvieron 14 consultas (información pasiva) y se elaboraron 11 boletines de seguridad de medicamentos, además de 2 publicaciones conjuntas SIM-HNST y CIME-FCQ-UNC. Se trabajó, en forma conjunta, para elaborar una alerta web sobre ácido valproico y su uso durante la gestación<sup>6</sup> y se publicó un artículo de divulgación sobre la primera etapa del proyecto<sup>4</sup>.

Se creó una cuenta de correo electrónico exclusiva del SIM y se generó una lista de contactos del HNST. También se reunió información pasiva y activa para los profesionales de la salud en una carpeta que fue entregada en formato impreso a cada servicio de internación: áreas críticas, internación común y guardia.

En diciembre se presentó a las autoridades del HNST un resumen ejecutivo de las actividades desarrolladas<sup>7</sup> (Figura 4).

En febrero de 2019, se inició formalmente un nuevo Proyecto Elaboración de piezas de comunicación para la comunidad basados en

las necesidades de información sobre medicamentos<sup>8-10</sup>. En agosto de 2019, la farmacéutica responsable del SIM presentó su Trabajo Final Integrador para acceder al título de Especialista en Farmacia Hospitalaria, donde se incluyó como un anexo el Manual de Procedimientos del SIM-HNST desarrollado<sup>11</sup>.

Actualmente, se continúa con la elaboración de una Guía de Medicamentos de Administración Parenteral, bajo el formato de fichas técnicas para la práctica diaria, y otras piezas de comunicación para la comunidad. Entre las proyecciones, se estima continuar trabajando en red con el CIME-FCQ-UNC, esperando así afianzar el incipiente SIM y que, desde el HNST, se le otorgue la relevancia e importancia que merece.

## Conclusión

Esta experiencia se inició con un proyecto de extensión que permitió formalizar institucionalización de un SIM, visibilizar necesidades de IM y continuar trabajando en conjunto, a través del trabajo en red SIM/CIME. Se destaca la complementariedad entre el ámbito académico y el asistencial, que suman a la causa común de promover el uso racional de los medicamentos con información objetiva y pertinente.

La colaboración entre los SIM/CIM no solo aporta datos valiosos a sus usuarios (comunidad, pacientes y equipos de salud), sino también al crecimiento y la consolidación de los propios SIM/CIM.

**Figura 4.** Cierre del proyecto con las autoridades del HNST.



Fuente: Archivo personal de la autora.

## Referencias

1. D'Alessio R, Bustó U, Girón. N° 5.4 Guía para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios: Información de Medicamentos. Washington DC: Organización Panamericana de Salud; 1997.
2. Reppe LA, Schjøtt O, Schjøtt J. Drug Information Services Today: Current Role and Future Perspectives in Rational Drug Therapy. Clin Ther. 2016; 38(2):414-21.
3. Ministério da Saúde. Centros e Serviços de Informação sobre Medicamentos: princípios, organização, prática e trabalho em redes para promoção do Uso Racional de Medicamentos. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
4. de Guernica A, Chiappero N, Bertotto ME, Ortega MG, Vallejo M, Uema SAN. Diagnóstico de situación para implementar un Servicio de Información de Medicamentos en un hospital pediátrico de la provincia de Córdoba [Internet]. Revista Bitácora Digital. 2018;1(9). Disponible en: <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/Bitacora/article/view/24199>
5. Universidad Nacional de Córdoba Pagina Web. Noticia Facultad de Ciencias Químicas. El CIME realizó un Ateneo en el Hospital de Niños de la Santísima Trinidad. 2 Oct 2018. Disponible en <http://www.fcq.unc.edu.ar/content/node/2542>
6. Universidad Nacional de Córdoba Pagina Web. de Guernica A, Cafaratti M, Uema S. Riesgos del ácido valproico en embarazo Abril 2018. [Internet]. Abr 2018. Disponible en: <http://cime.fcq.unc.edu.ar/riesgos-del-acido-valproico-en-embarazo-abril-2018/>
7. Universidad Nacional de Córdoba Pagina Web. Noticia Facultad de Ciencias Químicas. CIME: Cierre de proyecto de extensión con Hospital de Niños. Dic 2018. Disponible en <http://www.fcq.unc.edu.ar/content/node/2674>
8. Universidad Nacional de Córdoba Pagina Web. Noticia Facultad de Ciencias Químicas. CIME presentó Proyecto de Extensión sobre necesidades de información sobre medicamentos. Abr 2019. Disponible en <http://www.fcq.unc.edu.ar/content/node/2816>

9. Universidad Nacional de Córdoba Pagina Web. Noticia Facultad de Ciencias Químicas. CIME participó de los 125 años del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad. Jun 2019. Disponible en <http://www.fcq.unc.edu.ar/content/node/2901>
10. Universidad Nacional de Córdoba Pagina Web. Noticia Facultad de Ciencias Químicas. CIME realizó un Taller en el Hospital de Niños de la Santísima Trinidad. Nov 2019. Disponible em <http://www.fcq.unc.edu.ar/content/node/3101>
11. de Guernica A. Implementación de un Servicio de Información de Medicamentos en el Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de Córdoba [Trabajo Final Integrador]. Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Químicas, Escuela de Posgrado. Ago 2019.

## Acciones del CIMED de Costa Rica respecto a los medicamentos de venta libre

*Milania Rocha Palma, Victoria Hall, Alfonso Pereira*

*Centro Nacional de Información de Medicamentos, Universidad de Costa Rica.*

El Centro Nacional de Información de Medicamentos (CIMED) de Costa Rica, ente adscrito al Instituto de Investigaciones Farmacéuticas (INIFAR), se encuentra ubicado en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica y se fundó en 1983. Desde entonces ha brindado respuesta a consultas planteadas tanto por pacientes, así como por estudiantes y farmacéuticos que laboran en industria farmacéutica, ámbito hospitalario o farmacia comunitaria, y también por otros profesionales de la salud como odontólogos y médicos, entre otros. En el año 2001, gracias al Decreto de la Republica No. 29533-S, el CIMED se convierte en "un organismo técnico oficial de información de medicamentos" (Decreto 29533-S, 2001, p.1), lo que ha favorecido la generación de acciones colaborativas con entes como el Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica y el Ministerio de Salud.

### Medicamentos de venta libre en Costa Rica

Según la Organización Panamericana de la Salud (2005) un medi-

camento de venta libre es un Producto farmacéutico, medicamento o especialidad medicinal cuya dispensación o administración no requiere autorización médica, utilizados por los consumidores bajo su propia iniciativa y responsabilidad para prevenir, aliviar o tratar síntomas o enfermedades leves y que su uso, en la forma, condiciones y dosis autorizadas sean seguras para el consumidor (p.14).

La Ley General de Salud de Costa Rica (1973) señala en el artículo 120 "que son de venta libre los medicamentos que el Ministerio declare vía decreto, oyendo previamente el criterio del Colegio de Farmacéuticos" (p.10). Estos medicamentos pueden ser vendidos en establecimientos comerciales que no sean farmacias. En cumplimiento de la ley, en 1974 el primer decreto de esa índole estableció la venta libre de linimentos y bálsamos para uso externo (Decreto 3754,1974). A partir de este decreto se han realizado derogaciones y reformas para eliminar medicamentos de venta libre, dado que:

En el momento en que el margen de seguridad de un producto

llegue a ser inaceptable, o si el uso del producto representa más riesgos que beneficios, el Ministerio de Salud podrá eliminar de la lista, o restringir el uso del producto respetando el debido proceso para informar a los afectados con dicha eliminación (Decreto 39983-S, 2016.p.1)

El decreto permite que el Ministerio de Salud incluya nuevos medicamentos a la lista, previa consulta al Colegio de Farmacéuticos.

Como parte de la colaboración con el Colegio de Farmacéuticos, en el 2015 el CIMED realizó un total de 107 monografías de los medicamentos de venta libre (medicamentos disponibles en Costa Rica), con la finalidad de que el Colegio contara con información técnica, científica, actualizada y objetiva, que le permitiera emitir un criterio sobre el listado medicamentos de venta libre, lo que a su vez fundamentara la reforma al decreto de medicamentos de venta libre de medicamentos que se publicó un año después.

Para ello, se elaboró una recopilación de información sobre



aspectos de seguridad y efectividad que contenía información de: indicaciones, dosis y normas de correcta administración, reacciones adversas, precauciones y contraindicaciones, uso en pediatría, geriatría, durante el embarazo y la lactancia, uso en personas con falla hepática, falla renal, interacciones, y finalmente, datos sobre el uso de cada medicamento en otros países, bajo la categoría de libre venta.

También se realizó una verificación del cumplimiento de los criterios para que el medicamento pueda ser de libre venta. Para este fin se tomó en consideración los criterios para la clasificación de Medicamentos de Venta Sin Receta (OTC por sus siglas en inglés) que se comunicaron en la IV Conferencia Panamericana sobre Armonización de la Reglamentación Farmacéutica en 2005 con el auspicio de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, los cuales establecen que un Medicamento de venta libre (MVL) es aquel que cumplen con los siguientes criterios:

1. Medicamentos eficaces y seguros para ser utilizados en la prevención, alivio de síntomas o tratamiento de enfermedades leves, de fácil identificación.

2. Medicamentos con amplio rango de seguridad, de tal modo que la administración voluntaria o involuntaria de dosis superiores a las recomendadas o donde no esté

indicado, no represente un peligro grave para la salud del paciente.

3. Tengan un margen de dosificación amplio, susceptible de ser adaptado a la edad y peso del paciente.

4. Medicamentos cuyo empleo no genere tolerancia o dependencia y que no sean susceptibles de abuso.

5. Cuando se utilice de acuerdo a las instrucciones, no enmascaren enfermedades serias, ni retrasen el diagnóstico y tratamiento de una condición que requiere de atención médica.

6. Medicamentos de empleo seguro en todos los grupos de edad de la población.

7. Formas farmacéuticas generalmente de vía oral o tópica, de fácil manejo y almacenamiento y que no sean de administración IV o IM.

8. El principio activo, haya sido comercializado bajo prescripción médica por lo menos 5-10 años, tiempo durante el cual ha demostrado un índice favorable de seguridad y eficacia con datos de farmacovigilancia.

9. Los reportes de reacciones adversas no se hayan incrementado durante el periodo de comercialización. (OPS, 2005, p14).

## Resultados

Al analizar el grupo de medicamentos de los cuales se elaboró su monografía y el cumplimiento de los criterios mencionados

con anterioridad, se desprende que de los 107 medicamentos, 103 de ellos (99,03%) cumplieron con más del 55,56% de los criterios y por otro lado, que cuatro de ellos (3,85%) cumplieron con el 100% de los criterios para ser considerados de venta libre.

Un 45% de los medicamentos de venta libre no cumplió con el criterio de ser un medicamento eficaz y seguro para la prevención, alivio de síntomas o tratamiento de enfermedades leves, fáciles de identificar.

Además, el 33% de los medicamentos de venta libre no cumplieron con el criterio de medicamentos con un amplio rango de seguridad, de tal manera que la administración voluntaria o involuntaria de una dosis más alta que la recomendada o donde no esté indicada, no represente una lesión grave para la salud del paciente.

## Conclusión

El CIMED tiene un papel importante en la salud pública en Costa Rica, pues no solo brinda información a pacientes y profesionales de la salud, entre otros, sino que ha venido colaborando con las autoridades de salud para promover la efectividad y seguridad de los medicamentos. Es pertinente analizar de manera periódica, el uso de medicamentos de venta libre en la población, para de esa forma, tomar decisiones basadas en la evidencia que garantice el uso racional de los medicamentos.

## Referencias

1. Decreto 29533-S. La Gaceta n° 105. Costa Rica, 4 de mayo de 2001.
2. Ley 5395. Ley General de Salud. La Gaceta n° 222. Costa Rica, 30 de octubre de 1973.
3. Decreto 3754 Establece libre venta de linimentos y bálsamos para uso externa. La Gaceta n° 97. Costa Rica. 07 de mayo de 1974.
4. Decreto 39983-S. La Gaceta n° 215. Costa Rica. 3 de octubre de 2016.
5. Organización Panamericana de la Salud. (2005). IV Conferencia Panamericana sobre Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Conclusiones y recomendaciones. Consultado en Jun 2019. Disponible en <http://www.paho.org/spanish/ad/ths/ev/redparconclusiones-iv-conferencia.pdf>

# CIEMTO documenta aumento de casos de intoxicaciones por medicamentos en 2018

Centro de Información y Estudios de Medicamentos y Tóxicos Universidad de Antioquia

Así lo dio a conocer el Centro de Información y Estudio de Medicamentos y Tóxicos CIEMTO, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, que a través de su línea gratuita de atención brinda asesoría

y asistencia sobre el diagnóstico, la prevención y la gestión en casos de toxicología y farmacología, que en el mes de mayo de 2019 alcanzó las 10 mil llamadas recibidas por usuarios de toda Colombia.

## Línea CIEMTO: 300 303 8000



### Línea Médica gratuita.

Llámanos en caso de intoxicación, accidentes con animales ponzoñosos y dudas sobre medicamentos.



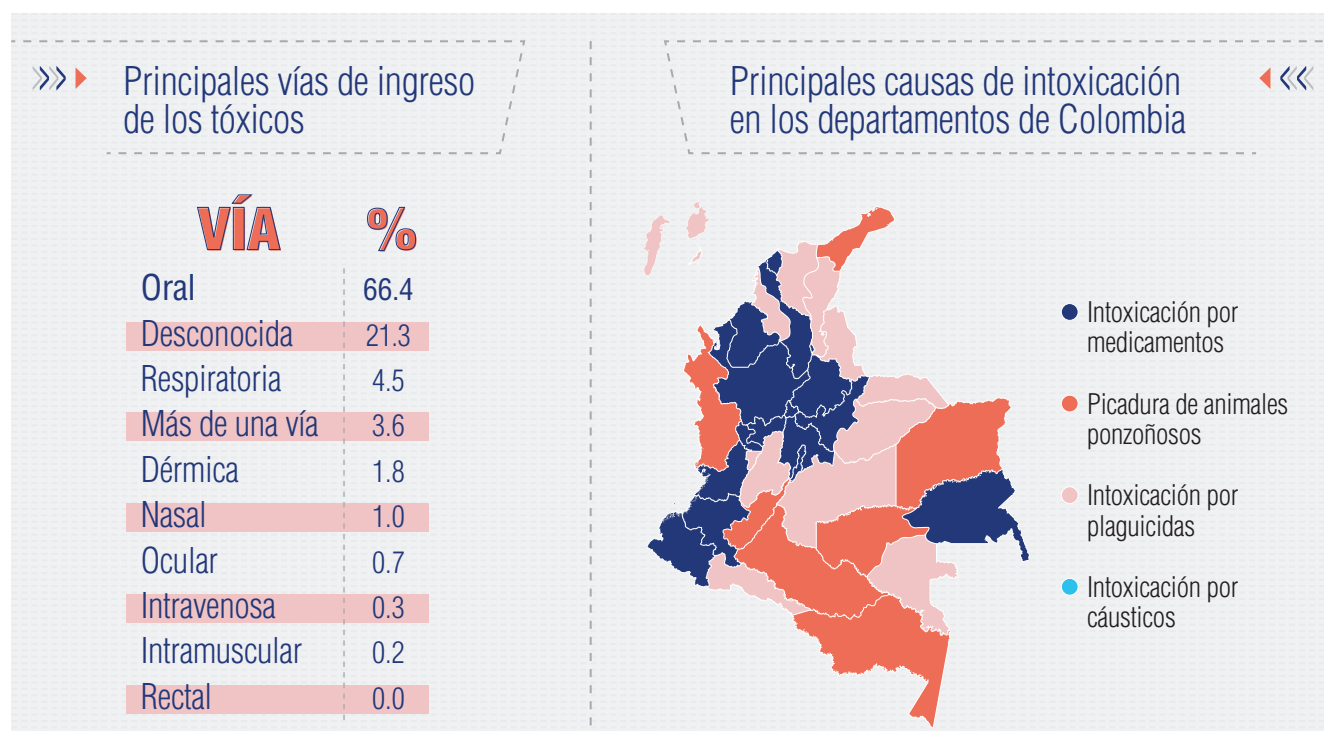
Para el año 2018 a través de la línea se registraron 1.013 casos relacionados con intoxicación por medicamentos en Antioquia, lo que representa un aumento significativo con respecto al 2017,

período en el cual se registraron 684 casos.

La principal causa de esta problemática tiene que ver con el intento de suicidio, seguida de las causas accidentales, como

la automedicación. De acuerdo con los datos proporcionados por CIEMTO, la población más afectada por esta situación son los adolescentes y adultos jóvenes en edad reproductiva, entre 10 y 30 años.

**Figura 1.** Descripción de las vías de ingreso y causas de intoxicación en Colombia.



Para contrarrestar un poco esta problemática es muy importante que “las farmacias exijan la receta médica a los usuarios, ya que algunas personas pueden utilizar los medicamentos en sobredosis para atentar contra su vida y otros pueden presentar contraindicaciones frente a ciertos fármacos y al consumirlos generar reacciones importantes desde el punto de vista orgánico”, indicó Sara Lastra, toxicóloga del CIEMTO.

Las intoxicaciones por sustancias químicas, entre las que se encuentran los medicamentos, aumentan significativamente la discapacidad en pacientes jóvenes con vida laboral activa, lo que conlleva a pérdidas productivas para el país y a su vez menoscaba la funcionalidad social de las potenciales víctimas.

De acuerdo con el Instituto Nacional de Salud este tipo de intoxicaciones son responsables de 1.2 millones de muertes a nivel mundial y representan el 1,7% de carga global de la enfermedad, es decir los años perdidos por discapacidad. Por lo anterior esta situación es de interés en materia de salud pública, ya que conlleva altos riesgos para los individuos.

Algunas de las estrategias recomendadas por la experta para evitar este tipo de intoxicaciones tienen que ver con realizar actividades de sensibilización y prevención con la comunidad para fomentar la conciencia social en cuanto a los riesgos de la automedicación, ejercer un mayor control por parte

de los entes regulatorios en cuanto a la venta de medicamentos sin receta médica, mantener los medicamentos en su envase original, no retirar el rótulo de indicaciones que traen los frascos, mantenerlos en un lugar seguro, lejos del alcance de los niños, verificar que los medicamentos tengan tapa de seguridad y que estén bajo llave al cuidado de un adulto responsable.

Según las indicaciones de Sara Lastra, es importante tener en cuenta que todas las intoxicaciones medicamentosas deben manejarse en un ambiente hospitalario, los centros toxicológicos ayudan mucho a la comunidad en general porque pueden brindar orientaciones de qué hacer mientras el paciente puede tener acceso a un centro especializado.

**Figura 2.** Instalaciones físicas de CIEMTO.




La Línea CIEMTO 300 3038000, ha operado gracias al compromiso de los integrantes de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, y se conserva como un programa de extensión solidaria de alto impacto. En esta línea se ofrece al personal médico o la comunidad, asesoría sobre el manejo que deben brindarle a diversos tipos de intoxicaciones.

Esta línea ha operado de manera ininterrumpida desde el año 2014 y recientemente alcanzó las 10.000 llamadas atendidas. Antioquia es el

departamento que registra el más alto número de llamadas en estos casi 5 años, con 6.805 casos asesorados, sin embargo la línea atiende llamadas provenientes de todos los departamentos del país.

El Centro cuenta con el apoyo de importantes científicos de universidades extranjeras y se encarga además de desarrollar investigaciones que buscan contribuir al estudio de la farmacología y la toxicología, con el fin de beneficiar al personal de la salud, pacientes y finalmente, comunidad en general.



Red de Centros de  
Información de Medicamentos de  
Latinoamérica y el Caribe

DURG La OPS/OMS

ÚLTIMO BOLETÍN RED CIMLAC INFORMA

ÚLTIMO BOLETÍN TRES REDES

CONTACTENOS

**MENÚ PRINCIPAL**

- Inicio
- Noticias de Interés
- Alertas Sanitarias
- Evaluaciones de Eficacia y Seguridad
- Contactenos
- Boletines
- Red CIMLAC INFORMA

**ACERCA DE LA RED**

- Misión
- Objetivos
- Propósitos
- Grupo Coordinador
- Directorio
- Acta de Constitución
- Folleto de Difusión

**VINCULOS DE INTERÉS**

- Ver Vinculos de Interés

**Tofacitinib y riesgo de infecciones graves**

En pacientes con artritis reumatoide, el riesgo de herpes zoster fue mayor con tofacitinib que con los fármacos biológicos modificadores de la enfermedad. Por otra parte, las interacciones por infección grave fueron menores con tofacitinib que con infliximab, similares a las de adalimumab y certolizumab, y mayores que con etanercept. *The Lancet Rheumatology*, 13 de enero de 2020.

[Leer más...](#)

**Boletín de Información sobre Medicamentos (boletín 3 redes) - Diciembre 2019- Año V, No 5**

Diciembre 2019- Año V, No 5

La información independiente sobre medicamentos es muy importante en diferentes ámbitos ya sean estos académicos, clínicos o regulatorios. La tarea de informar tiene muchos retos. Este boletín pretende acercar información relevante relacionada con el uso de los medicamentos en diferentes contextos con el interés de contribuir a mejorar el uso de los medicamentos.

Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y El Caribe (Red CIMLAC) Red de Comités de Farmacoterapéutica de Latinoamérica y Caribe (Red CFT-LAC) Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia (Red PFFV)

[Leer más...](#)

**Alertas de seguridad: implante de etonogestrel / flingolmod**

Etonogestrel: tos y hemoptisis; hematoma / Fingolimod: anemia hemolítica autoinmune. emc, 16 de enero de 2020

[Leer más...](#)

**Precautaciones en el uso Saxagliptina en pacientes diabéticos con enfermedad cardiaca o renal preexistente**

Escrito por Red Cimlac

Jueves, 16 de Enero de 2020 15:12

Se ha dado a conocer evidencia que asocia a saxagliptina, fármaco para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, con una posible aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca, en particular en pacientes que ya poseen alguna enfermedad cardiaca o renal preexistente. La información procede del ensayo SAVOR y motivó la decisión de actualizar las contraindicaciones y advertencias en los folletos de información de los productos Onglyza y Kombiglyze. ISPCH, 02 de diciembre de 2019.

Para más informaciones: <http://www.ispch.cl/comunicado/29491>

Actualizado (Jueves, 16 de Enero de 2020 15:16)

**Olanzapina puede causar una reacción grave en la piel - recomendaciones para pacientes y profesionales sanitarios**

Alertas sanitarias

Escrito por Red Cimlac

Jueves, 16 de Enero de 2020 14:48

El antipsicótico olanzapina puede causar una reacción cutánea poco común, pero de grave, que puede avanzar y afectar otras partes del cuerpo. El Instituto de Salud Pública solicitó la incorporación de esta afección conocida como síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), en los folletos de información de todos los productos que contienen este fármaco. ISPCH, 03 de diciembre de 2019.

Para más informaciones: <http://www.ispch.cl/comunicado/29492>

**Butilbromuro de Hioscina inyectable: riesgo de efectos adversos serios en pacientes con enfermedad cardiaca subyacente**

Alertas sanitarias

Escrito por Red Cimlac

Jueves, 16 de Enero de 2020 14:11

Agencias internacionales han informado sobre casos de muerte en pacientes por causas cardiacas, después que recibieron butilbromuro de hioscina por vía parenteral. En pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca, eventuales efectos adversos como: taquicardia, hipotensión y anafilaxis, pueden ser mas serios, por lo que debe hacerse seguimiento a estos pacientes, y asegurarse que el equipo de reanimación, y el personal capacitado en cómo utilizar este equipo, estén fácilmente disponibles. ISPCH, 03 de enero de 2020.

Para más informaciones: <http://www.ispch.cl/comunicado/29494>

Actualizado (Jueves, 16 de Enero de 2020 14:21)

**Información independiente cambiando el juego: OMS retira sus directrices sobre opioides después de aceptar que la industria ha tenido influencia**

Noticias

Escrito por Red Cimlac

Jueves, 16 de Enero de 2020 13:49

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha retirado formalmente sus dos pautas principales relacionadas con el uso de opioides en el control del dolor, siguiendo su propio análisis que dio credibilidad a las quejas externas de que el proceso de elaboración había sido influenciado indebidamente por los fabricantes de opioides. La OMS también reconoció que la necesidad de acceso al alivio del dolor debe ser equilibrado con preocupaciones por daños uso indebido de medicamentos prescrito para el manejo del dolor, incluyendo opioides. Evidencia científica indica que existen riesgos asociados con el uso de estos medicamentos, como el desarrollo de la adicción y la muerte accidental. Incluso cuando prescrito de acuerdo con pautas clínicas y necesidades del paciente, y como se indica, ciertos factores pueden aumentar estos riesgos.

Las pautas bajo revisión son:

- \* Directrices de la OMS sobre farmacología tratamiento del dolor persistente en niños con enfermedades médicas;
- \* Directrices de la OMS para la farmacología y manejo radioterapéutico del dolor por cáncer en adultos y adolescentes.

Boletín de la Organización Mundial de la Salud, enero de 2020.

Para más informaciones: <https://www.who.int/bulletin/volumes/98/1/en/>

Actualizado (Jueves, 16 de Enero de 2020 14:22)

**Más artículos...**


- [Precios justos para los medicamentos](#)
- [Alertas de seguridad: pregabalina](#)
- [Alertas de seguridad: ipilimumab / testosterona](#)
- [Dormiperidona para náuseas y vómitos: falta de eficacia en niños; recordatorio de contraindicaciones en adultos y adolescentes](#)
- [Alertas de seguridad: lanreotida / timolol](#)
- [Video "Medicamentos de alto costo" Seminario en línea Red CIMLAC. Claudia Vargas y Francisco Rossi](#)

<< Inicio >> Prev 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Próximo >> Fin >>

Página 1 de 326

**ULTIMAS NOTICIAS**

- Alertas Sanitarias Latinoamericanas
- Consulta del mes
- Noticias farmacéuticas
- Eventos de interés en la red
- Boletín de la RedCIMLAC


Feed Entries
Developed by OPEKron. Valid XHTML and CSS.

redcimlac.org

## Código Legal Creative Commons

---

### Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional

Las traducciones oficiales de esta licencia están disponibles [en otros idiomas](#) .

Creative Commons Corporation ("Creative Commons") no es una firma de abogados y no brinda servicios legales ni asesoramiento legal. La distribución de licencias públicas Creative Commons no crea una relación abogado-cliente ni otra relación. Creative Commons pone a disposición sus licencias e información relacionada "tal cual". Creative Commons no ofrece garantías con respecto a sus licencias, cualquier material licenciado bajo sus términos y condiciones, o cualquier información relacionada. Creative Commons se exime de toda responsabilidad por los daños resultantes de su uso en la mayor medida posible.

#### **Uso de licencias públicas de Creative Commons**

Las licencias públicas de Creative Commons brindan un conjunto estándar de términos y condiciones que los creadores y otros titulares de derechos pueden usar para compartir obras originales de autoría y otro material sujeto a derechos de autor y otros derechos especificados en la licencia pública a continuación. Las siguientes consideraciones son solo para fines informativos, no son exhaustivas y no forman parte de nuestras licencias.

**Consideraciones para los otorgantes de licencias:** Nuestras licencias públicas están destinadas a aquellas personas autorizadas para dar permiso al público para usar el material en formas restringidas por los derechos de autor y ciertos otros derechos. Nuestras licencias son irrevocables. Los licenciantes deben leer y comprender los términos y condiciones de la licencia que elijan antes de aplicarla. Los licenciantes también deben asegurar todos los derechos necesarios antes de aplicar nuestras licencias para que el público pueda reutilizar el material como se espera. Los licenciantes deben marcar claramente cualquier material que no esté sujeto a la licencia. Esto incluye otro material con licencia CC o material utilizado bajo una excepción o limitación a los derechos de autor.

**Consideraciones para el público:** al usar una de nuestras licencias públicas, el licenciante otorga al público permiso para usar el material con licencia bajo los términos y condiciones especificados. Si el permiso del licenciante no es necesario por algún motivo, por ejemplo, debido a cualquier excepción o limitación aplicable a los derechos de autor, ese uso no está regulado por la licencia. Nuestras licencias otorgan solo permisos bajo derechos de autor y ciertos otros derechos que un licenciante tiene autoridad para otorgar. El uso del material con licencia aún puede estar restringido por otras razones, incluso porque otros tienen derechos de autor u otros derechos sobre el material. Un licenciante puede

hacer solicitudes especiales, como pedir que se marquen o describan todos los cambios. Aunque nuestras licencias no lo exigen, se le anima a respetar esas solicitudes cuando sea razonable.

## **Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Licencia Pública Internacional**

Al ejercer los Derechos de licencia (definidos a continuación), acepta estar sujeto a los términos y condiciones de esta Licencia pública internacional Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 ("Licencia pública"). En la medida en que esta Licencia pública pueda interpretarse como un contrato, se le otorgan los Derechos de licencia en consideración de Su aceptación de estos términos y condiciones, y el Licenciante le otorga dichos derechos en consideración de los beneficios que el Licenciante recibe al poner a disposición el Material con licencia. bajo estos términos y condiciones.

### **Sección 1 - Definiciones.**

- a. **Material adaptado** significa material sujeto a derechos de autor y derechos similares que se deriva o se basa en el material con licencia y en el que el material con licencia se traduce, altera, organiza, transforma o modifica de otra manera de una manera que requiere permiso en virtud de los derechos de autor y derechos similares. por el Licenciante. Para los fines de esta Licencia Pública, cuando el Material Licenciado es una obra musical, una interpretación o una grabación de sonido, el Material Adaptado siempre se produce cuando el Material Licenciado se sincroniza en una relación de tiempo con una imagen en movimiento.
- b. **Licencia de Adaptador** significa la licencia que Usted aplica a Sus Derechos de Autor y Derechos Similares en Sus contribuciones al Material Adaptado de acuerdo con los términos y condiciones de esta Licencia Pública.
- c. **Licencia compatible BY-NC-SA** significa una licencia enumerada en [creativecommons.org/compatiblelicenses](https://creativecommons.org/compatiblelicenses) , aprobada por Creative Commons como esencialmente el equivalente de esta Licencia pública.
- d. **Derechos de autor y derechos similares** significa derechos de autor y/o derechos similares estrechamente relacionados con los derechos de autor, incluidos, entre otros, derechos de ejecución, transmisión, grabación de sonido y derechos de base de datos Sui Generis, sin importar cómo se etiquetan o categorizan los derechos. A los efectos de esta Licencia Pública, los derechos especificados en la Sección [2\(b\)\(1\)-\(2\)](#) no son Derechos de Autor y Derechos Similares.
- e. **Medidas tecnológicas efectivas** significa aquellas medidas que, en ausencia de la autoridad adecuada, no pueden eludirse conforme a las leyes que cumplen las obligaciones en virtud del artículo 11 del Tratado de la OMPI sobre derechos de autor adoptado el 20 de diciembre de 1996 y/o acuerdos internacionales similares.
- f. **Excepciones y limitaciones** significa uso justo, trato justo y/o cualquier otra excepción o limitación a los derechos de autor y derechos similares que se aplican a su uso del Material con licencia.
- g. **Elementos de la licencia** significa los atributos de la licencia enumerados en el nombre de una licencia pública de Creative Commons. Los Elementos de Licencia de esta Licencia Pública son Atribución, No Comercial y Compartir Igual.

- h. **Material Licenciado** significa la obra artística o literaria, la base de datos u otro material al que el Licenciante aplicó esta Licencia Pública.
- i. **Derechos con licencia** significa los derechos que se le otorgan sujetos a los términos y condiciones de esta Licencia pública, que se limitan a todos los Derechos de autor y derechos similares que se aplican a Su uso del Material con licencia y que el Licenciante tiene autoridad para otorgar la licencia.
- j. **Licenciante** significa la(s) persona(s) o entidad(es) que otorga(n) los derechos bajo esta Licencia Pública.
- k. **No comercial** significa que no está destinado o dirigido principalmente a una ventaja comercial o compensación monetaria. A los fines de esta Licencia pública, el intercambio del Material con licencia por otro material sujeto a derechos de autor y derechos similares mediante el uso compartido de archivos digitales o medios similares no es comercial, siempre que no haya pago de compensación monetaria en relación con el intercambio.
- l. **Compartir** significa proporcionar material al público por cualquier medio o proceso que requiera permiso bajo los Derechos Licenciados, como reproducción, exhibición pública, ejecución pública, distribución, difusión, comunicación o importación, y poner material a disposición del público, incluso en formas en que los miembros del público pueden acceder al material desde un lugar y en un momento elegido individualmente por ellos.
- m. **Derechos sui generis sobre bases de datos** significa derechos distintos de los derechos de autor derivados de la Directiva 96/9/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de marzo de 1996, sobre la protección jurídica de las bases de datos, modificada y/o sucedida, así como otros derechos esencialmente equivalentes. en cualquier lugar del mundo.
- n. **Usted** se refiere al individuo o entidad que ejerce los Derechos Licenciados bajo esta Licencia Pública. **Tu** tiene un significado correspondiente.

## Sección 2 - Alcance.

### a. **Concesión de licencia** .

1. Sujeto a los términos y condiciones de esta Licencia Pública, el Licenciante le otorga una licencia mundial, libre de regalías, no sublicenciable, no exclusiva e irrevocable para ejercer los Derechos Licenciados en el Material Licenciado para:
  - A. reproducir y compartir el material con licencia, en su totalidad o en parte, solo con fines no comerciales; y
  - B. producir, reproducir y compartir material adaptado únicamente con fines no comerciales.
2. Excepciones y limitaciones . Para evitar dudas, cuando se apliquen Excepciones y Limitaciones a Su uso, esta Licencia Pública no se aplica y Usted no necesita cumplir con sus términos y condiciones.
3. Término \_ El término de esta Licencia Pública se especifica en la Sección [6\(a\)](#) .
4. Medios y formatos; modificaciones técnicas permitidas . El Licenciante lo autoriza a ejercer los Derechos Licenciados en todos los medios y formatos, ya sean conocidos ahora o creados en el futuro, y a realizar las modificaciones técnicas necesarias para hacerlo. El Licenciante renuncia y/o acepta no hacer valer ningún derecho o autoridad para prohibirle realizar las modificaciones técnicas necesarias para ejercer los Derechos Licenciados, incluidas las modificaciones técnicas

necesarias para eludir las Medidas Tecnológicas Efectivas. A los efectos de esta Licencia Pública, la simple realización de modificaciones autorizadas por esta Sección 2(a)(4) nunca produce Material Adaptado.

5. Destinatarios aguas abajo .

A. Oferta del licenciante: material con licencia . Cada destinatario del Material Licenciado recibe automáticamente una oferta del Licenciante para ejercer los Derechos Licenciados bajo los términos y condiciones de esta Licencia Pública.

B. Oferta adicional del Licenciante – Material Adaptado . Todos los destinatarios de su Material Adaptado reciben automáticamente una oferta del Licenciante para ejercer los Derechos Licenciados en el Material Adaptado bajo las condiciones de la Licencia del Adaptador que Usted aplica.

C. Sin restricciones aguas abajo . Usted no puede ofrecer ni imponer términos o condiciones adicionales o diferentes, ni aplicar Medidas tecnológicas efectivas al Material con licencia si hacerlo restringe el ejercicio de los Derechos con licencia por parte de cualquier destinatario del Material con licencia.

6. Sin respaldo Nada en esta Licencia Pública constituye o puede interpretarse como un permiso para afirmar o implicar que Usted es, o que Su uso del Material Licenciado está conectado con, o patrocinado, respaldado o otorgado estatus oficial por el Licenciante u otros designados para recibir atribución según lo dispuesto en la Sección 3(a)(1)(A)(i) .

b. **Otros derechos** .

1. Los derechos morales, como el derecho a la integridad, no se otorgan bajo esta Licencia Pública, ni tampoco los derechos de publicidad, privacidad y/u otros derechos de personalidad similares; sin embargo, en la medida de lo posible, el Licenciante renuncia y/o acepta no hacer valer ninguno de esos derechos que posee el Licenciante en la medida limitada necesaria para permitirle ejercer los Derechos Licenciados, pero no de otra manera.

2. Los derechos de patente y marca comercial no están sujetos a esta Licencia pública.

3. En la medida de lo posible, el Licenciante renuncia a cualquier derecho a cobrarle regalías por el ejercicio de los Derechos Licenciados, ya sea directamente o a través de una sociedad de gestión en virtud de cualquier régimen de licencia obligatorio, obligatorio o obligatorio. En todos los demás casos, el Licenciante se reserva expresamente cualquier derecho a cobrar dichas regalías, incluso cuando el Material Licenciado se utilice para fines distintos a los No Comerciales.

### Sección 3 – Condiciones de la Licencia.

Su ejercicio de los Derechos Licenciados está expresamente sujeto a las siguientes condiciones.

a. **atribución** \_

1. Si comparte el material con licencia (incluso en forma modificada), debe:



A. conserve lo siguiente si lo proporciona el Licenciante con el Material Licenciado:

- i. identificación de los creadores del Material Licenciado y cualquier otra persona designada para recibir la atribución, de cualquier manera razonable solicitada por el Licenciante (incluso por seudónimo si se designa);
- ii. un aviso de derechos de autor;
- iii. un aviso que haga referencia a esta Licencia Pública;
- iv. un aviso que se refiere a la renuncia de garantías;
- v. un URI o hipervínculo al Material Licenciado en la medida de lo razonablemente posible;

B. indicar si modificó el Material con licencia y conservar una indicación de cualquier modificación anterior; y

C. indicar que el Material Licenciado tiene licencia bajo esta Licencia Pública, e incluir el texto, o el URI o el hipervínculo a, esta Licencia Pública.

2. Puede cumplir las condiciones de la Sección 3(a)(1) de cualquier manera razonable según el medio, los medios y el contexto en el que comparte el Material con licencia. Por ejemplo, puede ser razonable satisfacer las condiciones al proporcionar un URI o un hipervínculo a un recurso que incluya la información requerida.
3. Si lo solicita el Licenciante, debe eliminar cualquier parte de la información requerida por la Sección 3(a)(1)(A) en la medida de lo razonablemente posible.

**b. CompartirIgual .**

Además de las condiciones de la Sección 3(a) , si comparte material adaptado que produce, también se aplican las siguientes condiciones.

1. La Licencia del Adaptador que solicita debe ser una licencia Creative Commons con los mismos Elementos de Licencia, esta versión o posterior, o una Licencia Compatible BY-NC-SA.
2. Debe incluir el texto, el URI o el hipervínculo a la Licencia del adaptador que solicita. Puede satisfacer esta condición de cualquier manera razonable según el medio, los medios y el contexto en el que comparte el material adaptado.
3. Usted no puede ofrecer ni imponer términos o condiciones adicionales o diferentes, ni aplicar ninguna Medida Tecnológica Efectiva al Material Adaptado que restrinja el ejercicio de los derechos otorgados bajo la Licencia del Adaptador que usted aplica.

## **Sección 4 - Derechos Sui Generis de la Base de Datos.**

Cuando los Derechos con licencia incluyen Derechos de base de datos Sui Generis que se aplican a Su uso del Material con licencia:

- a. para evitar dudas, la Sección 2(a)(1) le otorga el derecho de extraer, reutilizar, reproducir y Compartir todo o una parte sustancial del contenido de la base de datos solo para fines no comerciales;
- b. si incluye todo o una parte sustancial del contenido de la base de datos en una base de datos en la que tiene Derechos de base de datos Sui Generis, entonces la base de datos en la que tiene Derechos de base de datos Sui Generis (pero no su contenido individual) es Material adaptado, incluso para fines de Sección 3(b) ; y

- c. Debe cumplir con las condiciones de la Sección 3(a) si comparte todo o una parte sustancial del contenido de la base de datos.

Para evitar dudas, esta Sección 4 complementa y no reemplaza Sus obligaciones bajo esta Licencia Pública donde los Derechos Licenciados incluyen otros Derechos de Autor y Derechos Similares.

#### **Sección 5 – Renuncia de Garantías y Limitación de Responsabilidad.**

- a. **A menos que el Licenciante acuerde lo contrario por separado, en la medida de lo posible, el Licenciante ofrece el Material con licencia tal como está y disponible, y no hace representaciones ni garantías de ningún tipo con respecto al Material con licencia, ya sea expresa, implícita, estatutaria u otra. . Esto incluye, sin limitación, garantías de título, comerciabilidad, idoneidad para un propósito particular, no infracción, ausencia de defectos latentes o de otro tipo, precisión, o la presencia o ausencia de errores, sean o no conocidos o detectables. Cuando las exenciones de responsabilidad de las garantías no estén permitidas en su totalidad o en parte, es posible que esta exención de responsabilidad no se aplique a usted.**
- b. **En la medida de lo posible, en ningún caso el Licenciante será responsable ante Usted por cualquier teoría legal (incluida, entre otras, la negligencia) o de otro modo por cualquier pérdida, costo directo, especial, indirecto, incidental, consecuente, punitivo, ejemplar u otro , gastos o daños que surjan de esta Licencia Pública o del uso del Material Licenciado, incluso si el Licenciante ha sido advertido de la posibilidad de tales pérdidas, costos, gastos o daños. Cuando no se permita una limitación de responsabilidad en su totalidad o en parte, es posible que esta limitación no se aplique a usted.**
- c. La renuncia de garantías y la limitación de responsabilidad proporcionada anteriormente se interpretará de manera que, en la medida de lo posible, se aproxime lo más posible a una renuncia absoluta y renuncia a toda responsabilidad.

#### **Sección 6 – Plazo y Terminación.**

- a. Esta Licencia Pública se aplica durante el término de los Derechos de Autor y Derechos Similares licenciados aquí. Sin embargo, si no cumple con esta Licencia pública, Sus derechos bajo esta Licencia pública terminarán automáticamente.
- b. Cuando su derecho a utilizar el Material con licencia haya terminado en virtud de la Sección 6(a) , se restablece:
1. automáticamente a partir de la fecha en que se solucione la infracción, siempre que se solucione dentro de los 30 días posteriores a su descubrimiento de la infracción; o
  2. previa reposición expresa por parte del Licenciante.
- Para evitar dudas, esta Sección 6(b) no afecta ningún derecho que el Licenciante pueda tener para buscar remedios por Sus violaciones de esta Licencia Pública.
- c. Para evitar dudas, el Licenciante también puede ofrecer el Material con licencia bajo términos o condiciones separados o dejar de distribuir el Material con licencia en cualquier momento; sin

embargo, hacerlo no rescindirá esta Licencia Pública.

d. Las Secciones 1 , 5 , 6 , 7 y 8 sobreviven a la terminación de esta Licencia Pública.

### Sección 7 – Otros Términos y Condiciones.

- a. El Licenciante no estará obligado por ningún término o condición adicional o diferente comunicado por Usted a menos que se acuerde expresamente.
- b. Cualquier arreglo, entendimiento o acuerdo con respecto al Material Licenciado que no se establezca en este documento es independiente de los términos y condiciones de esta Licencia Pública.

### Sección 8 – Interpretación.

- a. Para evitar dudas, esta Licencia pública no reduce, limita, restringe ni impone condiciones sobre ningún uso del Material con licencia que podría hacerse legalmente sin el permiso de esta Licencia pública, y no se interpretará como tal.
- b. En la medida de lo posible, si alguna disposición de esta Licencia Pública se considera inaplicable, se reformará automáticamente en la medida mínima necesaria para hacerla exigible. Si la disposición no puede ser reformada, se separará de esta Licencia Pública sin afectar la exigibilidad de los términos y condiciones restantes.
- c. No se renunciará a ningún término o condición de esta Licencia Pública y no se permitirá el incumplimiento a menos que el Licenciante lo acepte expresamente.
- d. Nada en esta Licencia Pública constituye o puede interpretarse como una limitación o renuncia a los privilegios e inmunidades que se aplican al Licenciante o a Usted, incluidos los procesos legales de cualquier jurisdicción o autoridad.

Creative Commons no es parte de sus licencias públicas. No obstante, Creative Commons puede optar por aplicar una de sus licencias públicas al material que publica y, en esos casos, será considerado el "Licenciante". El texto de las licencias públicas Creative Commons está dedicado al dominio público bajo la [Dedicación de Dominio Público CC0](#) . Excepto con el propósito limitado de indicar que el material se comparte bajo una licencia pública de Creative Commons o según lo permitan las políticas de Creative Commons publicadas en [creativecommons.org/policies](https://creativecommons.org/policies), Creative Commons no autoriza el uso de la marca comercial "Creative Commons" o cualquier otra marca comercial o logotipo de Creative Commons sin su consentimiento previo por escrito, lo que incluye, entre otros, en relación con cualquier modificación no autorizada de cualquiera de sus licencias públicas o cualquier otro acuerdo, entendimientos o acuerdos relacionados con el uso de material con licencia. Para evitar dudas, este párrafo no forma parte de las licencias públicas.

Se puede contactar a Creative Commons en [creativecommons.org](https://creativecommons.org) .

Idiomas adicionales disponibles: العربية , čeština , Dansk , Deutsch , Ελληνικά , Español , euskara , suomeksi , français , Frysk , hrvatski , Bahasa Indonesia , italiano , 日本語 , 한국어 , Lietuvių , latviski , te reo Māori , Nederlands , norsk , polski , portugués , română , русский , Slovenščina , svenska ,

[Türkçe](#) , [українська](#) , [中文](#), [華語](#). Lea las [preguntas frecuentes](#) para obtener más información sobre las traducciones oficiales.