

CENTRO DE

INFORMACION DE

DROGAS Y DE

Boletín

INTOXICACIONES



Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña * Facultad de Ciencias de la Salud * Escuela de Farmacia * Sto. Dgo., R. D.

ABRIL – JUNIO, 1981
VOLUMEN 6 No. 2

Dra. Socorro Perrotta Vda. Vásquez
Coordinadora-Directora del CIDI.

LA DOCUMENTACION EN CIENCIAS FARMACEUTICAS

Por: Dr. Próspero J. Mella Chavier
Director de la Biblioteca de la UNPHU
continuación del número anterior....

Otro instrumento también utilísimo lo constituye las *revistas de índices*, en las que se asientan los artículos aparecidos en revistas debidamente seleccionados y de acuerdo a una periodicidad que generalmente es mensual y que luego se acostumbra acumular en volúmenes anuales o por un período mayor de años. Ejemplos de estas revistas de índices en el campo de la farmacia son: *Index of new products* que se comenzó a publicar en 1949 por Pharmaceutical Society of Great Britain, y también *Pharmindex* publicado desde 1958 por Skyline Publishers en forma mensual y anual.

Merece, igualmente, señalar publicaciones, como el *Current contents*, que están destinadas a reproducir las tablas de contenido o índices de las publicaciones periódicas. *Current Contents* es editado por el Institute of Scientific Information (ISI) de Philadelphia en forma semanal ofreciendo reproducciones de revistas especializadas en los diversos campos del saber,

incluyendo por supuesto, las ciencias médicas.

Otra modalidad usada para proporcionar información científica está constituida por las *revistas de resúmenes* o *abstracts*. Por medio de estos instrumentos, el estudioso se mantiene informado de cualquier materia gracias a que estas revistas se dedican a publicar los artículos originales en forma de resúmenes. De esta forma se analizan en no más de doscientas palabras los contenidos de artículos generalmente publicados con mayor número de páginas. Un ejemplo bien conocido de este tipo de publicaciones está dado por el *Chemical Abstracts* que es un sistema de información química que recoge y resume las novedades científicas y técnicas que se publican en los campos relacionados con la química. Incluye información procedente de unas 14,000 revistas y otras publicaciones como libros, tesis doctorales, informes técnicos, conferencias producidos en unos 150

países. En los últimos tiempos *Chemical Abstracts* se prepara por procedimientos automatizados, lo que permite que sus informaciones lleguen en forma más actualizada al usuario.

La instalación de máquinas fotostáticas, de microfilmación y de lectores de microfilm constituyen otras formas de adquisición y distribución de los materiales informativos que cuenta cada vez con más aceptación general. Pero lo que verdaderamente está revolucionando los procedimientos para el tratamiento de la información en todas sus formas es el empleo de las computadoras, las cuales han permitido aumentar considerablemente la capacidad de almacenamiento, tratamiento y

INDICE	
La Documentación en Ciencias Farmacéuticas	1-2
Vigilancia Farmacológica	2-3
Necesidad y consideraciones de la Teratogénesis Experimental con sustancias químicas	3-4
Nota de Interés	4

El presente boletín se prepara con fines informativos, exclusivamente para los profesionales de las Ciencias de la Salud y de las Instituciones y Organizaciones afines que lo soliciten

transferencia de los datos y procesos de la comunicación científica y tecnológica en forma rápida y confiable. Frente a las demandas crecientes de información competente y actualizada, las redes de comunicación que han hecho posible el uso de las máquinas computadoras, constituyen hoy por hoy, la mejor respuesta que en los países de tecnología avanzada se está dando a todos los problemas relacionados con el manejo y la distribución de la documentación científica.

Consideramos de gran utilidad, apuntar los valiosos servicios que viene prestando la Biblioteca Regional de Medicina y Ciencias de la Salud establecida en Sao Paulo, Brasil por la Organización Panamericana de la Salud. BIREME fue establecida hace unos diez años, y desde entonces, está asegurando y promoviendo el desarrollo de la información biomédica en América Latina. Dado que esta biblioteca se puede considerar como el núcleo de una red de información biomédica a nivel latinoamericano, la misma constituye un recurso de extraordinario valor para cuantos trabajan dentro de las especialidades propias del amplio campo de las ciencias de la salud.

Ofrecemos a continuación una relación de obras de referencia que perteneciendo a las formas antes señaladas, deben ser conocidas y

utilizadas por los estudiosos e investigadores de las ciencias farmacéuticas.

En primer término nuestros especialistas farmacéuticos tienen a su disposición las fuentes documentales que se ocupan de la ciencia de la salud en general, y que por consiguiente, incluyen información de las ciencias farmacéuticas. Como el propósito no es ser exhaustivos en este caso, ofrecemos, como ejemplo, algunas de estas fuentes:

"Index Medicus" publicado mensualmente por la Biblioteca Nacional de Medicina de los E.E.U.U. desde el año 1960.

"Excerpta Medica"; *The international medical abstracting service Amsterdam, publicación mensual desde 1947.*

"International Abstracts of Biological Sciences" publicado mensualmente en Londres desde el año 1954.

"Medical Reference Works", 1679-1966, a selected bibliography, por John B. Blake y Charles Roos. Chicago: Medical Library Association, 1967, 343p. Está actualizada con dos suplementos que incluyen información hasta 1972.

"Guide to Russian reference books" por Karol Maichel. Stanford, California Hoover Institution, 1967. El Volumen 5to. contiene información de ciencias, tecnología y medicina.

"Sintesis Medica Mensual" Resumén de la bibliografía médica mundial de actualidad" Barcelona.

"Resúmenes de revistas medicas", Madrid.

BIBLIOGRAFIAS

Anti-depressant drug studies, 1955-1966. Bibliografía y resúmenes seleccionados; publicada por Aaron Smith y otros en el año 1969.

Bibliography of pharmaceutical reference literature. por Magda Pastor y Jenny Hopkings. Londres, 1968. 167p.

Drug Literature; a factual survey on "the nature and magnitude of drug literature"... publicado en Washinton, 1963, 171p. Contiene una lista de monografías acerca de farmacia y una lista mundial de revistas farmacéuticas.

RESUMENES E INDICES

"International Pharmaceutical Abstracts". 1964, por la American Society of Hospital Pharmacists. Quincenal. Cubre información internacional y distribuye semestral y anualmente un índice por autores y materias.

(continuará en el próximo número)

VIGILANCIA FARMACOLOGICA

Dr. Manuel Litter

Viene del Número Anterior

En los Estados Unidos de Norteamérica, existe obligación(18) de notificar al FDA las reacciones adversas de las drogas nuevas aprobadas para la comercialización, informes que son suministrados voluntariamente por los médicos que emplean los citados productos.

La colaboración de la *industria farmacéutica* con los Centros Nacionales de Vigilancia Farmacológica es importante siempre que se cumplan los siguientes principios(5): a) *respeto mutuo* y en ese sentido la autoridad sanitaria

debe reconocer su imagen en la industria respecto a colegas profesionalmente competentes, con los mismos objetivos; b) *confianza mutua*, de manera que la información aportada por una parte sea aceptada por la otra; c) *burocracia mínima*.

IV. REGISTRO DE LAS REACCIONES ADVERSAS

Una vez recogidos los datos correspondientes a la notificación de las reacciones adversas, el Centro de

Vigilancia Farmacológica debe efectuar su *registro*(28) en forma adecuada. Para ello, lo ideal es el empleo de *computadoras*(25) que registran los datos obtenidos, mediante fichas que reciben un número de código *standard*, siendo conveniente(29) de que exista una clave basada en la clasificación terapéutica de las drogas, otra referida a reacciones adversas, y desde luego a las drogas que deben considerarse por sus nombres genéricos y los registrados(35). Si no se dispone de computadoras se emplearán ficheros especiales(23).

Debe señalarse que para confeccionar las fichas de registro, han de corregirse en lo posible los errores 25 que pudieran haberse cometido cuando se recogieron los datos.

En nuestro país, en el Instituto Nacional de Farmacología y Bromatología existe el *Registro Nacional de Reacciones Adversas*(27) que servirá de base para la Organización del *Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica* a crearse en un futuro no lejano.

V. EVALUACION DE LAS REACCIONES ADVERSAS

Viene ahora la parte más importante de la farmacovigilancia, la evaluación(28) de los datos con el fin de establecer la relación de *causalidad* entre las drogas y las reacciones adversas que se han registrado(29).

Para establecer dicha causalidad, el juicio muchas veces es difícil(35) pues los síntomas y signos registrados pueden constituir una reacción adversa o no, ya que pueden deberse a la enfermedad que padece el paciente(13). Además, el enfermo puede recibir varias drogas a la vez, en general 5 a 6 en los internados en los hospitales de Estados Unidos(13), y en el transcurso de una internación pueden recibir más de 20(13), lo que hace aún más difícil el juicio.

Es así que se han propuesto cinco *relaciones de causalidad*(12): a) *definida*: reacción siguiente en un tiempo razonable

a la administración de la droga, que sigue un patrón de respuesta farmacológica conocido de la misma, se confirma por mejoría cuando se suprime el medicamento, reaparición de la reacción por administración repetida, y que no puede explicarse por el estado clínico del paciente; b) *probable*: reacción siguiente a la administración de la droga como en el caso anterior, que sigue un patrón de respuesta farmacológica conocido, se confirma por mejoría a la suspensión del medicamento, y que no puede explicarse por el estado clínico del paciente; c) *posible*: reacción siguiente a la administración de la droga, que sigue un patrón conocido de respuesta farmacológica, pero que podría ser explicada por el estado clínico del paciente y otros tratamientos; d) *condicional*: reacción siguiente a la administración del medicamento en un tiempo razonable, que no sigue un patrón farmacológico conocido de la droga; pero que no puede explicarse por el estado clínico del paciente; e) *dudosa*: toda reacción que no ofrece los criterios anteriores.

Está aceptado(13)(14) que las tareas de evaluación deben efectuarlas los *farmacólogos clínicos*, únicos capacitados para establecer las relaciones de causalidad arriba señaladas. Un farmacólogo clínico(14)(19)(32) es un *médico* que ha recibido una formación completa en farmacología experimental y clínica, estadística y medicina clínica,

con sólidas nociones de metodología que le permitan juzgar sobre los beneficios y riesgos de la administración de medicamentos al hombre. En la actualidad(14) existe una escasez mundial de farmacólogos clínicos, y desde luego en nuestro país, que debe obviarse con Cursos Universitarios posgrado de Médicos Farmacólogos que deben dictarse, siendo su necesidad perentoria(14).

Finalmente, efectuada la evaluación y determinada la relación de causalidad(29) entre las reacciones adversas y los medicamentos respectivos, es necesaria la *difusión*(29) de la información pertinente, desde luego a la autoridad sanitaria del país(30), de la que depende la Comisión y el Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica, a los médicos por medio de circulares y publicaciones médicas(29) y también a las empresas de los productos farmacéuticos implicadas.

VI. IMPORTANCIA DE LA VIGILANCIA FARMACOLOGICA

No es necesario insistir sobre la importancia de la farmacovigilancia dada la *frecuencia* y *gravedad* de las reacciones adversas a los medicamentos (20)(26)(29) que constituyen un grave problema sanitario, como lo ha establecido la Organización Mundial de la Salud (29), ya que puede implicar la muerte del paciente(15)(20)(26).

(continuará en el próximo número)

“NECESIDAD Y CONSIDERACIONES DE LA TERATOGENESIS EXPERIMENTAL CON SUSTANCIAS QUIMICAS”

Dr. Asdrúbal Lárez Alborno

Viene del número anterior

TERATOGENIA DEL AIRE DE CARACAS.

CUADRO Nº 9

EVALUACION DE MALFORMACIONES OSEAS.

ESTACION DE ESTUDIO.	Nº DE FETOS EXAMINADOS.	OSIFICACION DE CARTILAGOS INTERCOSTALES	P
CONTROL.	145	4.14%	—
Nº: 1	141	13.48%	< 0.01
Nº: 4	131	4.59%	> 0.05
Nº: 5	139	4.32%	> 0.05
Nº: 6	136	11.03%	< 0.01
Nº: 8	180	15.56%	< 0.01
Nº: 10	160	6.89%	< 0.05

TERATOGENIA DEL AIRE DE CARACAS.

CUADRO Nº 10

EVALUACION DE MALFORMACIONES OSEAS.

ESTACION DE ESTUDIO.	Nº DE FETOS EXAMINADOS.	DEFICIENCIA DE PUNTOS DE OSIFICACION DEL ESTERNON. (%)	P.
CONTROL.	145	8.97%	—
Nº: 1	141	9.93%	> 0.05
Nº: 4	131	12.98%	0.03
Nº: 5	139	10.08%	0.02
Nº: 6	136	8.83%	—
Nº: 8	180	16.67%	< 0.01
Nº: 10	160	9.38%	> 0.05

TERATOGENIA DEL AIRE DE CARACAS.

CUADRO Nº 11

EVALUACION DE MALFORMACIONES OSEAS.

ESTACION DE ESTUDIO.	Nº DE FETOS EXAMINADOS.	RETARDO EN OSIFICACION DE PARIETALES. VALOR EN %.	P.
CONTROL.	145	11.04%	—
Nº: 1	141	16.32%	0.01
Nº: 4	131	14.51%	> 0.05
Nº: 5	139	12.95%	> 0.05
Nº: 6	136	22.80%	< 0.01
Nº: 8	180	19.90%	< 0.01
Nº: 10	160	10.00%	—

Animales testigos:(12)

Para conseguir la igualdad de condiciones entre el grupo de animales de experimentación y el grupo testigo de cada ensayo, será necesario administrar a estos últimos, el vehículo de la sustancia de ensayo, así mismo serán sometidos al mismo tratamiento de observación, estudio y condiciones de cuidado que en los animales de experimentación; así, los resultados serán estadísticamente comparativos con el grupo problema y las conclusiones serán válidas, además el grupo testigo facilitará una apreciación de las malformaciones congénitas obtenidas en la experimentación, ya que los animales controles pueden presentar un cierto porcentaje de malformaciones congénitas espontáneas, que permitirá por comparación, obtener una evaluación exacta del problema y unas conclusiones lógicas y valederas, con un resultado inobjetable.

Evaluación de los resultados:(15) (16)

Los resultados deben ser evaluados, tomando en cuenta los datos de las madres gestantes y de los fetos, esta evaluación debe ser comparativa con los mismos datos de los animales que sirvieron de testigos, esos datos son los siguientes: para las madres gestantes peso diario durante el embarazo, medida de la ingesta de agua durante el embarazo, peso antes y después de la autopsia, peso de la comida durante el embarazo, número de implantaciones, reabsorciones y abortos. Para los fetos se deben evaluar el número de machos y hembras, el peso, el número de fetos vivos y muertos y las malformaciones macroscópicas, microscópicas y óseas. La evaluación debe hacerse estadísticamente, usando los test de significación tales como el test "T", el de distribución binomial de proporciones y porcentajes, u otros que permitan una apreciación exacta y objetiva del ensayo.

CONCLUSIONES:

Mientras no se conozcan más a fondo los procesos bioquímicos y fisiológicos fundamentales del desarrollo embrionario y fetal, seguirá

siendo difícil la interpretación de los resultados obtenidos en la experimentación sobre animales. Es innegable que el ensayo de animales, no da ninguna garantía de inocuidad absoluta, sino que a lo sumo, permite presumir que la acción de una sustancia sobre el embrión humano, será semejante a la observada en el laboratorio, en los embriones de otra especie(12), por esta razón, deberá establecerse una vigilancia del uso de las sustancias químicas en los primeros meses de gestación en el humano. Así mismo, deberán continuarse los ensayos y para obtener una idea o parámetro de advertencia, deberán ser sometidas las sustancias químicas con relación humana, al ensayo en por lo menos 3 especies animales diferentes(12).

BIBLIOGRAFIA

- (1) BURN J. H. Biological Standardization. Oxford University. Press London 1950.
- (2) CAHEN R.L. Evaluation of the Teratogenicity of Drug Clin. Pharm, and Therap, 5, 480-514, 1964.
- (3) CASARETT L. DOULL J. Toxicology. MacMillan Publishing. Co. Inc. N.Y., 1975.
- (4) DAWSON A. Note on Staining of Skeleton of cleared Specimens with Alizarin Red S. Stain technol., 123, 1926. Editorial Fluoride in fetal bones and teeth nuts Re. Oct., p.297, 1964.
- (5) EHMANN E. Teratogenic effects of Thalidomide. Lancet 1, 772, 1963.
- (6) FROHBERG H. Aufgaben und Möglichkeiten der Toxicologie in der Pharmazeutischen Industrie die Pharmazeutische Industrie, 32, No. 1, 1-11, 1970.
- (7) FROHBERG H. (E. Merck), Arzn M. Forsch 27 (1) 2a. 1977.
- (8) HALE F. The relation of maternal Vitamin A deficiency to microphthalmia in pig. Tex. J. Med. 33, 288, 1973.
- (9) KREMPEL F. Thalidomide and Congenital Abnormalities, Lancet 11, 836, 1962.
- (10) LENZ W. Thalidomide and Congenital Abnormalities. Lancet 2, 1332, 1962.
- (11) LOOMIS A. Essentials of Toxicology 192-197. Second Edition, Lea Febiger, Philadelphia 1974.
- (12) Organización Mundial de la Salud. Principios Aplicables a la Investigación Experimental de la acción Teratogena de los Medicamentos. Informe

técnico No. 364, 1967.

(13) REGGIANI G. Medical Problems Raised by the TCDD Contamination in Savese Italy. Arch. Toxicol. 40, 161, 1978.

(14) TRUHAUT R. Ecotoxicologie une Nouvelle branche de la Toxicologie. I Congreso Venezolano y Latinoamericano de Toxicología Analítica y Experimental. 1-4 octubre de 1978. Caracas.

(15) Von SCHILLING B. Fundamentos Experimentales de la Toxicología de la Reproducción. Conferencia dictada en el I Congreso Venezolano y Latinoamericano de Toxicología Analítica y Experimental. Caracas 1-4 octubre 1978.

(16) Von SCHILLING B. I Curso Venezolano de Toxicología en la Reproducción. Fac. de Farmacia de la U.C.V. Caracas 1976.

(17) WEIL C. Guidelines for Experiments to predict the degree of safety of a material for man. Toxicology and applied Pharmacology 21, 194, 1972.

(18) WILSON J. WARKANY J. Teratology. Principles and Techniques the University of Chicago Press 1965.

(19) WILLIAMSON A.P. RUSSELL J. REUYL H., Abnormalities in chick Embryos following Thalidomide and other insoluble compounds in the Amniotic Cavity. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 112, 1022, 1963.

NOTA DE INTERES

Ampliando la información preliminar respecto a las IV Jornadas Farmacéuticas que organiza la Escuela de Farmacia de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU) aparecida en el número anterior de este boletín (ver Vol.6 No. 1) nos place comunicarles que el programa científico incluye:

Curso de Actualización

Mesa Redonda

Conferencias Principales, sobre temas de interés especial.

Miniconferencias, por invitación (20 minutos de duración seguido de 20 minutos de discusión)

Comunicaciones libres (10 minutos de duración, seguidos de 5 minutos de discusión).

Están siendo planeadas exposiciones de material científico y de libros.

Costo de inscripción: RD\$25.00 (incluye recepción de clausura y eventos culturales).