



USO TERAPÉUTICO Y DISPONIBILIDAD EN ARGENTINA DE PROPILTIOURACILO

Elena María Vega, Daniela Fontana, Valeria María Lascano, María Rosa Mazzieri^a
Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional
de Córdoba. Córdoba, Argentina

Resumen:

Nuestro grupo de investigación trabaja desde hace algunos años en el tema de disponibilidad de medicamentos en Argentina. Estos, los medicamentos no disponibles (MND), podrían asimilarse parcialmente a los Medicamentos Huérfanos (MH) según los definen las políticas sanitarias de algunos países. El propiltiouracilo (PTU) es un MND en Argentina y otros países, cuya necesidad fue manifestada por pacientes y profesionales de la salud de diferentes instituciones sanitarias de la ciudad de Córdoba (Argentina).

Este resumen pretende brindar información sobre el uso del PTU en el tratamiento del hipertiroidismo y su disponibilidad en Argentina. Para ello se ha hecho una revisión de bases científicas y agencias regulatorias.

Palabras clave:

Medicamentos no disponibles, propiltiouracilo, hipertiroidismo

^a Autor a quien va dirigida la correspondencia: Prof. Dra María Rosa Mazzieri. Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Haya de la Torre esq. Medina Allende, CP: 5000. Ciudad Universitaria, Córdoba, Argentina. E-mail: mrmazzie@fcq.unc.edu.ar

Abreviaturas

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (Argentina).

ANVISA: Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Brasil)

FDA: Administración de Medicamentos y Alimentos (EEUU).

I-131: Yodo radioactivo

ISPCH: Instituto de Salud Pública de Chile (Chile)

CIME: Centro de Información de Medicamentos

MND: Medicamentos no disponibles

MSP: Ministerio de Salud Pública (Uruguay)

PO: Vía oral

PR: Vía rectal

PTU: Propiltiouracilo

T3: Tritodotironina

T4: Tiroxina

UNIMED: Unidad de Medicamentos y Tecnologías en Salud (Bolivia)

Introducción

Nuestro grupo de investigación viene trabajando desde hace algunos años en el tema de disponibilidad de medicamentos en Argentina. Estos fármacos, los medicamentos no disponibles (MND), podrían asimilarse parcialmente a los Medicamentos Huérfanos (MH) según los definen las políticas sanitarias en algunos países (1-4). De acuerdo a los estudios farmacoepidemiológicos realizados, existen varias situaciones que pueden originar que un medicamento no se encuentre

disponible (5,6). En el marco de la complejidad del tema, es de remarcar que no es fácil ni simple acceder a una información con evidencia científica, ya que la existente es, generalmente, imprecisa, incompleta, desactualizada, muy dinámica y no siempre confiable.

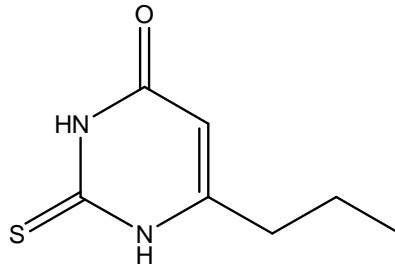
El propiltiouracilo (PTU) es uno de los medicamentos que se clasifica en la categoría de MND en nuestro país. Su necesidad fue manifestada por pacientes y profesionales de la salud de diferentes instituciones sanitarias públicas y privadas de la ciudad de Córdoba, en los diferentes estudios farmacoepidemiológicos realizados por nuestro grupo de investigación^b. Su falta de disponibilidad y necesidad de información farmacéutica y clínica, también fue evidenciada en las consultas recibidas en el Centro de Información de Medicamentos (CIME) de nuestra Facultad. Esta comunicación breve pretende brindar información sobre el uso del PTU en el tratamiento del hipertiroidismo y su disponibilidad en Argentina. Para ello se ha hecho una revisión exhaustiva de bases científicas aceptadas por el consenso internacional, además de agencias regulatorias.

Descripción

El PTU es un fármaco antitiroideo, derivado de la tiourea, que actúa bloqueando la producción de tiroxina (T4) y triiodotironina (T3), las principales hormonas que se sintetizan en la glándula tiroides (7).

Su nombre químico es: 2,3-dihidro-6-propil-2-tioxo-4(1H)-pirimidinona

^b Estudio de percepción de médicos, enfermeras, farmacéuticos (marzo-noviembre 2007); Reporte voluntario de casos precedido de ateneos (abril 2008-diciembre del 2009); Análisis de solicitudes de importación por la Vía del Uso Compasivo ANMAT (agosto 2007-octubre 2009). Resultados sin publicar.



Los agentes antitiroideos están indicados para varias patologías hipertiroideas, incluyendo el mantenimiento del estado eutiroideo en la enfermedad de Graves o en el bocio multinodular tóxico. El PTU debe reservarse para pacientes que no puedan tolerar *metimazol*^c y en quienes la terapia con yodo radioactivo (I-131) o la cirugía no son las adecuadas para el manejo del hipertiroidismo. El PTU fue aprobado por la FDA ya en 1947 (7) y su código ATC es H03BA02 (9)

Mecanismo de acción

El PTU interfiere directamente en el primer paso de biosíntesis de las hormonas tiroideas, en la glándula tiroides. Al actuar como sustrato de la peroxidasa tiroidea, inhibe la incorporación de yoduro a la tiroglobulina^d lo que disminuye de forma eficaz la síntesis de T3 y T4. Un mecanismo adicional, es la inhibición del acoplamiento de los residuos yodotirosilo para formar tiroglobulina. Finalmente, la tiroglobulina se agota y los niveles circulantes de hormonas tiroideas disminuyen.

A diferencia de *metimazol*, el PTU inhibe la conversión periférica de T4 en T3. Esta acción puede ser una ventaja en el tratamiento del hipertiroidismo grave. Sin embargo, no altera la concentración de T4 ni de T3 existentes en la circulación o en la glándula tiroides. Del mismo modo, no produce alteraciones en la administración exógena de hormonas tiroideas (8).

Farmacocinética

El PTU se absorbe rápidamente en el tubo digestivo y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 1 a 2 hs después de su administración oral. Se concentra en la tiroides y, dado que la duración de su acción depende más de su concentración en la glándula que de su semivida plasmática, la actividad antitiroidea se prolonga, de modo que pueden administrarse dosis diarias únicas. El PTU se une a las proteínas plasmáticas entre 75 - 80%. Su metabolismo es complejo debido a la concentración del fármaco en la tiroides. La biotransformación hepática ocurre mediante la glucuronidación. La vida media de eliminación es de 1 a 2 hs. El fármaco persiste en la glándula tiroides a pesar de su vida media plasmática corta. Sus metabolitos se excretan parcialmente por vía renal (35%), pero sólo el 10% o menos lo hace como fármaco inalterado (8). La semivida de eliminación puede verse aumentada si existen trastornos renales o hepáticos. Además, el PTU atraviesa la barrera placentaria y, también, se distribuye a la leche materna (7).

Indicaciones y dosis

Se utiliza como medicamento de segunda línea para tratar el hipertiroidismo en pacientes alérgicos o intolerantes al *metimazol*. También, se lo utiliza en pacientes hipertiroideas embarazadas (10,11)

Se lo considera de segunda línea en el tratamiento de la enfermedad de Graves (causada por una respuesta anormal del sistema inmunitario que lleva a la glándula tiroides a producir demasiadas hormonas tiroideas) (11).

c El *metimazol* es otro agente antitiroideo que difiere química y estructuralmente del PTU.
d Precursor de las hormonas tiroideas.

A continuación se presentan las indicaciones y dosis de PTU para utilizar en adultos y en pediatría (Tabla 1).

Tabla 1: Indicaciones y dosis para PTU.

Indicación	Dosis adultos	Dosis niños	Observaciones
<p>1) En hipertiroidismo debido a enfermedad de Graves o bocio multinodular tóxico.</p> <p>2) Para disminuir los síntomas de hipertiroidismo antes de una tiroidectomía o terapia con yodo radioactivo.</p>	<p><u>Vía oral:</u></p> <p>Inicialmente 300 mg/día en dosis divididas cada 8 hs.</p> <p>Se puede incrementar a 400 mg/día en pacientes con hipertiroidismo severo y/o bocio muy grande.</p> <p>En algunas situaciones se necesitan dosis iniciales de 600–900 mg/día.</p> <p>La dosis de mantenimiento oscila entre 100–150 mg/día, en dosis divididas cada 8 hs.</p>	<p><u>Vía oral:</u></p> <p><u>Niños ≥ 6 años:</u> se recomienda SÓLO cuando el paciente es alérgico o intolerante al <i>metimazol</i> y no hay otras opciones de tratamiento.</p> <p>Inicialmente, 50–150 mg/día PO en 3 dosis iguales, cada 8 horas. La dosis se debe ajustar en función de la respuesta clínica y los niveles de TSH y T4 libre.</p> <p>Daño hepático severo se reportó con dosis mayores o iguales a 300 mg/día.</p> <p><i>Neonatos:</i> La dosis recomendada es 5–10 mg/kg/día, en dosis divididas cada 8 horas.</p>	<p>Indicado sólo para utilizarse en pacientes que no toleran <i>metimazol</i> y para aquellos en los que la cirugía o la radioterapia con yodo no son opciones apropiadas de tratamiento. La terapia de ablación con yodo radioactivo o la cirugía son de elección en bocio nodular tóxico o un nódulo único funcionando autónómicamente. Estas condiciones no remiten espontáneamente.</p> <p>Los fármacos antitiroideos no son efectivos para el tratamiento del hipertiroidismo asociado a tiroiditis subaguda o linfocítica. Estas patologías se deben a la liberación, no a la sobreproducción de hormonas tiroides.</p>
<p>3) Tratamiento de tirotoxicosis</p>	<p><u>Vía oral o rectal:</u></p> <p>La dosis recomendada es de 200–400 mg cada 4 hs durante el primer día. Una vez que se logra el completo control de los síntomas, la dosis se disminuye gradualmente a la dosis usual de mantenimiento.</p>	<p><u>Vía oral o rectal:</u></p> <p>La dosis recomendada es de 200–400 mg cada 4 hs durante el primer día</p> <p>Una vez que se logra el completo control de los síntomas, la dosis se disminuye gradualmente a la dosis usual de mantenimiento.</p> <p><i>Neonatos:</i> la dosis recomendada es de 10 mg/kg/día administrada en dosis divididas y ajustada a la respuesta del paciente.</p>	<p>La FDA recomienda el uso de PTU sólo cuando el paciente es alérgico o intolerante al <i>metimazol</i> y no hay otras alternativas terapéuticas disponibles.</p>

El PTU tiene un estrecho margen terapéutico, por lo tanto, se debe individualizar la dosis en función de la respuesta clínica. A continuación, se presentan las dosis máximas que se pueden utilizar para el tratamiento de hipertiroidismo.

Adultos y ancianos:

900 mg/día PO; hasta 1.2 g/día PO en casos severos.

Adolescentes:

Si el crecimiento y la pubertad están completos: 900 mg/día a 1,2 g/día en casos severos

Niños:

> 10 años: 300 mg/día PO.

6—10 años: 150 mg/día PO.

Neonatos

10 mg/kg/día PO.

Por lo general, en el tratamiento de la tirotoxicosis pueden ser necesarias dosis más altas, según criterio médico.

Precauciones

Los agentes antitiroideos, como el PTU, deben suspenderse por lo menos 3-4 días antes de iniciar el tratamiento con yodo radiactivo (yoduro de sodio, I-131). Por lo general, la terapia con agentes antitiroideos no se vuelve a reiniciar hasta una semana después del tratamiento con el I-131.

El PTU está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al fármaco. Se produce hipersensibilidad cruzada en aproximadamente un 50% de los pacientes que previamente la manifestaron a medicamentos antitiroideos tioimidazoles (por ejemplo, *metimazol*) (8).

El PTU debe utilizarse con precaución en pacientes con supresión de la médula ósea.

Debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de erupciones cutáneas graves, enfermedad hepática o agranulocitosis inducida por fármacos.

Niños

La seguridad y eficacia PTU en los recién nacidos, lactantes y niños menores de 6 años de edad NO ha sido establecida. Por lo tanto, el uso en niños no es una indicación aprobada por la FDA. Existe limitada información sobre el uso de PTU en esta población (8,10).

Existen informes de farmacovigilancia que asocian lesiones hepáticas severas en niños con dosis muy bajas de PTU (50 mg/día). Sin embargo, la mayoría de los informes asoció estas lesiones con dosis de 300 mg/día y superiores. Estos informes hacen referencia a insuficiencia hepática que requirió trasplante de hígado y muerte en niños que toman PTU. En caso de utilizarse, se deben vigilar los signos y síntomas de insuficiencia hepática, como cansancio, náuseas, anorexia, fiebre, faringitis, o malestar, en especial en los primeros 6 meses de tratamiento, el que debe interrumpirse si cualquiera de estos síntomas aparece. Además, el médico

debería solicitar un recuento de glóbulos blancos, pruebas de función hepática, y los niveles de transaminasas (8).

El PTU no debe utilizarse en niños a menos que el paciente sea alérgico o intolerante al *metimazol*, y si no hay otras opciones de tratamiento disponibles.

Embarazadas

El hipertiroidismo en el embarazo es una condición rara y grave, que puede aumentar el riesgo de aborto involuntario, feto muerto al nacer, bebés prematuros o retardo del crecimiento intrauterino. Las mujeres embarazadas que son hipertiroides, también pueden desarrollar preeclampsia grave o desprendimiento de la placenta. Muchas de estas mujeres tienen la enfermedad de Graves, común en este tipo de pacientes entre los 20 y 40 años. En general, la mayoría de las mujeres embarazadas han sido diagnosticadas con dicha enfermedad antes de la concepción y han recibido previamente tratamiento con medicamentos (12-13).

La terapia con I-131 está contraindicada durante el embarazo, porque destruye la glándula tiroides fetal provocando hipotiroidismo permanente en el recién nacido. También, los medicamentos antitiroideos han demostrado causar bocio e hipotiroidismo en el feto en desarrollo (13).

Los medicamentos antitiroideos deben utilizarse con precaución durante el embarazo porque se transfieren a través de la placenta.

Según la información proporcionada por la FDA para el uso de medicamentos en embarazadas, para el PTU existen evidencias positivas de riesgo para el feto humano basadas en datos de reacciones adversas, pero los beneficios potenciales pueden justificar tal uso (Categoría D) (10). El PTU es el medicamento de elección para el primer trimestre de embarazo, ya que el *metimazol* puede estar asociado con el desarrollo de anomalías fetales. Pero, como a su vez el PTU se asocia a daño hepático, se recomienda que las embarazadas hipertiroideas lo utilicen en el primer trimestre y luego continúen con *metimazol*. Como no se ha establecido una relación dosis-respuesta definitiva para el desarrollo de complicaciones fetales, se recomienda que la dosis sea lo más baja posible durante el embarazo (12).

Debido a que la disfunción tiroidea puede mejorar a medida que avanza el embarazo, en algunas pacientes se podría interrumpir la administración de PTU, 2 ó 3 meses antes del parto, siempre y cuando se realice una cuidadosa evaluación clínica. El hipertiroidismo puede ser recurrente después del parto (8).

Lactancia

Se ha demostrado que PTU se excreta en la leche materna. Sin embargo, debido a su alta unión a proteínas plasmáticas y a su significativa ionización a pH fisiológico^e, la distribución en la leche materna es menor que para otros agentes antitiroideos (por ejemplo, *metimazol*). Se recomienda utilizar la dosis más baja posible de PTU durante la lactancia materna y controlar periódicamente la función tiroidea del bebé (8).

^e El PTU es un ácido débil con un $pK_a = 7,8$

Reacciones adversas

La reacción adversa más grave del PTU es la **agranulocitosis** (ocurre en aproximadamente el 6% de los pacientes) que es, usualmente, una reacción inmunológica y no estaría relacionada con la dosis. Los pacientes que durante el tratamiento presenten síntomas de dolor de garganta, erupciones cutáneas, fiebre y malestar general deben informarlos inmediatamente a su médico (8,10).

El PTU puede causar complicaciones hepáticas como la ictericia, necrosis hepática fatal, y muerte. Se ha reportado lesión hepática grave e insuficiencia hepática aguda, en algunos casos mortales, y en otros requirieron trasplante de hígado. Por esta razón, los pacientes con enfermedad hepática preexistente deben recibir PTU con precaución (8,10).

Las reacciones adversas más frecuentes se resumen a continuación:

Efectos Cardiovasculares: vasculitis nodular, vasculitis, vasculitis de la Piel.

Efectos Dermatológicos: alopecia, erupción, prurito, urticaria, hiperpigmentación de la piel, dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson.

Efectos Metabólicos/Endocrino: trastorno de la glándula tiroides, galactorrea, hipocalcemia, pubertad precoz, anorexia, edema.

Efectos Hematológicos: agranulocitosis, anemia aplásica, trastornos de coagulación, trastorno de estructura hematopoyéticas, coagulación intravascular diseminada, eosinofilia inducida por medicamentos, anemia hemolítica, leucemia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia, trombocitopenia.

Efectos Hepáticos: hepatitis colestásica, hepatotoxicidad, daño hepático, insuficiencia hepática, ictericia.

Efectos Inmunológicos: reacción de sensibilidad cruzada, trastorno de la función inmune, lupus eritematoso sistémico.

Efectos Musculoesqueléticos: artritis, osteomielitis, mialgia, artralgia, neuropatías periféricas.

Efectos a nivel del oído: ototoxicidad, vértigo.

Efectos Renales: nefritis, nefrotoxicidad, trastornos urogenitales.

Efectos Respiratorios: síndrome de dificultad respiratoria aguda, hemoptisis, neumonía intersticial, hemorragia pulmonar.

Otros: Fiebre, somnolencia, parestesia, neuritis, náuseas, vómitos, sialoadenitis, linfopateopatías, teratogénesis

Interacciones (8)

Las principales interacciones reportadas se resumen a continuación.

- Los agentes antitiroideos no deben administrarse con hormonas tiroideas debido a sus efectos antagónicos.
- Con *teofilina*: el *clearance* de teofilina puede disminuir, debiendo considerarse una reducción en su dosis y la monitorización de las concentraciones séricas de teofilina cuando se inicie una terapia con PTU.
- Con medicamentos que contienen yodo (*amiodarona*, glicerina yodada y yoduro de potasio): se debe esperar la disminución del efecto del PTU (menor eficacia) si se administra cualquiera de estos medicamentos de forma concomitante.
- Con *warfarina*: el efecto anticoagulante puede disminuir debido a un cambio en el *clearance* endógeno de los factores de coagulación. Se deben monitorear los tiempos de protrombina.

- Con *digoxina*: las concentraciones séricas de *digoxina* pueden aumentar a medida que el hipertiroidismo es corregido. Puede ser necesario reducir la dosis de *digoxina* si el paciente recibe PTU y está eutiroideo.
- Con *beta-bloqueantes*: puede ser necesaria una reducción de la dosis de algunos *beta-bloqueantes* cuando el paciente con hipertiroidismo está siendo tratado con PTU y se convierte en eutiroideo.

Disponibilidad en el mercado argentino

Actualmente, no hay ningún laboratorio autorizado por la Administración de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para comercializarlo y el PTU no está disponible en Argentina. Hasta el 30/11/2004 estuvo en vigencia el certificado otorgado por la ANMAT al laboratorio GERARDO RAMON para comercializar PROPI-TIOURIL comprimidos, el que finalmente fue cancelado por disposición 2837/07 (14).

Las opciones de obtener PTU en nuestro país, se limitan a la importación por la vía del uso compasivo (15) o a la formulación galénica. En el caso de pacientes pediátricos que lo requieran, se suele utilizar suspensiones de preparación extemporánea a partir de los comprimidos (ver más abajo) (10).

Aquellos pacientes a quienes se les prescribe medicación que no se comercializa en la Argentina, pueden obtenerla desde el exterior utilizando la “**Vía del Uso Compasivo**” (Disposición N° 840/95) (15). La participación de la ANMAT en este trámite de importación tiene como única finalidad generar un documento mediante el cual la Administración Nacional de Aduanas tiene constancia de que la solicitud está avalada por la autoridad sanitaria y que el medicamento puede ser entregado al interesado una vez arribado al país. En este caso, la ANMAT no tiene competencia

en cuanto a aspectos vinculados a la autorización de la compra por parte de las obras sociales o seguros de salud, ni la provisión del medicamento, o de las gestiones para la adquisición en el exterior. El trámite, que se encuentra exento de arancel, requiere en primer lugar que el médico complete la receta original y la declaración jurada del modo adecuado. Si el paciente reside en el interior, ante alguna duda, antes de iniciar las gestiones en la ANMAT es aconsejable que contacte a la Delegación Sanitaria Federal^f de su provincia (14).

Algunos de los países donde el PTU está autorizado para su comercialización y, desde donde se lo puede importar, se presentan en el Anexo I.

Formulaciones farmacéuticas pediátricas

Cuando el PTU es utilizado en pacientes pediátricos con hipertiroidismo, es frecuente recurrir a la forma de suspensiones de preparación extemporánea. A continuación se detalla un procedimiento posible para su preparación (10).

INGREDIENTES	CANTIDAD
Propiltiouracilo comprimidos de 50 mg	20
Ora-Plus ® (vehículo)	100 mL
Ora-Sweet ® (vehículo)	100 mL

Procedimiento sugerido: en un mortero, triturar los comprimidos hasta obtener un polvo fino. Mezclar los dos vehículos juntos. Agregar una pequeña cantidad de vehículo al mortero y mezclar hasta obtener una pasta uniforme. Añadir partes

^f DELEGACIÓN CÓRDOBA (ANMAT). 9 DE JULIO N°356. TE. 0351-4221267/4237460/4231188 FAX 0351-4214791

iguales del vehículo mientras se mezcla. Trasladar a un recipiente graduado y mientras se mezcla, añadir cantidad suficiente de los vehículos para obtener un volumen final de 200 mL. La concentración final de la suspensión es de 5 mg/mL. Esta suspensión es estable durante 91 días en refrigeración (4 °C) y 70 días a temperatura ambiente (25 °C). Etiquetar con la leyenda: “agitar bien y guardar refrigerado” (10,16).

Bibliografía

- 1)** Department of Health and Human Services, FDA. The Orphan Drug Act 1983. [citado 12 Dic 2010]. EEUU. Disponible en: <http://www.fda.gov/orphan/oda.htm>
- 2)** The Organization for Pharmaceutical Safety and Research. Orphan Drug Regulation 2004. [citado 2 Jun 2006]. Japón. Disponible en: <http://www.kiko.gov.jp>
- 3)** Department of Health and Aged Care TGA. The Orphan Drug Program and improving community access to effective drugs for rare diseases. [citado 12 Dic 2010]. Australia. Disponible en: <http://www.tga.health.gov.au/docs/pdf/orphrev.pdf>
- 4)** European Agency for the Evaluation of Medicinal Products EMA. Resolution (EC) 141/2000. [citado 12 Dic 2010]. Unión Europea. Disponible en: <http://www.ema.eu.int>
- 5)** Fontana, D. Uema, S. Mazzieri, MR. Medicamentos huérfanos: una revisión necesaria para un problema sanitarios no resuelto. Acta Farmacéutica Bonaerense 2005;24(1):123-9.
- 6)** Fontana, D. Uema, S. Mazzieri, MR. Medicamentos huérfanos: una definición. Acta Farmacéutica Bonaerense 2005;24(3):449-52.
- 7)** Martindale: The Complete Drug Reference. [base de datos en Internet]. Pharmaceutical Press. Thomson Micromedex. [citado 12 Jun 2009]. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com>

- 8)** Clinical Pharmacology [base de datos en Internet]. Gold Standard Multimedia. [citado 13 Nov 2010]. Disponible en <http://www.clinicalpharmacology.com>
- 9)** ATC/DDD index 2010. [base de datos en Internet]. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology & Norwegian Institute of Public Health. Oslo. [citado 13 Dic 2010]. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- 10)** DRUGDEX® System. [base de datos en Internet]. Thomson Micromedex. [citado 13 Dic 2009]. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com>
- 11)** Biblioteca Nacional de Medicina de EEUU y los Institutos Nacionales de la Salud. Medline Plus. Sociedad Americana del Sistema de Salud Farmacéutico. Bethesda. EEUU. [actualizado 01 Ene 2010; citado 20 Dic 2010]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a682465-es.html>
- 12)** Earl Rachel, Crowther Caroline A, Middleton Philippa. Interventions for preventing and treating hyperthyroidism in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. En: The Cochrane Library, Issue 10, Art. No. CD008633. DOI: 10.1002/14651858.CD008633.pub9
- 13)** American Thyroid Association. La enfermedad de la tiroides y el embarazo. [monografía en Internet]. [citado 20 Dic 2010]. Disponible en: http://www.thyroid.org/patients/brochures/Spanish/enfermedad_thyroid_embarazo.pdf
- 14)** Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. [base de datos en Internet]. Argentina. [citado 20 Dic 2010]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/consultas/consulta_puntual.htm

15) Disposición N° 840/95 ANMAT. BO 22/03/95. [monografía en Internet]. [citado 20 Dic 2010]. Disponible en:

http://www.anmat.gov.ar/webanmat/normativas_medicamentos_cuerpo.asp

16) Nahata MC & Hipple TF: Pediatric Drug Formulations, 4th. Harvey Whitney Books, Cincinnati, OH, 2000, pp 103.

17) Food and Drugs Administration. FDA. Orange Book. [base de datos en Internet]. EEUU. [citado 20 Dic 2010]. Disponible en:

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/tempai.cfm>

18) Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, ANVISA. [base de datos en Internet]. Brasil. [citado 20 Dic 2010]. Disponible en:

http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentos.asp

19) Instituto de Salud Pública de Chile. ISPCH. [base de datos en Internet]. Chile. [citado 20 Dic 2010]. Disponible en: <http://200.68.11.21/RegistrosISP/fiMenu.asp>

20) Unidad de Medicamentos y Tecnología en Salud. UNIMED. [base de datos en Internet]. Bolivia. [citado 20 Dic 2010]. Disponible en:

<http://www.sns.gob.bo/aplicacionesweb/unimed/unimed/consultas.htm>

21) Ministerio de Salud Pública. MSP. [base de datos en Internet]. Uruguay. [citado 20 Dic 2010]. Disponible en: http://www.msp.gub.uy/index_1.html

22) EMA. European Public Assessment Reports (EPARs). EUROPEAN UNION. [sitio en internet] 2010 [citado 10 de Dic 2010]. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/epar_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125.

23) AIFA. Elenco Farmaci Autorizzati. Italia. [sitio en internet] 2010 [citado 10 de Dic 2010]. Disponible en: <http://farmaco.agenziafarmaco.it/index.php>.

24) AEMPS. Centro de Información online de Medicamentos. España. [sitio en internet] 2010 [citado 10 de Dic 2010]. Disponible en:

<https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>. In: ed.

25) Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid. Práctica Farmacéutica. [Revista en Internet]. 2009, Nº 16. Madrid [citado 03 de Ene de 2011]. Disponible en:

<http://www.cofm.es/index.asp?MP=2&MS=128&MN=2&TR=A&IDR=1&iddocumento=>

3325

Anexo I

Países dónde está autorizado:

A continuación se muestran las presentaciones comerciales autorizadas en EEUU y en algunos países limítrofes (17-21).

Tabla 2: Países donde está autorizado el PTU

PAÍS	AGENCIA REGULADORA	PRESENTACION COMERCIAL (comprimidos)	LABORATORIO
EEUU	Food and Drug Administration (FDA)	PROPYLTHIOURACIL 50mg	DAVA PHARMS
BRASIL	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA)	PROPIL 100mg	PFIZER
		PROPILRACIL 100mg	BIOLAB SANUS FARMACÉUTICA
URUGUAY	Ministerio de Salud Pública (MSP)	PROPILTIOURACILO DISPERT 50mg y 100 mg	DISERT
BOLIVIA	Unidad de Medicamentos y Tecnologías en Salud (UNIMED)	PROPILTIOURACILO 50mg	LABORATORIO CHILE
CHILE	Instituto de Salud Pública de Chile (ISPCH)	PROPILTIOURACILO 50mg	BESTPHARMA
		PROPILTIOURACILO 50mg	ANDROMACO
		PROPILTIOURACILO 50mg	LABORATORIO CHILE

Nota: No está autorizado en UE, Italia ni España. (22-25)