

# INFORMES DE LA OMS SOBRE ESQUISTOSOMICIDAS <sup>1</sup>

## I. INFORME DE UN GRUPO CONSULTIVO DE LA OMS SOBRE LA HICANTONA <sup>2</sup>

(Ginebra, Suiza, 5 al 7 de octubre de 1971)

### 1. Introducción

El Dr. N. Ansari, después de dar la bienvenida al Grupo, en nombre del Director General de la Organización Mundial de la Salud, manifestó que la estrategia del control de la esquistosomiasis estaba siendo objeto de una revisión y que el empleo combinado de la quimioterapia y los molusquicidas había adquirido creciente importancia en los programas de lucha contra esa enfermedad. Hasta la fecha la hicantona, un nuevo esquistosomicida, se ha empleado en unas 300,000 personas en diversas partes del mundo. El Dr. Ansari añadió que había llegado el momento de que un grupo multidisciplinario examinara los resultados terapéuticos obtenidos y determinara, a base de las pruebas disponibles, si este medicamento puede recomendarse para uso de programas de lucha en gran escala.

El profesor T. H. Weller fue elegido Director de Debates del Grupo Consultivo y el Dr. A. Davis, Relator.

El Director de Debates dio apertura a la sesión de introducción dedicada a situar de nuevo el problema general de la creciente prevalencia e incidencia de la esquistosomiasis, que tiende a ir acompañada de un aumento simultáneo de las manifestaciones clínicas. Miembros del Grupo presentaron análisis de la situación pasada y actual en el

Brasil y otros países sudamericanos, así como en Egipto y el Medio Oriente y en Africa, al sur del Sahara.

En el Brasil se ha comprobado la expansión de las infecciones por *Schistosoma mansoni* a zonas anteriormente indemnes. Aunque se dispone de muy pocos datos exactos sobre la mortalidad causada por la esquistosomiasis, es preciso llamar la atención sobre la importancia de la grave morbilidad manifestada por la hipertensión portal y pulmonar en las zonas endémicas y sobre el hecho de que la esquistosomiasis se considera como uno de los principales problemas de salud pública en el medio rural.

En Egipto se observa una constante preocupación por la extensa distribución de la enfermedad. Las encuestas recientes indican que, si bien la prevalencia permanece estable, las complicaciones y secuelas serias disminuyen, tal vez debido a la disponibilidad general del tratamiento, particularmente en las zonas rurales.

La presencia del parásito *S. haematobium* es común en el este, oeste, centro y sur de Africa, mientras que el *S. mansoni* está más bien distribuido en focos en esas zonas. Aunque se han identificado desde hace algunos años las graves secuelas de *S. mansoni*, las recientes investigaciones clinicopatológicas realizadas a fondo han llamado la atención sobre la posible gravedad de la infección por *S. haematobium*; en muchas zonas distintas la pielografía intravenosa ha revelado anomalías radiográficas.

En general, se insistió particularmente sobre los factores que influyen en la propa-

<sup>1</sup> Estos dos informes recogen la opinión colectiva de dos grupos internacionales de especialistas y no representan necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.

<sup>2</sup> Estos Informes son los textos en español de los documentos WHO/SCHISTO/72.19 y WHO/SCHISTO/72.20. Los textos impresos en inglés se publicaron en la edición en inglés del *Boletín*, 6(2): 82-100, 1972. Los nombres de los participantes en la reunión de este Grupo Consultivo aparecen en el Anexo I.

gación de la enfermedad, entre ellos la presión del crecimiento demográfico, la escasez de alimentos, la necesidad de aumentar la producción alimentaria por medio de métodos agrícolas que dependen de sistemas de riego y la penetración cada vez mayor de la enfermedad en zonas anteriormente no infectadas, a consecuencia del mejoramiento de los medios de transporte y de las redes de carreteras y ferrocarriles. Si bien la OMS ha tratado de fomentar y estimular el programa de control mediante el empleo de diversas combinaciones de medidas molusquicidas, quimioterapéuticas y ambientales, se reiteró la necesidad de intensificar las actividades en vista de la posibilidad de que la enfermedad se extienda a otras zonas en los próximos decenios.

El Grupo acordó limitar las discusiones a las infecciones por *S. haematobium* y *S. mansoni* puesto que la hican-tona resultó ineficaz para combatir al *S. japonicum*.

## 2. Efectos quimioterapéuticos de la hican-tona

### 2.1 Efectos en el hombre

Se han llevado a cabo numerosos ensayos clínicos contra las infecciones por *S. haematobium* y *S. mansoni* en muchos países. En el Brasil, Egipto y Rhodesia Meridional se han establecido programas de tratamiento en gran escala y se ha obtenido considerable información y experiencia. En la actualidad ascienden a 300,000 las personas que han sido tratadas con el medicamento.

La hican-tona se administra en una sola inyección intramuscular. En los primeros ensayos la dosis oscilaba entre 1.5 y 4.5 mg/kg, pero en la actualidad se considera que la dosis óptima es la de 3.0 mg/kg  $\pm$  0.5.

En todos los ensayos se han observado efectos secundarios del tratamiento. La mayoría de estos efectos son moderados y relativamente no específicos; entre ellos figuran: cefalalgia, vértigo, debilidad, mial-

gia, anorexia, diarrea y pérdida de peso. Las náuseas y los vómitos, con molestias o dolor abdominal o sin él, pueden producir un malestar moderado. La reacción adversa más común es el vómito, cuya incidencia fluctúa entre 25 y 50% en diversas series de tratamientos administrados. Los vómitos suelen ser de una gravedad moderada y breve duración. Un pequeño porcentaje de enfermos tratados presentan emesis grave que puede durar hasta 48 horas y que no ha demostrado ser un factor disuasivo de mayor importancia en los ensayos en gran escala.

Al considerar el empleo de la hican-tona, el Grupo tomó nota de la necesidad de atenerse a las contraindicaciones reconocidas, las más importantes de las cuales se enumeran a continuación.

*2.1.1 Indicaciones y contraindicaciones.* La única indicación para administrar hican-tona es la infección por *S. mansoni* o *S. haematobium*.

La presencia de ictericia, actual o pasada, sospechosa o confirmada, y de cualquier hiperestesia del hígado o de enfermedad hepática avanzada y grave no esquistosómica constituyen contraindicaciones absolutas del tratamiento con hican-tona. No se debe administrar simultáneamente este medicamento a las personas que reciben otros que se sabe que alteran la función hepática o causan lesiones al hígado.

No se ha determinado el empleo inocuo de la hican-tona durante la gestación. Antes de considerar la administración del tratamiento convendría comparar el beneficio previsto para la madre con el posible riesgo para el feto. La presencia de estados febriles agudos de cualquier etiología constituye contraindicaciones relativas para el empleo inmediato de ese medicamento. Se exceptúa el caso de la infección prolongada por *Salmonella* observada en asociación con la esquistosomiasis. Antes de aplicar el tratamiento con hican-tona es preciso diagnosticar y curar trastornos tales como las infecciones bacterianas.

Hay que proceder con precaución al tratar la forma hepatoplénica de la esquistosomiasis o cuando están presentes estados patológicos crónicos de los sistemas cardíaco o renal. En estos casos es preferible hospitalizar al enfermo que ha de recibir tratamiento.

2.1.2 *Eficacia.* El Grupo reconoció las numerosas variables que intervienen en la predicción de las tasas de curación en todas las zonas endémicas y en la comparación de la eficacia de la hicanona con la de otros esquistosomicidas empleados en la actualidad. Las diferencias en las poblaciones del

huésped, en las cepas de parásitos infectantes y en los métodos técnicos usados para determinar la eficacia quimioterapéutica, contribuyen a la variación de las tasas notificadas de curación en las infecciones por *S. mansoni* y *S. haematobium*. En el cuadro 1, que contiene los resultados terapéuticos obtenidos por distintos grupos de investigadores, se trata de dar una idea de la eficacia terapéutica, y no debe utilizarse, salvo a título de ilustración, sin una minuciosa atención de todos los datos originales.

El Grupo señaló algunos aspectos generales de los resultados del tratamiento con

CUADRO 1—Algunos datos sobre la eficacia de la hicanona para las infecciones humanas por *S. mansoni* y *S. haematobium*.<sup>1</sup>

Fuente de los datos	País	Especie de esquistosoma <sup>2</sup>	No. de pacientes tratados	Vía de administración	Dosis mg/kg	Resultados					Porcentaje de reducción en el recuento de huevos
						Porcentaje exento de huevos					
						Meses después del tratamiento					
1	2	3	6	12							
Davis <i>et al.</i> <sup>3</sup>	Tanzania	S.h.	49	IM	2.0	61		57	49	61	
			54	IM	2.5	85		76	74	76	
			50	IM	3.0	90		74	68	68	
Powell	Africa del Sur	S.h.	11	IM	3.0		64				
			12	IM	3.5		83				86
			20	IM	4.0		70				
Blair	Rhodesia del Sur	S.m.	1,000+	IM+oral	3.0		55				
		S.h.	900+	IM+oral	3.0		95				
Prata <i>et al.</i>	Brasil	S.m.	597	IM	3.3					74	
Katz <i>et al.</i>	Brasil	S.m.	760	IM	2.5				95	95	
Jordan <i>et al.</i>	Sta. Lucía	S.m.	16	IM	1.5				33		98
			134		3.0				58		98
			340		3.0			53			98
Abdallah <i>et al.</i>	Egipto	S.h.	224	IM	3.0			47			
		S.h.	715	IM	3.5			57			
		S.m.	96	IM	3.0			40			
		S.m.	113	IM	3.5			54			
McMahon	Tanzania	S.m.	6	IM	3.0		65				99
		S.h.	26	IM	3.0		83				
Documentación del fabricante <sup>4</sup>		S.h.	100		2.0			67	39		
		S.m.	65					96	82		
		S.h.	315		2.5			78	77		
		S.m.	893					95	87		
		S.h.	2,900		3.0			86	76		
		S.m.	800					82	96		
		S.h.	2,272		3.5			60	81		
		S.m.	742					86	84		
		S.h.	32		4.0-4.5			87	81		
		S.m.	12					100			

<sup>1</sup> Este cuadro se preparó a base de datos comunicados a la OMS por el fabricante o por los investigadores en respuesta a un cuestionario de la propia OMS.

<sup>2</sup> S.h. = *Schistosoma haematobium*; S.m. = *Schistosoma mansoni*.

<sup>3</sup> Para estos datos se han deducido en cada caso las personas desaparecidas.

<sup>4</sup> Estos datos pueden incluir algunos de los otros presentados más arriba.

hicantona. En muchos ensayos, la relación de la tasa de curación con la edad es constante, en el sentido de que resulta menor en los grupos más jóvenes que en los de más edad. Varios investigadores mencionan una relación inversa entre la tasa de curación y la excreción de huevos antes del tratamiento. En los pacientes que no están parasitológicamente curados se observa una considerable reducción de la excreción de huevos después del tratamiento.

En el Brasil, la hicantona ha salvado vidas en los casos graves y agudos de infecciones por *S. mansoni*, aunque en esos casos se obtuvieron bajas tasas de cura parasitológica.

Se ha demostrado que únicamente es eficaz para curar las infecciones por *S. mansoni* y la salmonelosis simultánea, que ocurre en algunas ocasiones.

Cuando la hicantona se ha administrado en forma de tratamiento repetido, en el plazo de 3 a 6 meses, a los enfermos que seguían excretando huevos viables después de recibir una dosis inicial, las tasas de curación en la mayoría de los casos han sido similares a las obtenidas inicialmente. Así, en conjunto, no se dispone de pruebas clínicas de la existencia de cepas de parásitos resistentes al medicamento. Sin embargo, en un estudio realizado, el tratamiento repetido acusaba una tasa menor de curación; por consiguiente, es preciso continuar la búsqueda de pruebas que indiquen la posibilidad de resistencia al medicamento.

## 2.2 Efectos en los animales

**2.2.1 Animales domésticos.** El Grupo no disponía de datos sobre el empleo de la hicantona para el tratamiento de la esquistosomiasis en los animales domésticos. Se hizo referencia a una posible analogía entre la respuesta de la quimioterapia contra *S. matheii* de los carneros y *S. mansoni* en el hombre. Se sugirió que se reunieran o ampliaran datos del efecto de la hicantona sobre *S. matheii*.

**2.2.2 Animales de laboratorio.** Si bien se han obtenido datos farmacológicos de la hicantona en los monos y otros animales, los datos experimentales sobre la eficacia de este medicamento como esquistosomicida se refieren a trabajos efectuados en ratones o cricetos y monos. Es difícil comparar los resultados obtenidos con la hicantona en diferentes laboratorios, en los sistemas del ratón o el criceto, así como evaluar comparativamente otros medicamentos, debido a las numerosas variables biológicas y de procedimiento de los métodos de valoración empleados.

Aunque el Grupo reconoció los problemas inherentes a la adopción de un protocolo patrón para la valoración de la actividad esquistosomicida de los medicamentos en animales, consideró una serie de variables que deberían ser controladas como requisito previo a la interpretación comparada de los datos. Entre estos figuran los siguientes: especies y cepas de parásito y de mamífero huésped; período de mantenimiento en el laboratorio; cepas y condiciones de mantenimiento del molusco huésped; dosis de cercarias y vías de infección; momento oportuno y vías de administración del medicamento, y métodos y momento de examen del animal en relación con la presencia de huevos o vermes adultos. Gran parte de los datos básicos sobre la eficacia en los ratones se han obtenido utilizando infecciones de 125 cercarias, el tratamiento a los 46 días y el examen por aplastamiento del hígado al cabo de 21 días. Con esta técnica la  $DE_{50}$  de hicantona fue del orden de 12 mg/kg.

Ahora bien, en un laboratorio en el que se utilizaron diferentes cepas portorriqueñas de *S. mansoni*, la prolongación de los períodos posteriores al tratamiento antes del examen revelaron que algunos vermes sobrevivieron, emigraron a las venas mesentéricas y reanudaron la producción de huevos después de intervalos de 8 a 10 meses. Además, se demostró que (en contraste con la cepa madre) las generaciones sucesivas eran

sumamente resistentes a la hicantona y también al compuesto lucantona, pero no a ciertos esquistosomicidas químicamente relacionados.

En otros laboratorios que utilizaron diferentes cepas no se comprobó la resistencia. Estudios de esquistosomas obtenidos mediante el cruce de hembras resistentes y machos no resistentes, y viceversa, indicaron que la hembra, y no el macho, transmitía la resistencia.

### 2.3 Efectos in vitro

En estudios con una cepa, la hicantona solo afecta adversamente la supervivencia de vermes *in vitro* en concentraciones mucho mayores que las observadas después de la inyección intramuscular de una dosis quimioterapéuticamente efectiva. Por consiguiente, no existen pruebas concluyentes de que la hicantona, en lugar de un producto formado con ella en el huésped, sea la causante del efecto quimioterapéutico. Por otro lado, la mayor absorción de 5-hidroxitriptamina (serotonina) frente a un gradiente de concentración de esquistosomas observado a las 16 horas después de administrar la medicación de hicantona al huésped, y después de la exposición a concentraciones comparables de hicantona *in vitro*, no excluye la posibilidad de que este medicamento inicie una cadena de acontecimientos que entorpecen la integridad funcional del parásito y se relacione con el modo de acción del medicamento.

### 3. Breve examen de otros esquistosomicidas

El Grupo examinó otros medicamentos para el tratamiento de la esquistosomiasis. Entre los compuestos disponibles figuraban diversas preparaciones de antimonio, hidrocloreuro de lucantona y otras sustancias tales como el niridazol y el metrifonato. También se mencionaron medicamentos de posible uso, entre ellos la dehidroemetina y la pararosanilina.

Se analizaron brevemente las propiedades de esos medicamentos y los éxitos y fracasos de su empleo clínico. Muchos de los compuestos son muy valiosos para el tratamiento de individuos afectados pero ninguno de los que se disponen para el tratamiento de las infecciones por *S. mansoni* posee las propiedades apropiadas de una droga cuyo empleo podría considerarse para los programas en gran escala.

La introducción de la hicantona, que posee la gran ventaja de administrarse por vía intramuscular en una dosis única, ha despertado un nuevo interés en la quimioterapia en gran escala, como factor de la lucha contra esa enfermedad.

El Grupo no tenía conocimiento de otros medicamentos en fase experimental que actualmente pudieran emplearse para ensayos clínicos.

### 4. Farmacología de la hicantona

La hicantona se absorbe inmediatamente después de su administración por vía oral o intramuscular. Desaparece del plasma con rapidez (vida media aproximada de una hora) y casi totalmente de los tejidos en el plazo de 24 horas después de la administración. La hicantona y sus productos metabólicos se excretan principalmente por la bilis (entre 40 y 50% de la dosis inyectada) y por la orina (entre 10 y 15%). No existen esencialmente diferencias cualitativas según la especie en cuanto al modo de eliminación de la hicantona. Los principales productos excretados son hicantona (10-15%), glucurónido de hicantona y de hicantona desestélica (10-15%), hicantona sulfatada e hicantona desestélica sulfatada (7-10%). Una proporción del 5 al 10% de la hicantona inyectada se excreta de manera no identificada. En experimentos en los que se estudió la recuperación del medicamento después de la administración por vía intramuscular, se encontró entre un 60 y un 70% de radiactividad en las heces y del 10 al 20% en la orina. En cuanto a la distribu-

ción tisular, las mayores concentraciones se observan de manera transitoria en el hígado y los riñones. En varias especies (ratas, ratones, monos y perros) la hicanona administrada por vía intramuscular en dosis de más de 25 mg/kg causaron agitación, excitación y convulsiones. Las dosis únicas de hicanona produjeron un decidido aumento de la transaminasa acidoglutámica en el suero. Ese aumento no se observa después de la medicación intravenosa u oral y probablemente se debe a una irritación local causada en el lugar de la inyección. En los gatos, una dosis de 12 mg/kg, o más, de hicanona produjo signos de lesión hepática grave que dependía de la dosis.

dedicar particular atención a la vigilancia de las reacciones en individuos sometidos a tratamiento repetido.

Los datos sobre los posibles efectos tóxicos en el feto humano son limitados y no permiten llegar a conclusiones.

El Grupo observó que todos los esquistosomicidas que se emplean actualmente producen una diversidad de efectos secundarios y que en algunas ocasiones ocurren defunciones después del tratamiento. Los efectos adversos que acompañan a la hicanona no parecen ser peores que los provocados por otros medicamentos, e incluso es posible que se produzcan menos reacciones de gravedad.

## 5. Toxicidad de la hicanona

### 5.1 Efectos tóxicos agudos en el hombre

Al tratar de los "efectos en el hombre", al principio de este informe se ha hecho referencia a los efectos secundarios que acompañan a la inyección intramuscular de hicanona. Las náuseas y los vómitos son comunes pero no tienen gran significado clínico. La hepatotoxicidad es la única reacción aguda grave relacionada con el uso del medicamento. En el curso del tratamiento de unos 300,000 individuos se registraron en el plazo de 2 a 5 días después de la inyección de hicanona, 15 defunciones en las que se demostró la presencia de hepatotoxicidad. Varios de estos casos manifestaban al mismo tiempo una enfermedad febril aguda u otra afección grave distinta de la esquistosomiasis. Por consiguiente, el Grupo llegó a la conclusión de que el riesgo de una reacción aguda relacionada con el empleo intramuscular de hicanona en las dosis establecidas es mínimo, en realidad menor que el riesgo aceptado en el uso de numerosos medicamentos que se emplean de manera habitual. El hecho de que uno de los pocos casos de hepatotoxicidad ocurrieran en un enfermo que había recibido anteriormente hicanona sugiere que se debe

### 5.2 Efectos tóxicos crónicos

El Grupo no disponía de pruebas de que el uso de la hicanona vaya seguido de efectos tóxicos persistentes. Los elevados niveles transitorios de transaminasa vuelven sistemáticamente a la normalidad a los pocos días.

### 5.3 Acción mutágena

La estructura del compuesto y su empleo común en una gran proporción de algunas poblaciones, particularmente niños y adultos jóvenes, indicaría la conveniencia de evaluar con más detenimiento esta sustancia a fin de determinar su posible acción mutágena. No se han observado efectos genéticos de la hicanona en las fases celulares germinales ensayadas en cuanto a la letalidad dominante en varias especies de mamíferos con el empleo de fuertes dosis. El Grupo había recibido también información preliminar acerca de los resultados negativos de las pruebas genéticas efectuadas en *Neurospora* y la avispa, *Habrobracon*. Se ha informado de efectos genéticos en dos sistemas bacterianos y en células somáticas de mamíferos *in vitro*.

Los datos disponibles sobre la hicanona no permiten estimar de manera fidedigna el

efecto genético de esta sustancia en el hombre, si es que ejerce alguno.

Puesto que la pruebas sobre los efectos genéticos de la hicantona apenas han comenzado en algunos laboratorios, se espera que pronto se dispondrá de nuevos datos. Deberían llevarse a cabo simultáneamente ensayos con respecto a la acción mutágena de otros esquistosomicidas a fin de estar en condiciones de evaluar esos datos en función de inocuidad relativa. Entre estos productos deberían figurar la lucantona, el niridazol, el metrifonato, la dehidroemetina y compuestos antimoniales representativos.

#### 5.4 Acción teratógena

Los estudios realizados en animales de dos especies no ofrecieron ninguna indicación de una mayor teratogénesis ni de ningún efecto sobre la fecundidad cuando se administró hicantona por vía oral o intramuscular.

#### 5.5 Acción carcinógena

Puesto que el producto que se emplea comúnmente ha inducido mutaciones somáticas en sistemas de ensayo, y posee actividad antineoplásica, es preciso obtener datos suficientes con respecto a sus posibilidades carcinógenas. En la actualidad no se dispone de información al respecto sobre la hicantona ni tampoco sobre otros esquistosomicidas.

### 6. Recomendaciones

1. Los datos de los laboratorios que se dedican a estudiar posibles esquistosomicidas deberían permitir una evaluación comparada. Por consiguiente, este Grupo Consultivo consideró la conveniencia de cierta uniformidad en los procedimientos técnicos.

2. Es necesario realizar ensayos comparados sobre el terreno, debidamente controlados, de la eficacia de los distintos esquistosomicidas, utilizando técnicas idé-

nticas de evaluación terapéutica. Cada comparación debe llevarse a cabo en una sola zona endémica para eliminar numerosas variables que no pueden controlarse.

3. Con los resultados de laboratorio actualmente disponibles no se puede proceder a hacer estimados precisos de las posibilidades mutágenas de las dosis terapéuticamente activas de los medicamentos antiesquistosómicos. Sin embargo, cabe esperar que en un futuro próximo se dispondrá de otros datos relacionados con estos problemas. En cuanto se obtenga esta información se deberá proceder a una evaluación completa de los riesgos relativos que encierra la administración de esquistosomicidas, incluida la hicantona, el niridazol y el metrifonato.

4. Es preciso ensayar la hicantona con respecto a su acción carcinógena de acuerdo con los principios expuestos por un grupo de especialistas en 1961<sup>3</sup>. Ensayos similares deberían efectuarse con otros esquistosomicidas, incluido el niridazol y el metrifonato.

5. La información obtenida indica que han sido tratadas con lucantona varios millones de personas y que unas 300,000 han recibido hicantona. Además, es posible que en los próximos seis meses se administre este último medicamento a unos 50,000 enfermos. En la medida de lo posible, se deberían mantener fichas clínicas de estos individuos tratados, con el fin de facilitar la planificación de estudios retrospectivos y prospectivos. Estos estudios deberían incluir a las personas tratadas con otros esquistosomicidas.

6. Los individuos sometidos a más de un curso de tratamiento de hicantona deberían ser objeto de vigilancia ya que ofrecen oportunidad para detectar lo siguiente: 1) la

<sup>3</sup> Organización Mundial de la Salud. "Principios para la investigación y la evaluación de la acción carcinogénica en los ensayos de medicamentos". Informe de un Grupo Científico de la OMS, *Ser Inf Tec* 426, 1969.

manifestación de resistencia de los esquistosomas al medicamento (si la reacción clínica es deficiente al repetir el tratamiento, se debe tratar con todo empeño de determinar la cepa en el laboratorio para su apropiada investigación); 2) la sensibilización del hombre al medicamento, y 3) una mayor tasa de anormalidades cromosómicas.

7. A base de los datos clínicos y de laboratorio, actualmente disponibles, el Grupo

(con excepción de uno de sus miembros <sup>4</sup>) no halló razón suficiente para justificar una recomendación en el sentido de suspender el empleo de la hicanona para el tratamiento de la esquistosomiasis. Esta decisión deberá considerarse de nuevo cuando se disponga de otros datos. Se supone que el medicamento se administrará bajo la vigilancia médica.

<sup>4</sup> Profesor E. Bueding.

## ANEXO I

### Participantes

#### Miembros

Dr. A. Abdallah, Subsecretario, Ministerio de Salud Pública. El Cairo, República Arabe de Egipto.

Dr. M. G. Allmark, ex Subdirector General, Dirección de Alimentos y Drogas, Departamento de Salud y Bienestar Nacional, Ottawa, Ontario, Canadá.

Profesor E. Bueding, Departamento de Patología, Escuela de Higiene y Salud Pública, Universidad Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, EUA.

Profesor P. Calabresi, Jefe, Departamento de Medicina, Hospital General Roger Williams, Universidad Brown, Providence, Rhode Island, EUA.

Dr. A. Davis, Unidad de Epidemiología, Consejo de Investigaciones Médicas, Universidad de las Indias Occidentales, Kingston, Jamaica (*Relator*).

Dr. E. W. Dennis, Consultor de Winthrop Products International, Instituto de Investigaciones Sterling-Winthrop, Rensselaer, Nueva York, EUA.

Dr. A. E. Farah, Director de Biología, Instituto de Investigaciones Sterling-Winthrop, Rensselaer, Nueva York, EUA.

Dr. M. J. Ferreira, Departamento de Higiene, Rio de Janeiro, Brasil.

Profesor D. R. Laurence, Profesor de Farmacología y Terapéutica, Escuela de Medicina del Hospital del Colegio Universitario, Universidad de Londres, Londres, Reino Unido.

Dr. M. S. Legator, Jefe, División de Toxicidad Genética, Secretaría de Salud, Educación y Bienestar, Servicio de Salud Pública, Administración de Alimentos y Drogas, Washington, D.C., EUA.

Dr. R. C. Merrill, Vicepresidente, Winthrop Products Inc., Nueva York, EUA.

Profesor A. Prata, Clínica de Enfermedades Tropicales e Infecciosas, Hospital de las Clínicas, Universidad de Bahía, Salvador, Brasil.

Dr. W. L. Russell, Director Científico, Sección de Genética de los Mamíferos, División de Biología del Laboratorio Nacional, Oak Ridge, Tennessee, EUA.

Profesor T. H. Weller, Jefe, Departamento de Salud Pública Tropical, Escuela de Salud Pública, Universidad de Harvard, Boston, Mass., EUA. (*Director de Debates*).

#### Secretaría (OMS, Ginebra)

Dr. N. Ansari, Jefe, Enfermedades Parasitarias, División de Enfermedades Transmisibles.

Dr. I. Barraí, Jefe, Genética Humana, División de Salud Familiar.

Dr. H. Friebel, Jefe, Eficacia e Inocuidad de los Medicamentos, División de Farmacología y Toxicología.

Dr. I. Khan, Eficacia e Inocuidad de los Medicamentos, División de Farmacología y Toxicología.

Dr. L. J. Olivier, Enfermedades Parasitarias, División de Enfermedades Transmisibles.



## II. INFORME DE UN GRUPO CONSULTIVO DE LA OMS SOBRE LA EVALUACION COMPARADA DE LOS NUEVOS ESQUISTOSOMICIDAS PARA USO EN CAMPAÑAS DE TRATAMIENTO <sup>5</sup>

(Ginebra, Suiza, 26-29 de junio de 1972)

### 1. Valor de la quimioterapia en el control de la esquistosomiasis

#### 1.1 Necesidad de agentes quimioterapéuticos

Salvo que se trate de focos y en circunstancias especiales, o cuando los molusquicidas pueden aplicarse a sistemas de riego bien concebidos, la aplicación de medidas exclusivamente para combatir los caracoles en general no bastan para el control de la esquistosomiasis. La modificación de los hábitos humanos puede ser eficaz pero resulta difícil de conseguir. Por consiguiente, el empleo de agentes quimioterapéuticos, exclusivamente o junto con otras medidas de control, constituyen hoy un elemento importante de los programas de lucha contra la enfermedad. La OMS tiene la responsabilidad constante de fomentar la elaboración de nuevos medicamentos esquistosomicidas y vigilar la eficacia e inocuidad de los que se emplean.

#### 1.2 Consideraciones relativas al huésped-parásito pertinentes a la evaluación de los agentes quimioterapéuticos

1.2.1 *Los parásitos.* Se considera comúnmente que hay tres especies de esquistosomas parasitarios en el hombre, a saber: *S. haematobium*, *S. mansoni* y *S. japonicum*. Los recientes conocimientos sugieren que, en realidad, cada una de las principales especies constituye un complejo de subespecies. Las tres especies no solo se distinguen notablemente en su respuesta a los medicamentos quimioterapéuticos sino que con toda probabilidad existen diferencias entre la susceptibilidad relativa de las diversas subespecies o cepas. Por consiguiente, la variedad de cepas de

parásitos es uno de los factores de un complejo —incluido el huésped, el método de evaluación y las circunstancias epidemiológicas— a los que se deben la variedad de los resultados obtenidos en ensayos terapéuticos realizados en diferentes zonas geográficas.

#### 1.2.2 *El huésped humano y la respuesta al tratamiento*

##### a) *El estado inmunitario*

Las consecuencias nocivas de una infección por esquistosomas dependen del número de vermes y del estado inmunitario del huésped. Como lo demostró Vogel (1, 2), y más tarde lo confirmaron Smithers y Terry (3, 4), así como otros investigadores, los monos expuestos a una dosis pequeña de cercarias sobrevivirán posteriormente a una fuerte dosis infecciosa que sería mortal para animales no expuestos previamente a los esquistosomas. En 1971, Yogore *et al.* (5) obtuvieron pruebas que sugieren una situación similar en el caso del hombre. No se ha determinado si el estado inmunitario del huésped humano actúa de manera sinérgica en la activación de los medicamentos esquistosomicidas, pero esta variable debe tenerse presente.

##### b) *El número de vermes*

Se ha demostrado la presencia de una decidida relación entre el número de vermes, la cantidad de lesiones patológicas inducidas en el hombre y la reacción a la quimioterapia. Se dispone de muy pocos datos sobre el número de vermes en el hombre; esta información procede esencialmente de los estudios de Cheever (6), en el Brasil, quien recobró entre 160 y 1,600 pares de gusanos por persona en la autopsia. Puesto que la esquistosomiasis es una enfermedad pro-

<sup>5</sup> Los nombres de los participantes en la reunión de este Grupo Consultivo aparecen en el Anexo II.

gresiva que refleja los daños tisulares acumulativos relacionados con una continua excreción de huevos, la esperanza de vida del gusano hembra reviste importancia. Aunque los datos pertinentes no son suficientes, la duración media de su vida es probablemente de unos pocos años.

La relación entre el número de vermes —determinado por el recuento de huevos— y la respuesta a un agente quimioterapéutico —expresada por “las tasas de curación”— está bien determinada. En las personas que muestran un reducido número de gusanos se puede obtener una elevada tasa de curación; en cambio, en las que muestran una gran densidad de gusanos la tasa de curación puede resultar más baja. Para determinar la eficacia de un medicamento es indispensable disponer de datos sobre el recuento de huevos; una disminución considerable en el recuento de huevos sería importante en función de reducir al mínimo los daños tisulares que estén ocurriendo y las posibilidades de transmisión de la enfermedad.

*c) El estado patológico del huésped humano*

Al determinar la eficacia y toxicidad de un medicamento esquistosomicida, es preciso prestar atención al estado patológico existente provocado por la enfermedad. Las lesiones hepáticas son al parecer indirectamente causantes de los efectos secundarios en el sistema nervioso central observados con el empleo de niridazol. Por lo tanto, el estado patológico existente debe tenerse en consideración, en la medida de lo posible, al realizar ensayos quimioterapéuticos.

*1.3 Consideraciones de salud pública en el empleo de medicamentos esquistosomicidas*

*1.3.1 La cuestión del efecto beneficioso frente al nocivo.* Todos los medicamentos eficaces empleados hasta la fecha para tratar la esquistosomiasis han mostrado algún grado de toxicidad. Por otro lado, se plantea la cuestión de los daños que se

causarían al no utilizar los agentes quimioterapéuticos y disponibles. Los conocimientos de la evolución natural de la enfermedad, con la debida consideración de variables tales como la cepa del parásito, el número de vermes, la inmunidad del huésped y el grado de trastornos patológicos existentes permitirá obtener un equilibrio entre estos factores. Los estudios longitudinales que aclaran esta cuestión son muy pocos. Los trabajos de Forsyth (7) sobre el *S. haematobium* en Africa Oriental, y los de Barbosa y Voss (8) sobre el *S. mansoni* en el Brasil son casi únicos. Barbosa y Voss observaron que, en un período de 6 ó 7 años, el 20% de un grupo de pacientes relativamente reducido de enfermos de esquistosomiasis asintomática avanzaron hasta la fase de afección hepatosplénica decidida.

Se puede llegar a la conclusión de que en algunos casos, si no en todos, la supresión del tratamiento infringiría daños a las poblaciones infectadas. En el individuo infectado, la deposición de huevos seguiría aumentando la gravedad de las alteraciones patológicas. Además, desde el punto de vista de la salud pública, continuaría la transmisión incansante así como las nuevas infecciones. Al examinar la toxicidad de los agentes terapéuticos, deben tenerse presentes los daños que la suspensión del tratamiento causaría al individuo infectado y a la comunidad.

*1.3.2 Atributos de un esquistosomicida ideal.* Un esquistosomicida ideal debería poseer las propiedades siguientes: a) Inocuidad y eficacia para el propósito que se persigue; b) ausencia de efectos secundarios que pudieran influir desfavorablemente en la aceptación popular; c) administración en una dosis única, por vía oral o parentérica, según la población particular de que se trate, y d) costo económico, estabilidad durante el almacenamiento y facilidad de obtención y de transporte. En la actualidad no existe un compuesto de esta naturaleza, y sería muy conveniente que la búsqueda de un medica-

mento que se aproximara a este ideal recibiera alta prioridad.

**1.3.3 La creciente necesidad de medicamentos eficaces.** Si bien la prevalencia de la esquistosomiasis va disminuyendo en unos cuantos países, como el Japón y tal vez Puerto Rico, se ha demostrado ampliamente que aumentan cada vez más el alcance y la intensidad de la enfermedad en extensas zonas de América del Sur, Africa, el Medio Oriente y el Asia Sudoriental. Este aumento se debe al crecimiento de la población con las inherentes posibilidades de contaminación, y al gran desarrollo de lagos artificiales y sistemas de riego a consecuencia de la creciente demanda de energía hidroeléctrica y de alimentos.

#### 1.4 Conclusión

Las consideraciones expuestas anteriormente justifican con amplitud el continuo y creciente interés de la OMS por la obtención de medicamentos mejores para el tratamiento de las personas infectadas y por el empleo en gran escala de medicamentos en las comunidades infectadas, como medida esencial de salud pública.

## 2. Eficacia y tasas de curación de los medicamentos disponibles

### 2.1 Compuestos de antimonio

**2.1.1 Tártaro emético.** En Egipto, el curso del tratamiento "normal" consta de 12 inyecciones intravenosas administradas en días alternos. Cada dosis contiene 2 mg por kg de peso corporal (la dosis individual máxima no debe exceder de 130 mg de tártaro emético). La cantidad total de antimonio administrada a los adultos que pesan 60 kg o más oscila entre 420 y 450 mg. El tártaro emético resulta terapéuticamente eficaz para combatir las tres especies comunes del parásito. Las tasas de curación registradas son las siguientes: para *S. haematobium*, del 80 al 90%; para *S.*

*mansoni*, del 75 al 90%, y para *S. japonicum*, del 40 al 75%. En los casos no curados se registra una reducción porcentual de excreción de huevos similar a la tasa de curación porcentual.

Se observaron tasas de curación comparables cuando el tratamiento se prolongó hasta seis semanas, administrándose dos inyecciones semanales. Este procedimiento reduce al mínimo los efectos secundarios. Se calcula que el 40% de los pacientes no termina el curso del tratamiento.

**2.1.2 Estibofén (fonadina, repodral).** El estibofén es eficaz contra las infecciones por *S. haematobium* y *S. mansoni*, pero su valor terapéutico para la infección por *S. japonicum* es muy escaso. En Egipto y en el Medio Oriente se emplea una dosis media de estibofén de 5 mg por km de peso corporal administrada por inyección intramuscular. Se suele comenzar con un tercio o dos terceras partes de la dosis calculada en el primero y segundo día de tratamiento, respectivamente. Las tres primeras dosis se administran en días consecutivos, seguidas de una inyección en días alternos hasta llegar a un total de 40 a 60 ml de una solución al 6.3%. La cantidad de antimonio administrada a un adulto que pese 60 kilos o más es de 400 a 450 mg en ese curso del tratamiento, aproximadamente la misma cantidad que la de tártaro emético.

Las tasas de curación notificadas oscilan entre el 70 y el 80% en el caso de infecciones por *S. haematobium* y entre el 60 y 75% en el de *S. mansoni*. En los casos no curados se observa un porcentaje análogo o mayor de reducción de huevos. En algunos sectores, la dosis total para el tratamiento de infecciones por *S. mansoni* puede llegar hasta la proporción de 80 a 100 ml de una solución al 6.3%. La mayor incidencia de reacciones adversas a medida que se alcanza el nivel más alto puede impedir la administración de la serie completa de inyecciones.

La utilidad del estibofén en campañas de tratamiento en gran escala es limitada debido

al prolongado tratamiento y a la manifestación de graves reacciones registradas en algunas campañas.

**2.1.3 Estibocaptato (astibán).** Este medicamento se administra en forma de solución al 10%. Originalmente se administró por vía intravenosa, pero en la actualidad se prefiere y se acostumbra la vía intramuscular. La dosis individual es de 8 mg/kg de peso corporal y el curso del tratamiento prescrito consiste en cinco inyecciones administradas en días consecutivos o alternos. La cantidad total de antimonio administrada es de alrededor de 500 mg (para los adultos que pesan 60 kilos o más). La tasa de curación en el caso de infecciones por *S. haematobium* excede del 75% y en el de *S. mansoni* oscila entre el 40 y el 75%. En los casos no curados se registra una reducción porcentual de excreción de huevos similar a la tasa de curación. Se informa que la tasa de curación con el empleo de estibocaptato en el caso de *S. japonicum* es de 58%.

No obstante, la mayoría de los pacientes no toleran bien los mencionados cursos de tratamiento con estibocaptato, particularmente cuando se administra por vía intravenosa o inyecciones intramusculares diarias. Por consiguiente, en algunos países se ha recurrido al tratamiento con inyecciones intramusculares administradas una o dos veces por semana. Este último tratamiento se tolera bien, y las tasas de curación son comparables a las obtenidas con la administración del medicamento en días consecutivos o alternos.

## 2.2 Niridazol (ambilhar)

Este medicamento, administrado por vía oral a una dosis diaria de 25 mg por kilogramo de peso corporal durante siete días consecutivos, resulta terapéuticamente activo contra las tres especies del parásito. Las tasas de curación de las infecciones por *S. japonicum*, *S. mansoni* y *S. haematobium* son respectivamente, del 40 al 70%, del 40 al 75% y del 75 al 95%. También se informa de por-

centajes análogos o mayores de reducción de la excreción de huevos en los casos no curados. Los datos disponibles de las campañas de tratamiento en gran escala llevadas a cabo en Egipto, Irán, República Malgache y Tanzania indican que los individuos afectados por el *S. haematobium* comprendidos entre el grupo de 5 a 15 años toleran mejor el medicamento, si bien ocurren con frecuencia efectos secundarios de menor importancia en todos los grupos de edad. Asimismo, según la información de alguna de estas campañas, un curso de tratamiento de cinco días, en el que se administra la dosis diaria en forma de dosis única, produce tasas de curación de la infección por *S. haematobium* comparables a las obtenidas después del tratamiento de siete días.

## 2.3 Hicantona (etrenol)

La hicantona administrada en una sola inyección intramuscular de 3 mg por kg de peso corporal resulta eficaz contra las infecciones por *S. haematobium* y *S. mansoni*. Sin embargo, su efecto contra el *S. japonicum* es insignificante. Las tasas de curación calculadas en distintos ensayos varían de 50 a 90% registrándose por lo común las más elevadas en los grupos de más edad (por encima de los 30 años). Entre los casos no curados se observa una reducción porcentual de excreción de huevos mucho mayor que la tasa de curación porcentual. La hicantona posee la indudable ventaja de que se administra en una sola dosis.

## 2.4 Metrofonato

Este medicamento se administra por vía oral, y solo es eficaz contra la infección por *S. haematobium*. La tasa de curación con la posología recomendada de 7.5 mg por kg administrados a intervalos de 2 a 4 semanas, hasta un máximo de 3 dosis, es de 70 a 80%. El metrifonato reduce también la excreción de huevos en las personas que no están parasitológicamente curadas.

### 2.5 La resistencia a los medicamentos

Se sabe que ciertas cepas de laboratorio de *S. mansoni* poseen distinta susceptibilidad a los efectos quimioterapéuticos de la lucantona y la hicantona. Con la exposición a una sola dosis de hicantona se ha obtenido una mayor resistencia de una cepa, característica que ha permanecido estable en generaciones subsiguientes (9). Las observaciones experimentales limitadas sugieren la posibilidad de que en Santa Lucía ocurra un fenómeno comparable después del tratamiento de infecciones por *S. mansoni* con hicantona. Así, hay que tener presente las repercusiones prácticas de estas observaciones.

Según informes publicados, no se han logrado, en condiciones de laboratorio, esquistosomas resistentes al niridazol y a los compuestos de antimonio. Se ha observado clínicamente que algunos casos de esquistosomiasis no responden al tratamiento de antimonio, pero se desconoce si se trata de resistencia relacionada con el huésped o con el parásito.

## 3. Reacciones clínicas adversas

### 3.1 Reacciones adversas a la hicantona

Las reacciones adversas manifestadas fueron, en la mayoría de los casos, de breve duración y consistieron en vómitos, náuseas, calambres abdominales, cefalalgia y mareo. El efecto inmediato más grave es la lesión hepática.

En más de 300,000 pacientes tratados con hicantona sólo se registraron unas 40 reacciones adversas graves de todas clases. Ocurrieron 20 defunciones entre esos enfermos en el plazo de 2 a 5 días después del tratamiento, 17 de las cuales se relacionaban con necrosis hepática, que en algunos casos estaba complicada con otras enfermedades.

La hicantona es un medicamento contraindicado para personas que sufren de hepatomegalia e hiperestesia hepática, ictericia clínica, hepatitis de cualquier naturaleza o

enfermedad febril aguda intercurrente. No se debe emplear junto con la hicantona ningún medicamento que afecte la función hepática (por ejemplo, las fenotiazinas, algunos antibióticos, etc.). La hicantona puede incrementar las reacciones adversas a los tranquilizantes preparados a base de fenotiazina.

La reacción hepática tóxica en el hombre es grave, ocurriendo la muerte en el plazo de 2 a 5 días. La causa de estas defunciones puede ser una hipersensibilidad inducida o una capacidad limitada del paciente para metabolizar o conjugar el medicamento.

Puesto que son muy pocos los casos de ictericia clínica notificados, cabe suponer que la hicantona no es primordialmente hepatotóxica. No obstante, dada la posibilidad de que este medicamento sea directamente tóxico para el hígado en ciertas condiciones, es preciso realizar nuevos estudios clínicos y de laboratorio.

Las tentativas para inducir necrosis hepática aguda en monos rhesus y en perros han sido infructuosas, en cambio se ha demostrado esta afección en el gato. Este animal muestra una gran sensibilidad a la hicantona, y las reacciones hepáticas tóxicas difieren de las del hombre. En efecto, la muerte en el hombre sobreviene en el plazo de unos días mientras que en el gato no ocurre hasta transcurridas dos o tres semanas, durante las cuales se manifiesta ictericia grave (12 mg por kg administrados en una dosis por vía intramuscular). En el gato la dosis de 3 mg por kg no ejerce ningún efecto, mientras que la de 6 mg por kg es probablemente la dosis crítica.

Según la especie, se observan considerables diferencias en el metabolismo y la excreción, que sugieren que los efectos hepáticos en el gato no rigen para el hombre.

A base de la información obtenida por el Grupo Consultivo la toxicidad hepática no debe considerarse necesariamente como un impedimento para el tratamiento en gran escala de la esquistosomiasis con hicantona.

### 3.2 Reacciones adversas al niridazol

Los efectos secundarios durante el tratamiento, entre ellos náuseas, cefalalgia, anorexia, vómito, cólico abdominal y agotamiento, son bastante comunes. Se presentan con frecuencia e intensidad variable entre los grupos de enfermos tratados en diferentes focos endémicos. En general se ha observado que entre el 15 y el 20% de los enfermos, particularmente los adultos, tratados con niridazol no terminan el curso del tratamiento a causa de estos efectos secundarios. Los niños toleran el medicamento mejor que los adultos.

Durante el tratamiento pueden manifestarse alarmantes reacciones adversas del sistema nervioso central que duran 2 ó 3 días. Se presentan en forma de excitación mental con euforia y alucinaciones, desorientación mental completa, temblores musculares localizados y ataques parecidos a los de epilepsia. Estos efectos pueden ocurrir en pacientes adultos que sufren la forma hepática o hepatosplénica de la enfermedad. En el Brasil y en Egipto, aproximadamente en una tercera parte de los casos hepatosplénicos tratados con niridazol se observó alguna forma de estas manifestaciones.

En el curso del tratamiento con niridazol pueden ocurrir también cambios electrocardiográficos transitorios, principalmente una disminución de la amplitud de la onda T.

El fabricante informa que en 200,000 casos tratados con niridazol se registraron seis defunciones relacionadas con el medicamento.

### 3.3 Reacciones adversas al metrifonato

En comparación con otros compuestos organofosforados, su toxicidad es relativamente baja. La dosis letal, administrada por vía oral, para un adulto se calcula en 25 g.

Los efectos tóxicos del metrifonato se deben enteramente a que inhibe la acetilcolinesterasa, lo que permite la acumulación de grandes cantidades de acetilcolina en las

sinapsis nerviosas. Actualmente se desconoce si la prolongada depresión de la actividad de la colinesterasa en la sangre está positivamente asociada a alguna perturbación peligrosa de la estructura y función de los órganos.

Los efectos secundarios adversos del medicamento consisten en signos y síntomas colinérgicos, entre ellos náuseas, vómitos, espasmos bronquiales, dolores abdominales, diarrea y sensación de debilidad. Por lo común los síntomas desaparecen espontáneamente en el término de 12 horas. Los casos más graves podrían tratarse satisfactoriamente con atropina, y en caso necesario con oximas. Solo se han observado reacciones adversas graves en alguna ocasión en que se administraron dosis relativamente fuertes y que en la actualidad se considerarían excesivas. La activación del metrifonato con otro compuesto organofosforado, v.g. un pesticida, podría ser peligroso.

El fabricante ha informado que entre unos 6,000 casos tratados no se registró ninguna defunción relacionada con este medicamento.

## 4. Acción teratógena de los esquistosomicidas

Se ha determinado recientemente que las sustancias teratógenas tienen niveles críticos y de ausencia de efectos y que la mayoría de los teratógenos solo son activos dentro de un margen limitado de dosificación.

### 4.1 Hicantona

Un estudio realizado en ratones ha revelado que la administración de una sola dosis intramuscular de 50 mg por kg produce un aumento de la incidencia de muertes intrauterinas y una reducción del peso corporal del feto, así como un aumento de 49% de los fetos anormales por camada.

La dosis de 35 mg por kg causó algunos efectos teratológicos, pero la disminución de la secuencia con respecto a la observada con la dosis de 50 mg por kg indica una curva de dosis-efecto mucho más pronunciada que

con las radiaciones. No se observó ningún daño teratológico en la administración de una dosis de 10 mg por kg, y aunque el número de animales no era suficiente para detectar una baja frecuencia, la pronunciada curva de dosis-efecto mencionada indica hasta cierto punto que el riesgo, si es que existe alguno, es reducido en los ratones sometidos a dosis bajas.

Puede alegarse que el aparente nivel de ausencia de efecto de 10 mg por kg en el ratón, es más de tres veces mayor que la dosis terapéutica para el hombre (3 mg por kg). Además, todos los experimentos realizados en conejos, ratas y ratones (utilizando para este último una distinta vía de administración) no ha logrado revelar hasta la fecha anomalías específicas, si bien han demostrado cierto grado de efecto, como la reducción del tamaño de la camada, la muerte fetal y la disminución de peso.

### *Conclusión*

Los resultados de algunos de los estudios efectuados en animales plantean cuestiones de inocuidad, pero el riesgo para el ser humano no está bien determinado, y esto solo puede hacerse mediante un estudio retrospectivo de los enfermos tratados. Sin entrar en detalles, esto sería indudablemente una tarea difícil. Es evidente que las distintas especies poseen distintos grados de sensibilidad a los teratógenos. Mientras no se determine la sensibilidad del hombre, no se comprenderán las verdaderas relaciones entre las observaciones de laboratorio y los efectos sobre los individuos tratados en condiciones clínicas.

### *4.2 Otros medicamentos*

Los experimentos con niridazol, incluidas las dosis tóxicas para las preñadas, no han logrado mostrar anomalías específicas en las ratas, ratones y conejos, aunque se registró reducción de peso y muerte fetal en conejos y ratas. Los ensayos limitados con el metrifonato no revelaron ningún efecto. Otros

compuestos contra la esquistosomiasis, inclusive los antimoniales, no han sido al parecer ensayados en lo que respecta a su acción teratogena.

### *Conclusión*

Como en el caso de la hicantona, no se ha aclarado la cuestión del uso humano de estos medicamentos.

## **5. Acción carcinógena**

La metodología de los ensayos de medicamentos para determinar su acción carcinógena ya ha sido establecida anteriormente (10). Los esquistosomicidas plantean dos problemas: la acción carcinógena de los medicamentos: a) en animales sanos, y b) en animales infectados que pueden ser indebidamente sensibles a los carcinógenos. En ninguno de esos casos puede considerarse que se dispone de pruebas suficientes.

### *5.1 Metrifonato*

Se examinaron los informes sobre un ensayo de dos años efectuado en ratas y otro de cuatro años en perros. En ninguno de estos estudios el protocolo resultó totalmente satisfactorio; pero considerados en conjunto, los resultados sugieren que probablemente el metrifonato no es carcinógeno para los animales sanos. No se dispone de informes sobre pruebas de carcinogénesis de este medicamento en casos de animales infectados.

### *5.2 Compuestos de antimonio*

No se disponía de prueba alguna en relación con la acción carcinógena de estos compuestos.

### *5.3 Hicantona*

Se informó de una serie de estudios en marcha sobre la acción carcinógena de este medicamento pero no se pudo examinar el resultado de ningún ensayo porque no se habían terminado.

Se requiere urgentemente información porque hay varias razones para sospechar que esta sustancia puede inducir cáncer.

La hicantona es un derivado de un aminoaromático. Muchos aminoaromáticos, aunque no todos, son carcinógenos para los animales.

Los experimentos notificados por Hetrick (11) han demostrado que la exposición al virus de Rauscher y a ciertos carcinógenos químicos muy activos transforma células de embrión de rata F-1706, *in vitro*, efecto que ninguno de estos elementos ejerce por sí solo. La transformación espontánea en estas células se produce a niveles muy bajos. La hicantona (0.1 mg/ml) resultó tan efectiva en la transformación como los carcinógenos químicos (a concentraciones más fuertes) en este sistema.

La información preliminar facilitada por Haese y Bueding (comunicación personal) indica que una sola dosis de hicantona en ratones infectados por *S. mansoni* dio lugar a una incidencia significativamente mayor de grandes masas de cambios hiperplásticos en el hígado que en los animales no tratados. Se observaron hepatomas en ocho ratones (4.7%) tratados con hicantona, pero no en los que no recibieron tratamiento ni tampoco en los infectados que se trataron con un nitrovinilfurán (SQ 18 506). No hay que conceder importancia excesiva a esta observación en vista de las dificultades para determinar el significado de los hepatomas en el ratón en estudios de la carcinogénesis en general, así como en casos en que ya existe una lesión patológica.

#### 5.4 Niridazol

No se dispone de ningún informe sobre pruebas de carcinogénesis con respecto al niridazol, pero es motivo de preocupación la similitud de su estructura con la de los derivados de nitroimidazol y nitrofurán, cuya acción carcinógena en los animales ya es conocida.

#### 5.5 Medicamentos de nitrofurán

Se ha demostrado que el grupo 5-nitrofurán imparte actividad carcinógena a varios compuestos (12, 13).

#### 5.6 Conclusión

Únicamente en el caso del metrifonato hay pruebas que sugieron la ausencia de actividad carcinógena. Con respecto a la hicantona y al niridazol, mientras no se conozcan los resultados de estudios a largo plazo que actualmente se están realizando en animales de laboratorio, se deberá prestar particular atención a la posibilidad de que estas drogas sean carcinógenas para el hombre.

### 6. Acción mutágena

#### 6.1 Hicantona

La capacidad de la hicantona para inducir acción genética, o relacionada con la genética, ha sido objeto de considerable estudio. Si bien se encuentran todavía algunas lagunas en nuestros conocimientos actuales, ya empieza a formarse una idea razonablemente clara. Los diversos estudios han utilizado tejido germinal o somático o bien ambos; se han investigado nueve especies distintas, a saber: 1) bacteriófago T4; 2) bacterias; 3) levadura; 4) *Neurospora*; 5) *Habrobracon*; 6) *Drosophila*; 7) ratones y células de ratones; 8) ratas, y 9) seres humanos. Se han practicado cinco clases de análisis genéticos: 1) pruebas del lugar específico; 2) pruebas letales recesivas; 3) pruebas letales dominantes; 4) recombinación mitótica, y 5) análisis de cromosomas en relación con rupturas, translocación, supresiones y ausencia de disyunción. Colectivamente estas pruebas ofrecen información pertinente a los efectos genéticos siguientes: mutaciones puntuales, anomalías cromosomáticas y letalidad predominante.

**6.1.1 Células germinales.** Los efectos de la hicantona sobre las células germinales han sido estudiados en tres especies distin-



tas. Hasta la fecha los resultados con respecto a la inducción de mutaciones de lugar específico o de letalidad predominante en el ratón macho han sido negativos. Se ha demostrado que estos resultados negativos no se deben a que la hicanona no puede llegar al tejido germinal, pues se ha observado destrucción de espermatogonios después de la inyección intraperitoneal e intramuscular de dosis de 37.5 mg por kg y 150 mg por kg. Hoy se dispone de pruebas directas de que la hicanona tritizada inyectada llega a los testículos en una concentración apreciable. Además, en la rata se ha inducido la síntesis del ADN (ácido desoxirribonucleico) extemporánea entre espermatogonios, lo que indica la presencia de algún daño genético. En la ratón hembra se ha observado un posible efecto letal dominante leve, aunque este fenómeno podría deberse a efectos no genéticos; de todas maneras sólo se observó después de la administración de fuertes dosis. A juzgar por los experimentos en ratones, cabe suponer que los efectos de la hicanona sobre las células germinales son principalmente letales en lugar de mutágenos. Si bien se ha informado de letalidad dominante en la rata, el efecto, si realmente existe, es marginal y requiere fuertes dosis que probablemente no serían importantes en función de la exposición humana.

La indicación más poderosa del efecto genético nulo o limitado de la hicanona sobre el tejido germinal de los mamíferos es la que ofrece la prueba del lugar específico en el ratón, que comprende 7 lugares. Se han examinado aproximadamente 15,000 descendientes después del tratamiento de los progenitores antes del apareamiento. Se utilizó una dosis de 150 mg por kg sin que se provocara ninguna mutación en la fase de espermatogonio (10,395 descendientes) ni en las fases posteriores (4,536 descendientes). Después de corregir las diferencias de dosificación entre el hombre y el ratón, a base de los datos disponibles, se llegó a la

conclusión de que el efecto sobre el tejido germinal es insignificante y no parece constituir un peligro para las generaciones futuras. Esta conclusión no se opone desde el punto de vista cuantitativo a los resultados positivos observados en células linfomatosas de ratones, una vez hechas las correcciones apropiadas de la diferencia de dosis y de la tasa de mutación espontánea. En el supuesto de que el hombre reaccione en cierto modo similar al ratón, no parece justificarse la preocupación por la repercusión de la hicanona en las futuras generaciones. No obstante, hay que advertir que este medicamento ha producido mutaciones letales recesivas en *Drosophila*. Por otro lado las tentativas de inducir mutaciones letales recesivas y dominantes con hicanona en *Habrobracon* han resultado infructuosas.

#### Conclusión

Si bien existe la posibilidad de mutagénesis, las consideraciones de orden cuantitativo mitigan casi toda la preocupación por las futuras generaciones de sujetos humanos tratados.

*6.1.2 Microorganismos y células somáticas.* Los resultados obtenidos indican que la hicanona es mutágena o induce daños cromosómicos en todos los sistemas utilizados de microorganismos y células somáticas de mamíferos (es decir: T4, bacterias, levadura, *Neurospora*, células de ratón cultivadas en tejidos, células de médula ósea de rata y linfocitos humanos). Los cinco sistemas ensayados produjeron mutaciones puntuales (T4, bacterias, levadura, *Neurospora*, células de ratón). En la levadura, la hicanona indujo firmemente la recombinación mitótica, mientras que las células medulares de ratas y los linfocitos humanos mostraron anomalías cromosómicas después del tratamiento del organismo con el medicamento. No se puede proceder a una comparación cuantitativa de los datos en cada caso, pero la información disponible sugiere que la levadura es más sensible que las células

linfomatosas de ratón, las que a su vez son más sensibles que la *Neurospora*. En los dos primeros sistemas se ha incluido una comparación entre la hicantona y los efectos de los rayos. En la levadura se logró con fuertes dosis (135  $\mu\text{g/ml}$ , 12 horas de exposición) inducir el equivalente a una exposición de 5,000 R con hicantona, mientras que la dosis de 50  $\mu\text{g/ml}$  produjo el equivalente mutágeno de una exposición de 120 R en células linfomatosas de ratón, después de un período de tratamiento de dos horas. Las observaciones preliminares en sujetos humanos tratados con dosis terapéuticas de hicantona indicaron un aumento dos veces mayor de las rupturas cromosómicas, pero en cambio no se observó ningún aumento en la frecuencia de ausencia de disyunción.

Se podrían resumir los datos sobre microorganismos y células somáticas de mamíferos indicando que la hicantona demostró ser mutágena o inductora de aberraciones cromosómicas en cada uno de los sistemas utilizados y que se produjeron mutaciones puntuales, recombinaciones mitóticas y anomalías cromosómicas tanto *in vitro* como *in vivo*.

### Conclusión

Sin duda alguna la hicantona tiene posibilidades de ejercer una interacción con el material genómico y puede inducir alteraciones en la información genética de células somáticas. El significado de estos resultados con respecto al hombre no está claramente definido, pero como los agentes que inducen cáncer —ya sean físicos, químicos o víricos— tienen la propiedad común de ejercer una interacción con el genoma, se deberían considerar las posibilidades carcinógenas de la hicantona. Los datos sobre la transformación neoplásica y otros indicadores antes mencionados, sobre la "acción carcinógena de la hicantona", vienen a corroborar en parte este criterio.

### 6.2 Otros medicamentos

El metrifonato sólo se ha ensayado con respecto a la letalidad dominante, y únicamente se han notificado pruebas con niridazol en dos microorganismos. En ninguno de los casos se observaron efectos positivos. El Grupo Consultivo no dispone de información sobre los compuestos de antimonio.

## 7. Índice relativo de costo-eficacia y consideraciones de orden práctico

La inmensa mayoría de los focos endémicos de esquistosomiasis se encuentran en países en desarrollo. Los fondos disponibles para combatir la enfermedad deberían utilizarse con el máximo beneficio. En consecuencia, al seleccionar uno o varios de los medicamentos disponibles para las campañas de tratamiento, debería aplicarse un índice relativo de costo-eficacia. Los parámetros que podrían investigarse para formular este índice serían los siguientes: costo de los medicamentos; costos no correspondientes a los medicamentos; costos de los efectos secundarios de los medicamentos derivados de la imposibilidad de que cierto porcentaje de pacientes terminen el tratamiento y otros factores.

### 7.1 Costo de los medicamentos

Este costo, que en la actualidad es reducido en relación con el costo total del tratamiento, debería calcularse como el costo total del medicamento necesario para el curso del tratamiento de un adulto, incluido el del diluyente, si procediera su empleo.

### 7.2 Costos no correspondientes a los medicamentos

En estos costos están incluidos los sueldos de personal, el equipo y los gastos del propio paciente tales como la pérdida de ingresos o los gastos de transporte. Estos gastos podrían calcularse como el total de los no relacionados con el medicamento para un curso de tratamiento, incluidos los refe-

rentes al número de visitas del paciente necesarias para reducir un determinado tratamiento. Sin embargo, si el paciente se hospitaliza para recibir tratamiento, el total de los costos no correspondientes al medicamento para un curso de tratamiento, son los del hospital más los otros factores antes mencionados.

### 7.3 Costos de los efectos secundarios de los medicamentos derivados de la imposibilidad de terminar el tratamiento

Estos costos incluyen los de tratamiento desperdiciado (medicamentos u otros gastos) del paciente hospitalizado o ambulatorio, así como los gastos de cualquier hospitalización necesaria para tratar los efectos secundarios. También debe calcularse la pérdida de ingresos del enfermo a consecuencia de su incapacidad para trabajar durante varios días.

### 7.4 Otros factores

En general, el método de tratamiento debe seleccionarse en cada caso teniendo en cuenta, además del costo, los medios disponibles y la eficacia relativa de cada medicamento con respecto a las distintas especies del parásito.

7.4.1 *Antimonio*. La administración por vía intravenosa del medicamento y el curso prolongado del tratamiento entorpecen las campañas en gran escala.

7.4.2 *Niridazol*. En el caso de la esquistosomiasis intestinal, es decir, debida a *S. mansoni* y *S. japonicum*, y particularmente en presencia de hepatosplenomegalia, la elevada incidencia de efectos adversos sobre el sistema nervioso central no permiten el empleo de niridazol para el tratamiento en masa.

## 8. Recomendaciones

En octubre de 1971 un grupo consultivo examinó los datos disponibles en aquella fecha relativos a la hicantona, y con excepción de uno de sus miembros, dicho grupo no encontró razones suficientes que justifi-

caran una recomendación en el sentido de suspender el empleo de hicantona para el tratamiento de la esquistosomiasis. Se recomendó que esta decisión se examinara de nuevo en cuanto se dispusiera de nuevos datos, y que los riesgos inherentes al uso de otros esquistosomicidas, incluido el niridazol y el metrifonato, fueran objeto de una evaluación crítica análoga (OMS, 1971).

En la presente reunión se han evaluado nuevos datos sobre la hicantona así como la información disponible sobre el niridazol y el metrifonato, tanto en lo referente a la eficacia como a la toxicidad de estos productos. El Grupo Consultivo reconoció que el empleo de los esquistosomicidas actualmente disponibles encierra un elemento de riesgo para el hombre. Por consiguiente estos medicamentos potencialmente tóxicos deben utilizarse de manera selectiva, teniendo en consideración las especies de parásitos y la condición del huésped humano.

A base de estas consideraciones, se han evaluado los datos, y el Grupo ha llegado a las conclusiones siguientes:\*

1) El Grupo no halla razón suficiente para justificar una recomendación en el sentido de que se suspenda el empleo de hicantona o de niridazol para el tratamiento de la esquistosomiasis.

2) El metrifonato todavía no se consigue en el mercado. Hasta la fecha solo han sido tratados con este medicamento un reducido número de enfermos, en contraste con los que ya han recibido niridazol e hicantona. Por lo tanto, el Grupo recomienda que se lleven a cabo nuevos ensayos con metrifonato para el tratamiento de enfermos infectados por *S. haematobium*.

3) Las decisiones sobre los medicamentos que se utilizarán para combatir las esquistosomiasis, especialmente en los programas de campañas en masa, deberán tener en

\* Después de aprobado el informe en su totalidad, y sin ninguna objeción, un participante, el Dr. Bueding, pidió que se tomara nota de que él no apoyaba la Recomendación 1.

consideración las condiciones que prevalezan en la población interesada.

4) Se requieren otros datos sobre la toxicidad, especialmente sobre la acción mutágena, teratógena y carcinógena, de ciertos esquistosomicidas. Se necesitan también datos comparables de cada medicamento, a fin de determinar los relativos riesgos derivados de su empleo clínico.

5) La OMS debería cotejar y examinar los resultados de las pruebas sobre la actividad carcinógena de los esquistosomicidas en animales y comunicar las conclusiones a otras reuniones de grupos consultivos. En caso necesario se deberían emprender in-

vestigaciones para obtener datos sobre la acción carcinógena, que fueran lo suficientemente completos para facilitar las decisiones sobre los riesgos de actividad carcinógena de estos medicamentos en el hombre.

6) Se debería considerar la ejecución de estudios retrospectivos y prospectivos en el ser humano a los efectos de obtener información relativa a la posibilidad de acción teratógena de neoplasmas y de otros efectos adversos en los enfermos tratados.

7) Los esquistosomicidas solo deben administrarse a las personas parasitológicamente positivas.

## ANEXO II

### Participantes

#### *Miembros*

Dr. A. Abadallah, Subsecretario, Ministerio de Salud Pública, El Cairo, República Arabe de Egipto.

Profesor E. Bueding, Departamento de Patología, Escuela de Higiene y Salud Pública, Universidad Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, EUA.

Profesor D. B. Clayson, Departamento de Patología Experimental e Investigaciones del Cáncer, Escuela de Medicina, Universidad de Leeds, Leeds, Reino Unido.

Profesor F. Coulston, Director, Instituto de Patología Experimental y Toxicología. Escuela de Medicina de Albany, Albany, Nueva York, EUA.

Dr. W. G. Flamm, Jefe, Citogenética Somática, Instituto Nacional de Ciencias de Salud Ambiental, Research Triangle Park, Carolina del Norte, EUA.

Dr. O. Frota-Pessoa, Jefe, Laboratorio de Genética Humana, Departamento de Biología, Universidad de São Paulo, Brasil.

Profesor D. R. Laurence, Profesor de Farmacología y Terapéutica, Escuela de Medicina del Hospital del Colegio Universitario,

Universidad de Londres, Londres, Reino Unido (Director de Debates).

Dr. R. Plestina, Instituto de Investigaciones Médicas, Departamento de Toxicología, Academia Yugoslava de Ciencias y Artes, Zagreb, Yugoslavia.

Dr. W. L. Russell, Director Científico, Sección de Genética de los Mamíferos, División de Biología, Laboratorio Nacional de Oak Ridge, Tennessee, EUA (Relator).

Prof. T. H. Weller, Jefe, Departamento de Salud Pública Tropical, Escuela de Salud Pública, Universidad de Harvard, Boston, Mass., EUA.

#### *Secretaría (OMS, Ginebra)*

Dr. N. Ansari, Jefe, Enfermedades Parasitarias, División de Enfermedades Transmisibles.

Dr. A. Buck, Enfermedades Parasitarias, División de Enfermedades Transmisibles.

Dr. V. Fattorusso, Director, División de Farmacología y Toxicología.

Dr. H. Friebel, Jefe, Eficacia e Inocuidad de los Medicamentos, División de Farmacología y Toxicología.

Dr. N. H. Kent, Enfermedades Parasitarias, División de Enfermedades Transmisibles.

Dr. G. Lavoipierre, Investigaciones de Epidemiología, División de Investigaciones de Epidemiología y Ciencias de la Comunicación.

Dr. E. de Maar, Vigilancia Farmacológica, Centro de Investigaciones para la Vigilancia Farmacológica Internacional, División de Farmacología y Toxicología.

Dr. L. J. Olivier, Enfermedades Parasitarias, División de Enfermedades Transmisibles.

#### REFERENCIAS

- (1) Vogel, H. "Acquired resistance to *Schistosoma* infection in experimental animals". *Bull WHO* 18:1097-1103, 1958.
- (2) Vogel, H. "Beobachtungen über die erworbene Immunität von Rhesusaffen gegen *Schistosoma*-infektionen". *Z Tropenmed Parasit* 13:397-404, 1962.
- (3) Smithers, S. R. y Terry, R. J. "Naturally acquired resistance to experimental infections of *Schistosoma mansoni* in the Rhesus monkey (*Macaca mulatta*)". *Parasitology* 55:701-710, 1965.
- (4) Smithers, S. R. "Recent advances in the immunology of schistosomiasis". *Brit Med Bull* 28:49-54, 1972.
- (5) Yogore, M. G.; Lewert, R. M., y Santos, A. T. "Precipitins in serum from men with presumptive reexposure to cercariae of *S. japonicum*". *Amer J Trop Med Hyg* 20:54-61, 1971.
- (6) Cheever, A. W. "A quantitative *post mortem* study of schistosomiasis in man". *Amer J Trop Med Hyg* 17:38-64, 1968.
- (7) Forsyth, D. M. "A longitudinal study of endemic urinary schistosomiasis in a small East African community". *Bull WHO* 40:771-783, 1969.
- (8) Barbosa, F. S. y Voss, H. "Evolution of the clinical gradient of *Schistosoma mansoni* infection in a small town in North-eastern Brazil". *Bull WHO* 40:966-969, 1969.
- (9) Rogers, S. H. y Bueding, E. "Hycanthone resistance: Development in *Schistosoma mansoni*". *Science* 172:1057-1058, 1971.
- (10) Organización Mundial de la Salud. "Principios para la investigación y la evaluación de la acción carcinogénica en los ensayos de medicamentos". *Ser Inf Técn* 426, 1969.
- (11) Hetrick, F. M. "Transformation of Rauscher virus-infected cell cultures following treatment with hycanthone and lucanthone". (En prensa.)
- (12) Erturk, E.; Cohen, S. M., y Bryan, G. T. "Carcinogenicity of N-[4-(Nitro-2-thiazolyl)] acetamide in female rats". *Cancer Res* 30:936-941, 1970.
- (13) Cohen, S. M.; Erturk, E., y Bryan, G. T. "Production of leukemia and stomach neoplasms in Swiss, RF, BALB/c and C3H female mice by feeding N-[4-(5-Nitro-2-furyl)-2-thiazolyl] acetamide". *Cancer Res* 30:2320-2323, 1970.