

Información Farmacológica

Octubre 1983

Esquistosomiasis: progresos realizados en el tratamiento quimioterapéutico

Durante los últimos cinco años se han realizado grandes progresos en la elaboración de medicamentos para tratar las tres formas de esquistosomiasis, enfermedad parasitaria que afecta por lo menos a 200 millones de personas en más de 73 países. Los nuevos fármacos son mucho menos tóxicos que los anteriores, se administran por vía oral, resultan más eficaces y en general el tratamiento lleva mucho menos tiempo. El mayor inconveniente es su costo ini-

cial. Sin embargo, dado que tienen pocos efectos secundarios y son más fáciles de administrar, exigen menos tiempo del personal de salud, menos medios de transporte y menos asistencia médica debida a complicaciones. Por otra parte, los pacientes muestran también mejor disposición a aceptar esos medicamentos, que tienen menor toxicidad.

En el cuadro 1 se describen los fármacos de uso más frecuente en la actualidad, así como también sus costos relativos. Con la cooperación de la OMS, en muchos países se han realizado amplios ensayos prácticos del praziquantel. La aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos se esperaba para finales de 1982 o principios de 1983, una vez terminados en el país los ensayos prácticos. El praziquantel es particularmente útil contra *Schistosoma japonicum*, contra infecciones combinadas por *S. haematobium* y *S. mansoni* y contra las debidas a *S. mansoni* en Africa oriental. No se incluye la hicañtona contra *S. haematobium* y *S. mansoni* porque las graves dudas sobre su toxicidad (rara, pero letal) y su acción carcinógena han hecho que el uso del fármaco se prohíba en muchos lugares. De modo análogo se excluye el

En este número:

- ESQUISTOSOMIASIS
- NUEVAS ESPECIALIDADES TERAPEUTICAS EN EUA
- ZOMEPIRAC SODICO
- REUNIONES
- PUBLICACIONES

Información Farmacológica resume los antecedentes científicos y las decisiones oficiales que han llevado a retirar del mercado determinados fármacos, o a restringir su uso en los países miembros. Se publica como una sección especializada del *Boletín* en enero, abril, julio y octubre. Las referencias bibliográficas y las separatas pueden solicitarse a: Programa de Desarrollo de Tecnología de Salud, Organización Panamericana de la Salud, 525 Twenty-third St., N. W., Washington, D.C. 20037, EUA.

CUADRO 1—Medicamentos contra la esquistosomiasis.^a

Nombre genérico, marca, fabricante	Eficaz contra	Dosis (mg de medicamento/kg de peso corporal)	Posibles efectos secundarios	Forma farmacéutica	Costo aproximado por tratamiento (para una persona de 50 kg de peso en US\$) ^b
Metrifonato (Bilarcil, Bayer AG)	<i>S. haematobium</i>	3 × 7,5-10 mg/kg a intervalos de dos semanas	Náuseas leves ocasionales, cefalalgia, dolor abdominal	Tabletas de 100 mg	0,30 (más: tiempo de transporte y personal para la 2ª y la 3ª dosis)
Oxamniquina (Mansil, Vansil, Pfizer)	<i>S. mansoni</i>	Brasil y Africa occidental. Adultos: 12-15 mg/kg; niños de menos de 30 kg: 2 × 10 mg/kg a intervalos de 2-8 horas. Egipto, Sudán, Africa oriental y meridional 2 × 15 (mg/kg)/día durante 2 días. De preferencia administrado con alimentos	Vértigos y somnolencia, raramente cefalalgia, vómitos, alucinaciones	Cápsulas de 250 mg, jarrabe de 50 mg/ml	3-12 (según dosis)
Praziquantel (Biltricide, Bayer AG)	Las tres variedades, y también la teniasis	Contra <i>S. haematobium</i> y <i>S. mansoni</i> 40 mg/kg. Contra <i>S. japonicum</i> 3 × 20 mg en 24 horas	A veces, dolor abdominal leve, vértigos y cefalalgia	Cápsulas de 600 mg	3-5 ^c

^a Ninguno de estos medicamentos es recomendable para mujeres gestantes y niños de menos de un año de edad.

^b Según los precios más bajos existentes en el sector público para instituciones que hacen pedidos cuantiosos. El costo unitario para pedidos más pequeños puede ser bastante mayor.

^c Todavía no se ha anunciado el precio oficial del praziquantel.

niridazol porque los estudios con animales han suscitado dudas acerca de sus propiedades carcinógenas y mutágenas. Por otra parte, el niridazol suele tener efectos secundarios y requiere tratamientos largos y con dosis múltiples. Ya no se recomienda el uso de productos a base de antimonio, como

el estibocaptato, porque son mucho más tóxicos que los nuevos medicamentos y, además, resultan difíciles de administrar.

Entre otros medicamentos prometedores que actualmente son objeto de ensayo pueden citarse el oltipraz, que es sumamente activo contra *S. haema-*

tobium y *S. mansoni*, y estaba previsto para ensayos en gran escala en 1982; el amosconato es eficaz contra las tres formas de esquistosomiasis, pero de momento las pruebas de toxicidad en primates se encuentran en una fase mucho más preliminar. Aunque ambos fármacos se administran por vía oral, el oltipraz puede exigir más de una dosis para que tenga eficacia óptima, mientras que el amosconato requiere una sola dosis.

Los medicamentos eficaces contra más de un tipo de esquistosomiasis son de particular utilidad en las zonas geográficas donde prevalecen a la vez *S. mansoni* y *S. haematobium*. Es más fácil y resulta más económico administrar solo un fármaco en caso de infección mixta. Del mismo modo, dado que no se han hecho pruebas sobre la toxicidad de los medicamentos administrados al mismo tiempo, debe evitarse el riesgo de una acción combinada peligrosa. (Fuente: *Health Technology Direction*. Program for Appropriate Technology in Health, vol. 2, N° 1. Seattle, 1982.)

Nuevas especialidades terapéuticas comercializadas en Estados Unidos en 1982

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos aprobó 28 agentes nuevos en 1982, de los cuales 23 están indicados para usos terapéuticos. En el cuadro 2 se han listado estas nuevas especialidades terapéuticas, junto con seis sustancias aprobadas por la FDA en 1981 y comercializadas en 1982.

Zomepirac sódico: reacciones adversas y retiro del mercado

En marzo de 1983 la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos anunció el retiro del mercado del zomepirac sódico, comercializado bajo el nombre de marca Zomax por los laboratorios McNeil de la casa Johnson and Johnson. El fármaco es un antiinflamatorio no esteroide indicado para el alivio de dolor leve a moderadamente severo. Zomax fue voluntariamente retirado por el fabricante el 4 de marzo debido a informes de fuertes reacciones alérgicas, incluyendo cinco muertes por anafilaxis. En Estados Unidos se recomendó a los pacientes discontinuar el uso del medicamento y devolver las tabletas a las farmacias.

La FDA aprobó la comercialización del producto en octubre de 1980. Desde esa fecha han fallecido dos personas con sensibilidad a la aspirina. Las otras tres muertes ocurrieron en pacientes sin historia médica de intolerancia a la aspirina, pero que habiendo tomado zomepirac, suspendieron su uso por un tiempo y después recomenzaron su administración. Además de los cinco casos mencionados se han recibido informes de unas 1 100 reacciones adversas no fatales aunque algunas bastante graves. El laboratorio McNeil estima que unos 15 millones de personas han usado el producto desde su comercialización en Estados Unidos. Durante esta época, el fabricante y la FDA han seguido los informes de reacciones adversas al zomepirac. Basándose en ellos, el instructivo que acompaña al producto se revisó en abril de 1982 y el fabricante

CUADRO 2—Nuevas especialidades terapéuticas aprobadas y comercializadas en Estados Unidos de América en 1981.^a

Nombre genérico	Nombre comercial	Fabricante	Clasificación terapéutica	Presentación	Clasificación de FDA ^b
Aciclovir	Zovirax	Burroughs Wellcome	Antivírico	Ungüento Parenteral	1-B ^c
Alclometasona, dipropionato ^d	Vaderm	Schering	Esteroides tópicos		1-C
Azlocilina sódica	Azlin	Miles	Antibiótico	Parenteral	1-C
Benoxaprofeno ^e	Oraflex	Lilly	Antiinflamatorio	Tableta	1-C
Cefoperazona sódica	Cefobid	Roerig	Antibiótico	Parenteral	1-C
Ciclopirox ^d	Loprox	Hoechst-Roussel	Antimicótico		1-C
Diflunisal	Dolobid	Merck Sharp & Dohme	Analgésico/antiinflamatorio	Tableta	1-B
Diltiazem HCl	Cardizem	Marion	Antianginal	Tableta	1-C
Econazol, nitrato	Spectazole	Ortho	Antimicótico		1-C
Estramustina, fosfato sódico ^f	Emcyt	Roche	Antineoplásico	Cápsula	1-C
Etomidato ^d	Amidate Hypnomidate	Abbott Janssen	Anestésico general		1-C
Fosfato de celulosa sódica ^d	Calcibind	Univ. de Texas	Hipercalcemia		1-A
Gemfibrozil ^f	Lopid	Parke-Davis	Antihiperlipidémico	Cápsula	1-C
Guanabenz, acetato	Wytensin	Wyeth	Antihipertensivo	Tableta	1-C
Guanadrel, sulfato ^d	Hylorel	Upjohn	Antihipertensivo		1-C
Insulina, humana biosintética ^d	Humulin	Lilly	Antidiabético		1-C
Isotretinoína	Accutane	Roche	Acné	Cápsula	1-A
Malatión	Prioderm	Purdue Frederick	Pediculicida	Loción	1-C
Niclosamida	Niclocide	Miles	Antihelmíntico	Tableta	1-B
Nifedipina ^f	Procardia	Pfizer	Antianginal	Cápsula	1-B
Pindolol	Visken	Sandoz	Antihipertensivo	Tableta	1-C
Piperacilina	Pipracil	Lederle	Antibiótico	Parenteral	1-B
Piroxicam	Feldene	Pfizer	Antiinflamatorio	Cápsula	1-C
Praziquantel ^d	Biltricide	Miles	Antiesquistosomiasis		1-A
Quimopapafina	Chymodiactin	Smith	Discos lumbares herniados	Parenteral	1-A
Streptozocina	Zanosar	Upjohn	Antineoplásico	Parenteral	1-C
Sulfadoxina/pirimetamina ^f	Fansidar	Roche	Antimalárico	Tableta	1,4-B
Trazodona, HCl ^f	Desyrel	Mead Johnson	Antidepresivo	Tableta	1-C
Triazolam ^d	Halcion	Upjohn	Hipnótico		1-C

^a Además de los nuevos agentes terapéuticos, en 1982 la FDA aprobó cinco nuevos productos de diagnóstico.

^b Clasificación de nuevos medicamentos de la FDA: 1 = nueva entidad molecular; A = avance terapéutico significativo; B = avance modesto; C = poco o ningún avance terapéutico.

^c El aciclovir fue inicialmente aprobado como ungüento y clasificado como 1-B. Cuando se aprobó la presentación parenteral, se clasificó como 3-A, es decir, una nueva presentación que constituye un avance terapéutico significativo.

^d Aprobado en 1982, pero no comercializado en ese año.

^e Retirado del mercado.

^f Aprobado por la FDA en 1981, comercializado en 1982.

Fuente: Hussar, D. A. New Drugs of 1982. *Am Pharm* NS23(3)19-22, 1983. Derechos de autor 1982, *Am Pharm*, American Pharmaceutical Association, EUA. Reservados todos los derechos. Traducción autorizada.

informó al cuerpo médico acerca del potencial del producto de causar reacciones graves. Debido al aumento aparente de reacciones de carácter anafiláctico y al hecho de que cuatro de las cinco muertes ocurrieron desde el comienzo del año, el laboratorio notificó a la FDA sobre el retiro temporal del producto del mercado hasta que se complete una evaluación de las reacciones y se introduzcan las modificaciones necesarias en el instructivo del medicamento. A comienzos de 1983 el zomepirac sódico estaba comercializado en 34 países, entre ellos Argentina, Brasil, Canadá y México, y estaban pendientes solicitudes de registro en otros 35 países. El laboratorio McNeil ha informado a sus filiales sobre el retiro del fármaco y solicitó a sus representantes que se pusieran en contacto con las autoridades sanitarias de los países en los cuales se encuentra el producto a la venta, con el fin de tomar las medidas necesarias. (Fuente: Comunicación de la FDA, 7 de marzo de 1983.)

Reuniones

II Reunión de la Organización de Farmacéuticos Iberolatinos

Con objeto de difundir y fortalecer la profesión farmacéutica entre profesionales de lengua latina, un grupo de farmacéuticos radicados en Estados Unidos estableció, en 1981, las bases para constituir la Organización de Farmacéuticos Iberolatinos (OFIL).

En la segunda reunión de esta Organización, celebrada en Los Angeles, EUA, del 5 al 10 de diciembre de 1982,

representantes de 10 países de lengua latina discutieron la importancia de difundir la existencia de la Organización entre los farmacéuticos iberolatinos. Se concluyó recoger el mayor número posible de sugerencias para elaborar los estatutos de la Organización y analizarlas en la siguiente reunión de la OFIL que se celebrará en Atlanta, EUA, en diciembre de 1983 durante la Reunión de la Sociedad Americana de Farmacéuticos Hospitalarios (American Society of Hospital Pharmacists). Los objetivos y los estatutos debidamente analizados y elaborados deberán aprobarse en el I Congreso de la OFIL que tendrá lugar en Alicante, España, en 1984.

La reunión consideró asimismo que dados los numerosos problemas que puede plantear la incorporación de expresiones de lenguas extranjeras se utilicen como idiomas oficiales de la Organización el español y el portugués. Se procedió después a la elección de un Comité Ejecutivo que quedó integrado de la siguiente manera: Presidente, Dr. Juan Robayo (Estados Unidos de América); Vicepresidente, Dr. José Aleixo Prates e Silva (Brasil); Secretario, Dr. Lucio Blanco (Estados Unidos de América), y Tesorero, Dr. Joaquín Ronda Beltrán (España).

La edición del *Boletín* mensual de la OFIL que estaba a cargo del Dr. Juan Robayo de la Universidad de Oklahoma pasará a manos del Dr. Antonio García Añesta, director del Centro de Información de Medicamentos de la Seguridad Social de España, a partir de julio de 1983 y la distribución de esa publicación estará a cargo del Dr. José Aleixo Prates e Silva de la Universidad

Federal de Rio Grande do Norte, Brasil. (Fuente: Comunicación de la Dra. Iracema Joana Salim Estefan, Ministerio de Educación y Cultura, Brasilia, 21 de enero de 1983.)

Publicaciones

Postmarketing Surveillance of Prescription Drugs. Washington, D.C., Office of Technology Assessment, 1982. (Número de catálogo GPO 052-003-00839-9.) Precio: US\$ 5,00.

En este informe de la OTA (Office of Technology Assessment) se describen el proceso de aprobación de medicamentos, la historia y los objetivos de la vigilancia ulterior a la comercialización, los métodos de prueba anteriores y posteriores a la autorización, y las actividades actuales de vigilancia ulterior. Además, se ofrecen opciones en materia de legislación, inclusive modos de reforzar la autoridad de la FDA en las evaluaciones de medicamentos de venta autorizada con receta.

El proceso preliminar de aprobación es ahora el método principal para evaluar la inocuidad y la eficacia de los medicamentos de venta con receta. Sin embargo, las pruebas preliminares no permiten detectar algunos efectos adversos que pueden manifestarse al cabo de meses, o incluso años, de empleo de un medicamento. En consecuencia, durante el pasado decenio se propusieron actividades de vigilancia ulterior a la comercialización, con objeto de determinar de manera más fehaciente los posibles efectos benéficos y adversos de los medicamentos.

El actual interés en la evaluación y la vigilancia de medicamentos despachados con receta se centra en el proceso de aprobación preliminar y en el tiempo que tarda la FDA en dar su aprobación. Ese interés queda reflejado en lo siguiente: a) presentación de proyectos al Congreso para prolongar la duración de las patentes de medicamentos y otros productos objeto de reglamentación federal por un período equivalente al tiempo que lleva el proceso de aprobación preliminar de su venta al público; b) establecimiento reciente de una comisión del Congreso para el proceso de aprobación federal de medicamentos; y c) propuestas de mejora y aceleración de dicho proceso. Sin embargo, la vigilancia de medicamentos con ulterioridad a la comercialización es también un asunto clave de política.

El problema de la vigilancia ulterior de los efectos de los medicamentos aprobados ha recibido atención solo periódicamente. En agosto de 1982, Eli Lilly & Co. retiró de la venta su antiartrítico Oralflex[®], que se había prohibido en Gran Bretaña hasta que se hubiera demostrado la relación del producto con ciertos efectos adversos, inclusive letales. El medicamento había estado a la venta en Gran Bretaña durante dos años, y en Estados Unidos durante solo tres meses. En enero de 1980 se registró un caso similar, cuando Smith Kline & French retiraron de la venta su antihipertensivo Selacryn[®], a raíz de informes sobre efectos hepáticos adversos y defunciones. Aunque la FDA puede prohibir un medicamento de inmediato por representar un "riesgo inminente para la salud pública", solo ha utilizado esa autoridad una vez,

en 1977, cuando prohibió el antidiabético fenformina.

Las opciones de tipo legislativo que podrían reforzar la autoridad de la FDA en el período ulterior a la comercialización son: a) que se le dé a la FDA atribuciones para que exija estudios ulteriores; b) que se autorice a la FDA para que limite la distribución, la venta y la administración de un medicamento; y c) que se modifique el criterio para el retiro inmediato de un medicamento del mercado, cambiando dicho criterio de "riesgo inminente para la salud pública" por el de "riesgo excesivo de morbilidad para cualquier sector de la población" u otra norma menos restrictiva. Esas opciones se podrían estudiar

independientemente de cualesquiera revisiones del proceso de aprobación preliminar a la puesta a la venta.

El informe de la OTA contiene además pautas para determinar si los posibles cambios del proceso de aprobación de medicamentos afectarían la capacidad actual del organismo para detectar reacciones adversas antes de la autorización de venta.

La OTA es un servicio analítico del Congreso de Estados Unidos cuya función básica consiste en ayudar al poder legislativo a anticiparse a los efectos positivos y negativos del cambio tecnológico, y establecer los planes correspondientes.