



Carlos Bustamante Rojas, Medico Farmaepidemiólogo M.Sc. Postgrado en Farmacología, Universidad Nacional de Colombia

LA ASPIRINA ES INEFICAZ EN LA PREVENCIÓN DE LA PREECLAMPSIA

La utilización de aspirina para prevenir la pre-eclampsia tuvo su origen en la década pasada, cuando dos pequeños estudios mostraron resultados dramáticos, casi que eliminando completamente esta condición en las mujeres tratadas. Desde entonces, sin embargo, varios grandes estudios han fracasado en demostrar algún beneficio.

Tres recientes estudios han confirmado que la aspirina no aporta ningún beneficio en la prevención de la pre-eclampsia o en reducir los efectos de ésta en los recién nacidos. Sin embargo, y a pesar de la evidencia cada vez mayor de ineficacia, muchos continúan usándola de rutina con este fin. El resultado de un primer ensayo clínico aleatorizado con 2.539 mujeres en alto riesgo para presentar pre-eclampsia, llevado a cabo en el National Institute of Child Health and Human Development en los Estados Unidos, demostró categóricamente que el tratamiento preventivo con aspirina no sirve; las diferencias halladas frente al placebo no fueron estadísticamente significativas, tomando para el estudio mujeres con diabetes previa, hipertensión arterial, o antecedentes de pre-eclampsia. Tampoco hubo ninguna diferencia en cuanto al número de partos pretérmino, bajo peso para la edad gestacional y mortalidad. Todas las mujeres fueron incluidas en el estudio entre las semanas 13 y 26 de gestación y recibieron 60 mg de

aspirina o placebo al día. En los otros dos estudios que incluyeron 3.500 mujeres en Barbados y 6.000 primigestantes en Jamaica, se repitieron los mismos resultados del estudio norteamericano.

Pero el Dr. Michael de Swiet, obstetra del Queen Charlotte's Hospital de Londres, quien participó hace ya algún tiempo en otro gran estudio con 9000 pacientes, que también fracasó, el Collaborative Low dose Aspirine Study in Pregnancy (CLASP), cree que es necesario hacer otros estudios con dosis más altas de aspirina del orden de 150 mg, basado en análisis posteriores del CLASP que sugieren que podría obtenerse algún beneficio en las mujeres de alto riesgo, tratándolas de una manera precoz (**Bower H**, Studies reject aspirin for prevention of pre-eclampsia. *BMJ* 1998; 316: 885).

FDA RECIBE CRÍTICAS POR EL TIEMPO EMPLEADO EN APROBACIÓN DE NUEVOS FÁRMACOS

El debate en Estados Unidos sobre el tiempo óptimo necesario para que la FDA estudie y evalúe la documentación sobre nuevos fármacos se remonta a 1962, cuando el Congreso aprobó los criterios para probar la seguridad y eficacia de los fármacos. Durante años, la FDA fue acusada de retrasar injustificadamente su aprobación y ahora es atacada por actuar apresuradamente en la aprobación de fármacos que luego han tenido que ser retirados del mercado.

En el primer caso, en 1995 un representante a la Cámara del partido republicano, se refirió a la FDA como unos "asesinos de oficio" pues, según él, por sus excesivas exigencias retrasaban el lanzamiento de nuevos fármacos que estancaban el crecimiento de la industria farmacéutica.

En 1992 la FDA consiguió tramitar ante el Congreso, una ley que exige a las compañías farmacéuticas el pago de unos honorarios por el estudio de la documentación para la aprobación de nuevos fármacos. El dinero así recaudado, ha sido empleado en la contratación de cerca de 600 nuevos revisores que han acelerado el proceso de aprobación, abriéndose ahora un debate por la exagerada rapidez con que se hacen las aprobaciones.

Tres nuevos fármacos han sido retirados del mercado en los últimos 12 meses: el calcioantagonista mibefradil, el análogo de anfetaminas dexfenfluramina y en septiembre pasado el analgésico/antiinflamatorio bromfenac sódico. Los críticos de la FDA citan estos tres casos como una evidencia de la presión ejercida por la industria farmacéutica y otros grupos con especiales intereses que han acelerado el proceso de revisión hasta el punto de poner en peligro la salud pública.

Inevitablemente, dice la FDA, los retiros ocurren en proporción directa al número de nuevos fármacos aprobados y lanzados al mercado y evidentemente, éste se ha duplicado en

la última década, pasando de un promedio de 20 nuevos fármacos por año al principio de la década, a 40 por año en los últimos dos años.

Existen otras razones adicionales para esta explosión de nuevos fármacos aprobados: en primer lugar, las casas farmacéuticas destinan considerables sumas de dinero en investigación y desarrollo de nuevos productos a partir de algunas clases de fármacos altamente lucrativos desde la mitad de la década de los 80, en particular los bloqueadores de los canales de calcio, los inhibidores de la ECA, las estatinas, los antagonistas H_2 y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. En segundo lugar, algunos grupos de activistas de SIDA y cáncer presionan a la agencia para que adopte un rápido proceso que apruebe nuevos fármacos que salven vidas.

De otro lado, la incidencia de efectos adversos raros sólo se hace visible cuando el nuevo fármaco empieza a ser utilizado por grupos muy heterogéneos de población, mucho más grandes de lo que cualquier ensayo clínico podría replicar. El uso del analgésico antiinflamatorio bromfenac, por ejemplo, resultó en la muerte de cuatro pacientes y en ocho trasplantes de hígado de un total de 2.5 millones de pacientes tratados, algo que no hubiera podido ser detectado por ningún ensayo clínico, por grande que fuera (**Kleinke JD, Gottlieb S.** Is the FDA approving drugs too fast? *BMJ* 1998; 317: 899-900).

NUEVO TUBERCULOSTÁTICO APROBADO POR LA FDA

Luego de 25 años de no aprobar ningún nuevo tuberculostático, la FDA acaba

de aprobar el RIFAPENTIN, análogo de la rifampicina. Está indicado para el tratamiento de la TBC pulmonar pero debe ser utilizado simultáneamente en conjunción con otros antituberculosos. Se espera que éste incremente el cumplimiento de los pacientes, ya que tiene un curso de tratamiento más corto que los fármacos convencionales.

Los regímenes corrientes para TBC pulmonar activa requieren un mínimo de 6-9 meses de tratamiento con por lo menos tres fármacos que usualmente incluyen isoniazida, rifampicina y pyrazinamida y el tratamiento se puede extender a más de un año en los casos más resistentes. Ya que el tratamiento es largo y complicado, el incumplimiento de los pacientes es muy alto y son comunes los errores de medicación, factores que contribuyen a la aparición de resistencias.

Al igual que la rifampicina, el rifapentin se administra dos veces por semana durante dos meses, en compañía de isoniazida, pyrazinamida y etambutol. Durante los siguientes cuatro meses de tratamiento, es suficiente una toma semanal de rifapentin, lo cual se espera que mejore el cumplimiento de los pacientes (**Josefson D.** FDA approves tuberculosis drug. *BMJ* 1998; 317: 11).

ALTERACIONES EN LOS LÍPIDOS Y ENFERMEDAD CARDÍACA POR INHIBIDORES DE PROTEASAS

Se está culpando a los inhibidores de proteasas, uno de los más populares grupos de fármacos consumidos por pacientes infectados por HIV, de causar disturbios en la distribución de la grasa corporal junto con un

incremento en las concentraciones de colesterol. Los datos presentados por varios grupos de trabajo en la 12a. conferencia sobre SIDA en Ginebra, confirmaron informes previos que algunos pacientes que reciben inhibidores de proteasas han desarrollado "cuello de búfalo" y obesidad del tronco (lipodistrofia). También se ha visto que se afectan las concentraciones plasmáticas de lípidos, aumentándose grandemente el riesgo de enfermedad cardíaca prematura. Los dos fármacos que están más implicados en tales cambios metabólicos son el retonavir y el saquinavir.

Una de las participantes en la conferencia presentó un estudio sobre 116 pacientes que reciben estos fármacos, informando que 18% habían desarrollado cambios corporales que recuerdan al síndrome de Cushing, mientras que 86% de ellas tenían bajas concentraciones de lipoproteínas de alta densidad y 48% habían experimentado una elevación en el colesterol plasmático; el tiempo promedio en que las mujeres habían tomado inhibidores de proteasas fue de 13.6 meses. Estos datos están de acuerdo con los presentados por otros investigadores como el Dr. David Cooper del St Vincent's Hospital de Sydney, quien mostró que un 64% de un total de 100 pacientes examinados habían desarrollado distribución anormal de las grasas mientras recibían inhibidores de proteasas, en comparación con tan sólo 3% de pacientes con infección por HIV que no los estaban recibiendo. Algunos investigadores creen que el inhibidor de la proteasa podría estar bloqueando parcialmente las proteínas que controlan el metabolismo de los lípidos (**Berger A.** Protease inhibitors may cause fat abnormalities and hearth disease. *BMJ* 1998; 317: 100).