

Drug and Therapeutics

Vol. 38, No. 1

B U L L E T I N

Los anticonceptivos orales y el riesgo cardiovascular

En 1992, señalamos que «el anticonceptivo oral preferido para una mujer joven sana tal vez sigue siendo una preparación de 30 o 35 µg de estrógeno y uno de los nuevos progestógenos» (por ejemplo, desogestrel, gestodeno, norgestimato) (1). En 1995, se comprobó que los anticonceptivos orales combinados que contenían desogestrel o gestodeno acarrearían un riesgo de tromboembolia venosa cercano al doble del de las píldoras fabricadas con otros progestógenos (2), y el Comité de Inocuidad de los Medicamentos advirtió que las píldoras que contenían desogestrel y gestodeno solo podrían ser empleadas por mujeres que no toleraban otros anticonceptivos orales combinados y estaban dispuestas a aceptar un mayor riesgo de tromboembolia venosa. Después de un llamamiento hecho por las compañías farmacéuticas a la Comisión de Medicinas del Reino Unido, esa advertencia se ha modificado para indicar que, siempre y cuando la mujer esté plenamente informada del mayor riesgo, «la clase de anticonceptivo oral que conviene recetar debe ser un asunto de juicio clínico y elección personal» (3). Discutimos aquí las pruebas y los acontecimientos conducentes a esta última advertencia, reconsideramos nuestras recomendaciones previas y discutimos otros problemas cardiovasculares posiblemente relacionados con las píldoras anticonceptivas de administración oral.

Antecedentes

En 1969, el entonces Comité de Inocuidad de los Medicamentos advirtió que la tromboembolia venosa era un grave efecto indeseable de la administración de anticonceptivos orales combinados y que el riesgo aumentaba con la dosis de estrógeno (4). Como consecuencia, se aconsejó a los médicos que recetaran solamente píldoras anticonceptivas de 50 µg de estrógeno o menos. Se introdujeron al mercado píldoras que contenían bajas dosis de estrógeno (por ejemplo, 30 o 35 µg de etinilestradiol) junto con noretisterona o levonorgestrel, como componente de progestógeno. Luego se prepararon nuevos progestógenos (desogestrel, gestodeno y norgestimato) para uso en la píldora anticonceptiva oral combinada, con la intención de que tuvieran mejor interacción con los lípidos que los antiguos progestógenos, de manera que, en teoría, ocasionaran un menor riesgo de arteriopatía. Las combinaciones que contienen 50 µg o más de estrógeno se llaman comúnmente píldoras de la «primera generación». Las píldoras de la «segunda generación» contienen menos de 50 µg de estrógeno junto con levonorgestrel, noretisterona, norgestimato o acetato de ciproterona. Las píldoras de la «tercera generación» contienen desogestrel o gestodeno.

naran un menor riesgo de arteriopatía. Las combinaciones que contienen 50 µg o más de estrógeno se llaman comúnmente píldoras de la «primera generación». Las píldoras de la «segunda generación» contienen menos de 50 µg de estrógeno junto con levonorgestrel, noretisterona, norgestimato o acetato de ciproterona. Las píldoras de la «tercera generación» contienen desogestrel o gestodeno.

Tromboembolia venosa

La incidencia de tromboembolia venosa en mujeres sanas no embarazadas que no toman anticonceptivos orales combinados es de unos 5 casos anuales por 100.000 mujeres y ocurren alrededor de 60 casos por 100.000 embarazos (3). El riesgo que acarrearán esos anticonceptivos aumenta con la edad y puede elevarse en las mujeres con otros factores conocidos de riesgo de tromboembolia venosa, como obe-

sidad o tabaquismo (3). No hay pruebas convincentes de que el riesgo se haya reducido con la tendencia a usar productos con menores cantidades de estrógeno (5). En cambio, los resultados de cuatro extensos estudios de casos y testigos indicaron que el riesgo de tromboembolia venosa con las píldoras fabricadas con desogestrel y gestodeno se acercaba al doble del de las píldoras de la segunda generación (6-9). Esos estudios se criticaron por considerarse erróneos por causa de sesgo y de variables de confusión (10). Por ejemplo, se indicó que como las píldoras de la tercera generación se habían promovido como productos más inocuos, se podrían administrar, de preferencia, a las mujeres más expuestas a riesgo de trombosis. Sin embargo, el ajuste para tener en cuenta varios factores de riesgo tal vez causantes de confusión indica que difícilmente puede dejarse de lado la evaluación inicial del riesgo (6-9, 11).

En 1999 se evaluaron otros datos en la apelación presentada ante la Comisión de Medicinas, que concordó con la estimación anterior del riesgo de tromboembolia que acarrearán los anticonceptivos orales que contienen desogestrel y gestodeno. Sin embargo, la Comisión expresó una opinión sobre las repercusiones de esos riesgos para las usuarias de píldoras anticonceptivas distinta de la del Comité de Inocuidad de los Medicamentos, de manera que solicitó que en la hoja de características de los anticonceptivos de la tercera generación se incluyera una declaración a efectos de que la incidencia de tromboembolia venosa en usuarias de píldoras anticonceptivas de la segunda generación se aproxima a 15 casos anuales por 100.000 mujeres y en las de píldoras de

la tercera generación, a unos 25 casos anuales por 100.000 mujeres y que ese exceso no se ha explicado satisfactoriamente por medio de sesgo y de variables de confusión (3). Sin embargo, el debate continúa: algunos especialistas creen que las cifras correspondientes a las píldoras anticonceptivas de la tercera generación son demasiado bajas, particularmente en lo que respecta al riesgo para las mujeres jóvenes y para las usuarias de píldoras anticonceptivas por primera vez (12,13), pero otros indican que no hay una verdadera diferencia entre las píldoras anticonceptivas de las generaciones segunda y tercera (14-16). Hay muy pocos datos disponibles para poder hacer una evaluación segura del riesgo de tromboembolia venosa causado por las píldoras que contienen norgestimato.

Factores básicos pertinentes

Un factor genético conocido como mutación de Leiden del factor V, la causa hereditaria más común de trombofilia, produce resistencia a los efectos de la proteína C activada (APC), un anticoagulante natural, con lo que aumenta el riesgo de tromboembolia venosa. En comparación con otras usuarias de anticonceptivos orales combinados, las mujeres que presentan mutación de Leiden del factor V tienen un riesgo mucho mayor de tromboembolia venosa (6,17). En un estudio, la incidencia de tromboembolia venosa profunda en usuarias de píldoras anticonceptivas que presentaban esa mutación se acercó a 285 casos anuales por 100.000 mujeres en comparación con 30 casos anuales por 100.000 en usuarias de píldoras anticonceptivas sin esa característica (17). Los anticonceptivos orales también pueden causar resistencia a la APC (18). Las píldoras de la tercera generación parecen causar más resistencia a la APC que las de la segunda (18,19). Esto podría explicar el mayor riesgo de tromboembolia venosa observado en estudios epidemiológicos de esos productos, pero necesita confirmarse (19).

Repercusiones en el tratamiento

La atención clínica de las futuras usuarias de píldoras anticonceptivas debe incluir la preparación de una extensa historia clínica general y familiar con preguntas particulares sobre tromboembolia venosa (20). Además, los médicos que recetan esos

productos deben sospechar a la más mínima señal que existe un caso de tromboembolia venosa profunda y embolia pulmonar en mujeres jóvenes en buen estado físico que toman la píldora anticonceptiva oral combinada porque ese diagnóstico se pasa por alto con facilidad (21).

Infarto del miocardio

Las píldoras de la tercera generación pueden tener un efecto en el metabolismo de los lípidos, en teoría, más favorable que el de las píldoras de la segunda generación (22-24). Sin embargo, no se ha demostrado que eso produzca mejores resultados clínicos del tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. En un estudio de casos y testigos, hecho con 368 mujeres con infarto del miocardio y 941 testigos de idénticas características, no se encontró diferencia alguna en las estimaciones de riesgo correspondientes a las usuarias de píldoras de la segunda generación en comparación con las usuarias de las de la tercera generación, habida cuenta de que las del último grupo tenían más posibilidades de que se les hubiera examinado la tensión arterial antes de comenzar a tomar la píldora (25). En un segundo estudio de casos y testigos, hecho con 182 mujeres con infarto del miocardio y 635 testigos de idénticas características, se observó un menor riesgo de infarto del miocardio con las píldoras de la tercera generación en comparación con las de la segunda (razón de posibilidades ajustada de 0,28; intervalo de confianza de 95% de 0,08 a 0,86; $p = 0,026$) (26). Sin embargo, al parecer, los resultados no se corrigieron para tener en cuenta el menor número de mujeres sometidas a examen de hipertensión antes de empezar a tomar las píldoras de la segunda generación en comparación con el número de usuarias de píldoras de la tercera generación (27). En fecha más reciente, en un estudio comunitario más extenso de casos y testigos, hecho con 448 mujeres que habían sufrido infarto del miocardio y 1.728 testigos de idénticas características, no se observó relación alguna entre el uso de anticonceptivos orales combinados y el infarto del miocardio ni hubo diferencia alguna del riesgo con las píldoras anticonceptivas de las generaciones segunda y tercera (28). Por lo general, el riesgo de infarto del miocardio en las mujeres que toman un anticonceptivo oral combinado de cualquier generación parece aumentar

solamente cuando hay otro factor de riesgo, como tabaquismo, hiperlipidemia, diabetes mellitus, obesidad, hipertensión o antecedentes familiares de infarto del miocardio (25, 26, 28, 29). La píldora anticonceptiva oral combinada está contraindicada para las mujeres con factores de riesgo grave o múltiple de arteriopatía.

Accidente cerebrovascular isquémico

La incidencia de accidente cerebrovascular isquémico en mujeres de edad reproductiva no embarazadas se acerca a 5 casos anuales por 100.000 (30). En mujeres no fumadoras ni hipertensas sometidas a examen de la tensión arterial antes de comenzar a tomar un anticonceptivo oral, el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico de quienes toman un anticonceptivo oral combinado en dosis bajas es aproximadamente 1,5 veces mayor que el de las no usuarias y aumenta con la dosis de estrógeno (5). Quienes han empleado una dosis de anticonceptivos orales combinados en el pasado no tienen mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico que quienes nunca han usado la píldora (5). El riesgo de accidente cerebrovascular isquémico de las mujeres hipertensas usuarias de píldoras anticonceptivas es por lo menos del triple en comparación con el de quienes no padecen de hipertensión (5). Los datos de un estudio de casos y testigos, hecho con 697 mujeres con accidente cerebrovascular isquémico y 1.962 testigos de idénticas características, indica que el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico es similar con las píldoras de levonorgestrel y con las de desogestrel o gestodeno (31, 32), pero eso necesita confirmarse.

Accidente cerebrovascular hemorrágico

La incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en mujeres de edad reproductiva no embarazadas es aproximadamente de 5 casos anuales por 100.000 (32). En mujeres menores de 35 años no fumadoras ni hipertensas, la administración de la píldora anticonceptiva oral combinada no parece aumentar el riesgo de esos accidentes (5). Sin embargo, la píldora parece intensificar el aumento del riesgo relacionado con la edad (5). En un estudio de casos y testigos, hecho con 1.068 mu-

jerres mayores de 35 años que habían sufrido un accidente cerebrovascular hemorrágico y 2.910 testigos de idénticas características, el número de usuarias de anticonceptivos orales combinados que tuvieron un accidente de esa índole fue alrededor del doble en comparación con las no usuarias (33). Además, las usuarias fumadoras tuvieron aproximadamente tres veces más posibilidades de haber sufrido esa clase de accidente que las no usuarias ni fumadoras (33) y las usuarias hipertensas tuvieron un riesgo de 10 a 15 veces mayor que el de las no usuarias ni hipertensas (33). No está claro si ese riesgo se debe principalmente al componente de estrógeno o de progestógeno de los anticonceptivos orales combinados.

Cambios de la tensión arterial

Conviene tomar la tensión arterial antes de comenzar el tratamiento con la píldora anticonceptiva oral combinada y a intervalos regulares durante el mismo (34). Faltan datos sobre los efectos que tienen los anticonceptivos orales combinados en dosis bajas en la tensión arterial. En un ensayo aleatorio controlado, hecho durante seis meses con 131 mujeres, se evaluaron cuatro anticonceptivos orales combinados que contenían un estrógeno junto con acetato de noretisterona, levonorgestrel, desogestrel o gestodeno (35). Estas cuatro píldoras produjeron un pequeño aumento de la tensión sistólica y diastólica que no desapareció por completo a los siete días de interrumpir el tratamiento. Por mucho tiempo, los anticonceptivos orales combinados en dosis altas han guardado relación con manifestaciones de hipertensión maligna (36). Esta afección también puede manifestarse al tomar píldoras en dosis bajas (37). Se suele aconsejar que la mujer considere la posibilidad de emplear un método anticonceptivo distinto de la píldora combinada si sufre hipertensión por esa causa (38).

Migraña

La incidencia de accidente cerebrovascular isquémico, pero no hemorrágico, aumenta en las mujeres que sufren de migraña, particularmente si toman también un anticonceptivo oral combinado (39). A los 20 años, el riesgo para esas

usuarias es de unos ocho casos anuales por 100.000 mujeres y a los 40 años aumenta a 80 casos anuales por 100.000 (40). Los anticonceptivos orales combinados están contraindicados para las mujeres que tienen migraña con aura focal o casos graves de migraña de más de 72 horas de duración; migraña sin aura tratada con preparaciones de ergotamina; o migraña y más de un factor de riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico (40). Para las mujeres con migraña sin aura, conviene emplear píldoras con bajas dosis de estrógeno (30 µg), ya que el riesgo de accidente cerebrovascular es mayor a medida que aumenta la dosis de estrógeno (39,40). Las mujeres con migraña sin aura pero con un factor de riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico también pueden recibir un anticonceptivo oral combinado en dosis bajas pero deben someterse a seguimiento cuidadoso (40). No se sabe cuál componente del progestógeno, si hay alguno, es el mejor para las mujeres propensas a migraña. Si una mujer tiene migraña con aura mientras toma un anticonceptivo oral combinado, por lo general, conviene interrumpir su administración (40). Si se trata de migraña sin aura y se descarta la posibilidad de tromboembolia cerebral, se puede seguir administrando la píldora, siempre y cuando se vigile regularmente a la mujer y se le dé orientación clara sobre la notificación de síntomas neurológicos focales (40).

Píldoras de progestógeno solamente

Hay pocos datos sobre los efectos cardiovasculares de las píldoras de progestógeno solamente. En un estudio no se observó ningún aumento significativo del riesgo cardiovascular (es decir, tromboembolia venosa, infarto del miocardio y accidente cerebrovascular) en usuarias de píldoras de progestógeno solamente que, por lo demás, estaban sanas (41). Sin embargo, en el mismo estudio, se observó que las mujeres con antecedentes de hipertensión que tomaban una píldora de progestógeno solamente tenían un mayor riesgo de accidente cerebrovascular. No se pudo determinar si había una diferencia de riesgo importante entre esas mujeres y quienes tenían antecedentes de hipertensión, que nunca habían usado anticonceptivos hormonales, porque el número

de esas pacientes era demasiado pequeño (41).

Las pocas pruebas disponibles (34, 42) indican que las píldoras de progestógeno solamente pueden ser apropiadas para las mujeres que desean usar un anticonceptivo oral, pero que presentan otros factores de riesgo de complicaciones cardiovasculares con el anticonceptivo oral combinado, como casos moderados o graves de hipertensión, diabetes, migraña focal, obesidad, antecedentes de tromboembolia venosa o tabaquismo intenso. Sin embargo, será necesario examinar y observar con cuidado a esas mujeres.

Costos para el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido

Según la Administración de Precios de Recetas, en 1997 y 1998, el costo neto total de los ingredientes de los anticonceptivos orales combinados dispensados anualmente se acercó a £19 millones para las preparaciones de la segunda generación (alrededor de 4,5 millones de productos al año) y alrededor de £8,5 millones para las de la tercera generación (alrededor de 0,8 millones de productos).

Conclusiones

Faltan datos de ensayos aleatorios controlados sobre la relación existente entre los anticonceptivos orales combinados y el riesgo de accidentes cardiovasculares. Los estudios de casos y testigos y de cohortes indican que la administración de una píldora anticonceptiva oral combinada (de la «segunda generación») que contenga noretisterona o levonorgestrel aumenta el riesgo de tromboembolia venosa que tiene una mujer de unos 5 casos anuales por 100.000 a alrededor de 15. La administración de una píldora de desogestrel o gestodeno (de la «tercera generación») parece aumentar el riesgo a unos 25 casos anuales por 100.000. Se necesitan más datos sobre el riesgo de tromboembolia venosa con píldoras que contienen norgestimat. Los resultados de estudios similares indican que no hay un aumento observable del riesgo de infarto del miocardio ni de accidente cerebrovascular hemorrágico con las píldoras de las generaciones segunda o tercera en mujeres

sin factores de riesgo adicional de esas afecciones. Sin embargo, el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico aumenta en las mujeres que toman cualquier tipo de anticonceptivo oral combinado, particularmente si tienen factores de riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico.

Dado el ligero aumento del riesgo de tromboembolia venosa con las píldoras anticonceptivas de la tercera generación en comparación con las de la segunda, la falta de pruebas de su superioridad en lo que respecta a otras complicaciones cardiovasculares y a su mayor costo, las píldoras de la segunda generación son el anticonceptivo oral combinado de uso preferido. Cuando una píldora anticonceptiva oral combinada está contraindicada por causa de factores de riesgo cardiovascular, una de progestógeno solamente es quizá una alternativa apropiada para las mujeres que desean tomar un anticonceptivo oral.

Referencias

- Starting oral contraceptives—which, when and how? *DTB* 1992; 30: 41-4.
- Department of Health. *New Advice on Oral Contraceptives*. Londres: Department of Health, 95/489, 1995.
- Committee on Safety of Medicines, Medicines Control Agency. Combined oral contraceptives containing desogestrel or gestodene and the risk of venous thromboembolism. *Curr Probl Pharmacovigilance* 1999; 25:12.
- Inman WHW, Vessey MP, Westerholm B, Engelund A. Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report to the Committee on Safety of Drugs. *BMJ* 1970; 2: 203-9.
- WHO Scientific Group on Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Cardiovascular disease and steroid hormone contraception: report of a WHO scientific group*. WHO Technical Report Series; 877. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1998.
- Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM., Büller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995; 346: 1593-6.
- Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995; 346: 1589-93.
- Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LAJ, Thorogood M, MacRae KD on behalf of [the] Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. *BMJ* 1996; 312: 83-8.
- World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995; 346: 1582-8.
- Farmer RDT, Lawrenson RA, Thompson CR, Kennedy JG, Hambleton IR. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997; 349: 83-8.
- Walker AM. Newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Contraception* 1998; 57: 169-81.
- Lawrenson RA, Whalley A, Simpson E, Farmer RDT. DoH seems to have underestimated incidence of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. *BMJ* 1999; 319: 387 [carta].
- Herings RMC, Urquhart J, Leufkens HGM. Venous thromboembolism among new users of different oral contraceptives. *Lancet* 1999; 354: 127-8 [carta].
- Suissa S, Blais L, Spitzer WO, Cusson J, Lewis M, Heinemann L. First-time use of newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Contraception*. 1997; 56: 141-6.
- Lewis MA, MacRae KD, Kühl-Habich D, Bruppacher R, Heinemann LAJ, Spitzer WO. The differential risk of oral contraceptives: the impact of full exposure history. *Human Reprod* 1999; 14: 1493-9.
- Todd J-C, Lawrenson R, Farmer RDT, Williams TJ, Leydon GM. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: a re-analysis of the MediPlus database. *Human Reprod* 1999; 14: 1500-5.
- Vandenbroucke JP, Koster T, Briët E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344: 1453-7.
- Rosing J, Tans G, Nicolaes GAF et al. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives. *Br J Haematol* 1997; 97: 233-8.
- Rosing J, Middeldorp S, Curvers J et al. Low-dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein C: a randomised cross-over study. *Lancet* 1999; 354: 2036-40.
- Vandenbroucke JP, van der Meer FJM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *BMJ* 1996; 313: 1127-30.
- Vessey MP, Painter R. Oral contraceptive use in relation to chest and limb symptoms. *Br J Fam Plann* 1993; 19: 216-7.
- Bradley DD, Wingerd J, Petitti DB, Krauss RM, Ramcharan S. Serum high-density-lipoprotein cholesterol in women using oral contraceptives, estrogens and progestins. *N Engl J Med* 1978; 299: 17-20.
- Larsson-Cohn U, Wallentin L, Zador G. Effects of three different combinations of ethinyl estradiol and levonorgestrel on plasma lipids and high density lipoproteins. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979; 88 (suppl): 57-60.
- Gillmer MDG, Walling MR, Povey SJ. The effect on serum lipids and lipoproteins of three combined oral contraceptives containing norgestimate, gestodene and desogestrel. *Br J Fam Plann* 1996; 22: 67-71.
- WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet* 1997; 349: 1202-9.
- Lewis MA, Heinemann LAJ, Spitzer WO, MacRae KD, Bruppacher R for the Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. The use of oral contraceptives and the occurrence of acute myocardial infarction in young women. *Contraception* 1997; 56: 129-40.
- O'Brien PA. The third generation oral contraceptive controversy. The evidence shows they are less safe than second generation pills. *BMJ* 1999; 319: 795-6 [editorial].
- Dunn N, Thorogood M, Faragher B et al. Oral contraceptives and myocardial infarction: the results of the MICA case-control study. *BMJ* 1999; 318: 1579-84.
- Mant J, Painter R, Vessey M. Risk of myocardial infarction, angina and stroke in users of oral contraceptives: an updated analysis of a cohort study. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 890-6.
- Petitti DB, Sidney S, Quesenberry CP, Bernstein A. Incidence of stroke and myocardial infarction in women of reproductive age. *Stroke* 1997; 28: 280-3.
- WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of

- an international, multicentre, case-control study. *Lancet* 1996; 348: 498-505.
32. Poulter NR, Chang CL, Farley TMM, Marmot MG, Meirik O and the WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect on stroke of different progestagens in low oestrogen dose oral contraceptives. *Lancet* 1999; 354: 301-2.
 33. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet*, 1996; 348: 505-10.
 34. Huezo CM, Carignan CS. *Medical and Service Delivery Guidelines for Family Planning. Second edition*. Londres: International Planned Parenthood Federation Publications, 1997.
 35. Nichols M, Robinson G, Bounds W, Newman B, Gillebaud J. Effect of four combined oral contraceptives on blood pressure in the pill-free interval. *Contraception* 1993; 47: 367-76.
 36. Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. Mortality among oral-contraceptive users. *Lancet* 1977; ii: 727-31.
 37. Lim KG, Isles CG, Hodsman GP, Lever AF, Robertson JWK. Malignant hypertension in women of childbearing age and its relation to the contraceptive pill. *BMJ* 1987; 294: 1057-9.
 38. Poulter NR. Oral contraceptives and blood pressure. In: *Evidence Guided Prescribing of the Pill*. Hannaford PC, Webb AMC (Eds). The Parthenon Publishing Group. New York: 1996.
 39. Chang CL, Donaghy M, Poulter N and the World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Migraine and stroke in young women: case-control study. *BMJ* 1999; 318: 13-8.
 40. MacGregor EA, Guillebaud J. Combined oral contraceptives, migraine and ischaemic stroke. *Br J Fam Plann* 1998; 24: 55-60.
 41. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. *Contraception* 1998; 57: 315-24.
 42. Heinemann LAJ, Assman A, DoMinh T, Garbe E and the Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4: 67-73.

Uso de corticosteroides inhalados en adultos con asma

Los corticosteroides inhalados se han usado para el tratamiento del asma por más de 25 años. Han reemplazado en gran parte a los corticosteroides de administración oral para la prevención de los síntomas y crisis de asma y para la mayoría de los pacientes se han convertido en el tratamiento medicamentoso preventivo de primera línea. Hace poco discutimos la importancia de los corticosteroides inhalados para el tratamiento del asma pediátrica (1). Analizamos aquí su importancia para el tratamiento del asma en adultos. En un próximo artículo examinaremos las diversas clases de inhaladores para aplicación de medicamentos contra el asma.

Forma de acción

Los corticosteroides ejercen su efecto mediante ligación reversible a los receptores de glucocorticoides, cuya activación afecta a la síntesis y liberación de una amplia gama de proteínas inflamatorias y antiinflamatorias (2). En casos de asma, se cree que los corticosteroides reducen la inflamación de las vías respiratorias al disminuir la expresión de citocinas, moléculas de adhesión y enzimas y receptores inflamatorios. Se ha demostrado que los corticosteroides inhiben la liberación de citocinas y mediadores inflamatorios de los macrófagos alveolares, reducen la liberación de mediadores de los leucocitos eosinófilos y la supervivencia de estos últimos e inhiben la activación de los linfocitos T (2).

Tipos de corticosteroides inhalados

En el Reino Unido, se ha autorizado la venta de tres corticosteroides inhalados, a saber, dipropionato de beclometasona (BDP), budesonida y propionato de fluticasona (FP), para el tratamiento de pacientes asmáticos. Cada uno se administra por medio de un inhalador dosificador a presión, con o sin extensor, o en forma de polvo seco de una vasta cantidad de dispositivos diferentes. Hasta ahora, sólo el BDP se formula para aplicación con un inhalador en aerosol libre de clorofluorocarburos.

Potencia y eficacia relativas

Los tres corticosteroides tienen una fuerte actividad antiinflamatoria tópica *in vitro*.

Sobre la base de peso por peso, el FP tiene el doble de la potencia del BDP y quizá de la budesonida (3). Por tanto, se recomienda administrar el FP en la mitad de la dosis de microgramos equivalentes de BDP o de budesonida cuando provengan del mismo tipo de inhalador (4). Sin embargo, cuando se administran en dosis de óptima eficacia, las diferencias clínicas entre un medicamento y otro parecen ser pequeñas (2,3). La curva media de dosis-respuesta de los tres es relativamente plana por encima de las dosis equivalentes a 400 µg diarios de BDP, de manera que el aumento de la dosis tiende a producir mejoras relativamente pequeñas de los síntomas y la función pulmonar.

Actividad sistémica

En comparación con la prednisolona oral, la inhalación ofrece una forma de aplicar un corticosteroide directamente a las vías respiratorias y, al mismo tiempo, reducir al mínimo la exposición general. Sin embargo, la absorción de los pulmones y del conducto alimentario (se ingiere alrededor de 80% de la dosis aplicada con un inhalador dosificador convencional) significa que puede haber efectos sistémicos (por ejemplo, en la corteza suprarrenal, los

huesos, la piel o los ojos), especialmente con altas dosis administradas por un período prolongado.

La actividad sistémica de un corticosteroide inhalado dependerá de varios factores, como la gravedad de la obstrucción de las vías respiratorias, el tipo de inhalador y la destreza con que se emplea, la dosis y la farmacocinética del medicamento y la pendiente de su curva de dosis-respuesta en un paciente en particular (5). Con el FP, el metabolismo de primer paso por el hígado hace que menos de 1% de cualquier parte de la dosis ingerida llegue a la circulación sistémica; la cifra correspondiente a budesonida es de alrededor de 11% (5). En el caso de estos medicamentos, la absorción pulmonar es la principal fuente de actividad sistémica, de manera que cualquier inhalador que aumente la acumulación pulmonar (por ejemplo, un inhalador dosificador con extensor de gran volumen o un Turbohaler) puede aumentar la actividad sistémica (1,5). La biodisponibilidad del BDP ingerido (que se metaboliza parcialmente a monopropionato de beclometasona, un derivado más activo) es más difícil de determinar, pero tal vez se acerca a 20% (5). En este caso, las pruebas disponibles indican que el uso de un extensor produce una reducción neta de la actividad sistémica al disminuir la cantidad de BDP ingerido (5).

Pautas para el uso clínico

Método de tratamiento «por pasos»

Las actuales pautas establecidas en el Reino Unido para el manejo del asma recomiendan un método de tratamiento «por pasos» (4). La gravedad del asma se puede definir según el paso terapéutico (1-5) necesario para lograr y mantener un buen control de los síntomas con un requisito mínimo de administración de broncodilatador para alivio; una óptima función pulmonar (flujo espiratorio máximo [PEF] al menos de 80% del PEF previsto u óptimo que puede alcanzar el paciente con menos de 20% de variación diurna); y la realización de actividades normales sin ninguna restricción (4). Los pacientes con asma leve constituyen el grupo en que se logran esos fines con el uso de un agonista inhalado de los receptores β_2 de acción breve, tomado una vez al día como máximo, cuando sea necesario (**paso 1**).

Iniciación del tratamiento con corticosteroides inhalados

Aun en casos leves de asma, los bronquios están infiltrados de células inflamatorias (6). Por lo tanto, se recomienda el tratamiento regular con antiinflamatorios inhalados (por lo general, con corticosteroides) a cualquier paciente que, a pesar de una buena técnica de inhalación, necesite tomar un agonista inhalado de los receptores β_2 de acción breve más de una vez al día (**paso 2**). Se puede administrar cromoglicato o nedocromilo de sodio en lugar de un corticosteroide, pero no se debe demorar la introducción de un corticosteroide inhalado si el control sigue siendo inadecuado (4). En ensayos aleatorios controlados, se ha demostrado que al agregar un corticosteroide inhalado (o aumentar la dosis) hay bastante mejora clínica de los síntomas diurnos y nocturnos, la función pulmonar y las tasas de ataques de asma, que se mantiene por 1 a 2,5 años (7-9). En pacientes con asma recién diagnosticada, el beneficio clínico de un corticosteroide, que es mucho mayor que el de un agonista común inhalado de los receptores β_2 , ocurre en la primera semana de tratamiento (7). A las seis semanas se puede demostrar reducción de la hipersensibilidad de las vías respiratorias (7) y a los tres meses, reducción de la inflamación de las vías respiratorias con biopsia bronquial (6).

La respuesta a los corticosteroides inhalados es quizá menor si el tratamiento se demora (10,11). Por ejemplo, en pacientes con asma recién diagnosticada, la mejora de la función pulmonar en el primer año de tratamiento con corticosteroides inhalados (600 μg de budesonida dos veces al día) fue mucho mayor en quienes comenzaron el tratamiento con corticosteroides el año siguiente al comienzo de los síntomas de asma, en comparación con quienes lo iniciaron dos años después (10).

Dosis de iniciación en el paso 2

El tratamiento con un corticosteroide inhalado debe comenzar con una dosis moderadamente alta (400-500 μg de BDP dos veces al día o su equivalente) con el fin de lograr óptimo control de la enfermedad con rapidez (4). Una vez se logre un buen control, se puede reducir gradualmente la dosis en proporción de 25% a 50% cada

uno a tres meses hasta que se encuentre la dosis mínima eficaz de sostén (4).

Intensificación del tratamiento - paso 3

Si a pesar de la observancia del tratamiento y del uso de la técnica correcta de inhalación no se mantiene control del asma con el tratamiento regular con una dosis baja o moderada de corticosteroide inhalado (100-400 μg de BDP dos veces al día, o su equivalente), se debe intensificar el tratamiento. En esta etapa (**paso 3**), hay varias posibilidades de elección terapéutica: se puede aumentar la dosis de corticosteroide (a 800-2.000 μg diarios de BDP, o su equivalente, aplicados con un extensor de gran volumen) o agregar un tratamiento regular con un agonista de los receptores β_2 inhalado y de acción prolongada (salmeterol o teformoterol) (4).

En varios ensayos aleatorios controlados de tres a seis meses de duración se ha comparado la adición de salmeterol (50 o 100 μg diarios) con un aumento (al menos del doble) de la dosis diaria de corticosteroide inhalado (por ejemplo, hasta 2.000 μg diarios de BDP o 1.000 μg diarios de FP) (12-14). En estos estudios, la adición de salmeterol aumentó el PEF matutino y vespertino, redujo los síntomas diurnos y nocturnos y disminuyó la necesidad de aplicación de broncodilatador para alivio con más eficacia que la dosis mayor de corticosteroide inhalado. Ni la frecuencia ni la gravedad de las exacerbaciones de asma fueron distintas en los pacientes tratados con salmeterol en comparación con quienes recibieron una mayor dosis de corticosteroide (12-14).

En otro ensayo de doble ciego con testigos tratados con placebo, de un año de duración, el eformoterol (12 μg dos veces al día) reportó mayores beneficios (mejora de los síntomas y de la función pulmonar) logrados con una dosis baja (100 μg dos veces al día) o alta (400 μg dos veces al día) de budesonida aplicada con un Turbohaler (15). En este estudio fueron mucho más frecuentes las exacerbaciones graves (pero no leves) en pacientes tratados con una dosis baja de budesonida, junto con eformoterol, en comparación con los tratados con una dosis alta de budesonida con placebo. Estos resultados indican que un aumento de la dosis de sostén de corticos-

teroides inhalados podría ser un paso inicial más apropiado en pacientes con exacerbaciones graves repetidas mientras reciben una dosis baja (15).

Ahora se investigan varios tratamientos complementarios en el paso 3, pero se han publicado pocos datos completos de estudios aleatorios controlados. En un estudio de seis semanas con 133 pacientes se observó que la adición de **teofilina** oral de liberación sostenida (375 mg dos veces al día) alivió los síntomas y mejoró la función pulmonar con tanta eficacia como la duplicación de la dosis de BDP (de 400 a 800 µg diarios) (16). Se necesitan más datos a largo plazo para evaluar la importancia de la teofilina en este caso. Hasta ahora los datos completos de ensayos aleatorios controlados publicados en los que se han investigado los **antagonistas de los receptores de leucotrienos** (montelukast, zafirlukast) como tratamiento complementario en el paso 3 se limitan a subgrupos de pacientes dentro de estudios más extensos de testigos tratados con placebo (17). El **bambuterol**, agonista de los receptores b_2 de administración oral y acción prolongada, parece haberse estudiado solamente como tratamiento complementario en pacientes ya tratados con dosis moderadas o altas de corticosteroide inhalado, en los que fue tan eficaz (al administrarlo en una dosis nocturna de 20 µg) como el salmeterol (50 µg dos veces al día) (18) en un período de seis semanas.

El tratamiento complementario, cuando es eficaz, puede reducir la exposición a altas dosis de corticosteroides inhalados y, por tanto, disminuir el riesgo de efectos indeseables. Sin embargo, será necesario aumentar la dosis de corticosteroides inhalados si el tratamiento complementario no permite controlar los síntomas, las crisis de asma y la función pulmonar.

Pasos 4 y 5

En la mayoría de los adultos con asma se puede lograr buen control con los tratamientos de los pasos 2 o 3. Para quienes tienen asma más grave, tal vez sea necesario combinar una alta dosis de corticosteroides inhalados (hasta 2.000 µg diarios de BDP, o su equivalente) y con un tratamiento regular con broncodilatadores, antiinflamatorios o ambos (**paso 4**); se puede ensayar con un agonista de los receptores

b_2 , inhalado o de administración oral y de acción prolongada, teofilina de liberación sostenida y administración oral, un antagonista de los receptores de leucotrienos o ipratropio u oxitropio inhalados como tratamiento complementario en esta etapa (4). En una minoría de pacientes, se necesita tratamiento de sostén con prednisona oral (**paso 5**). Los pacientes que necesitan los tratamientos de los pasos 4 o 5 deben estar bajo cuidado de un neumólogo.

Efectos adversos

Efectos locales indeseables

Los efectos locales indeseables son comunes y, aunque raras veces son graves, pueden impedir que se observe el tratamiento. La candidiasis orofaríngea causa síntomas en 5% de los pacientes (2,19). Su manifestación aumenta con la dosis y la frecuencia de la administración y se reduce con el uso de un extensor de gran volumen y enjuague de la boca después de la inhalación. Se han notificado ronquera (a veces, el resultado de miopatía provocada por corticosteroides, que afecta a las cuerdas vocales) y síntomas de irritación de la garganta en más de la mitad de los pacientes y eso puede ser particularmente molesto para quienes tienen que cantar o hablar en público; el uso del extensor parece no surtir ningún efecto (2,19). La tos y la sibilancia pueden ser causadas a menudo por el agente de propulsión o detergente de los inhaladores dosificadores de corticosteroides y pueden curarse al cambiar a una formulación en polvo seco (19).

Efectos suprarrenales

Todos los corticosteroides inhalados pueden suprimir la función corticosuprarrenal, efecto dependiente de la dosis y del período de administración. Las medidas de la secreción de cortisol basal y la respuesta al estímulo con corticotropina generalmente se mantienen dentro de la escala normal con dosis hasta de 1.500 µg diarios de BDP, o su equivalente, y es poco probable que esos efectos sean importantes en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, quizá no sea ese el caso de los pacientes tratados con dosis altas durante un período prolongado. Además, diversos estudios muestran una gran variación entre una persona y otra (19). Por

lo tanto, es importante ajustar la dosis de corticosteroide inhalado a la mínima necesaria para mantener el control eficaz del asma. Se debe considerar la posibilidad de tratamiento sistémico con corticosteroides durante períodos de estrés o de intervención quirúrgica electiva en pacientes que han recibido un tratamiento prolongado con una dosis alta de un corticosteroide inhalado (20,21).

Efectos óseos

Los estudios a corto plazo (cuatro a seis semanas) han demostrado que los corticosteroides inhalados pueden reducir los marcadores bioquímicos de la formación ósea y aumentar los marcadores de resorción ósea (22, 23), pero en estudios más prolongados (hasta de 2,5 años), no hubo pruebas de un efecto sostenido en el metabolismo óseo (22).

Los estudios epidemiológicos sobre la densidad de los huesos en pacientes tratados con corticosteroides inhalados a menudo son difíciles de interpretar por causa de factores de confusión, como la exposición a corticosteroides de administración oral, la edad, la menopausia y el grado de actividad física, y han dado resultados conflictivos (24,25). Por ejemplo, aunque en un estudio de casos y testigos no se observó grave perjuicio de la densidad de los huesos de las personas tratadas con un corticosteroide inhalado por cerca de 10 años (24), en un estudio transversal se observó una reducción de la densidad de los huesos de la columna vertebral en mujeres de 20 a 40 años que habían inhalado corticosteroides con regularidad (por lo general, BDP) al menos por cinco años (25). La reducción (equivalente a 0,1 desviaciones típicas por cada año de uso de 1.000 µg diarios de BDP) podría tener importancia clínica si se mantiene por muchos años.

En estudios aleatorios controlados prospectivos se ha observado que la densidad de los huesos no disminuye durante el tratamiento con altas dosis de budesonida (1.600 µg diarios por un año) o FP (1.000 µg diarios por uno o dos años) y registra solamente una leve baja con BDP (2.000 µg diarios por dos años), pero presenta una drástica reducción durante el tratamiento de sostén con bajas o altas dosis de corticosteroides de administración oral (26, 27).

Si bien el tratamiento prolongado con altas dosis de corticosteroides orales puede causar fracturas osteoporóticas en pacientes asmáticos, no se tiene noticia de que eso ocurra con los corticosteroides inhalados. Sin embargo, conviene instar a los pacientes que necesiten una alta dosis de corticosteroides inhalados (más de 1.000 µg diarios de BDP, o su equivalente), en el transcurso de varios años, a tomar medidas simples para protegerse contra las manifestaciones de osteoporosis (por ejemplo, consumir suficiente calcio en la alimentación, hacer ejercicio y no fumar).

Efectos cutáneos

Pueden ocurrir hematomas con facilidad apenas en la mitad de los pacientes que toman más de 1.000 µg diarios de BDP o su equivalente (28, 29). También ocurre adelgazamiento de la piel y telangiectasia, como resultado de la reducción de la síntesis del colágeno en la dermis (28). Todos estos efectos guardan relación con la dosis.

Efectos oculares

La formación de cataratas subcapsulares posteriores es un riesgo conocido del tratamiento sistémico con corticosteroides. Los informes de casos que vinculan esas cataratas con el uso de corticosteroides inhalados a menudo se complican por el uso previo de corticosteroides orales. Sin embargo, un estudio hecho en Australia en pacientes mayores de 49 años (con exposición mínima a corticosteroides orales) mostró que el riesgo de formación de cataratas subcapsulares posteriores de los usuarios de corticosteroides inhalados en el momento del estudio o en épocas anteriores se aproximaba al doble del que corrían los no usuarios (30). En un estudio de casos y testigos realizado en el Canadá también se señaló una posible relación con glaucoma en pacientes de edad avanzada (31). En el estudio se observó un mayor riesgo de hipertensión ocular o de glaucoma de ángulo abierto en pacientes mayores de 66 años que habían tomado una alta dosis regular de BDP o budesonida (1.600 µg diarios o más) en los tres meses precedentes (31).

Conclusiones

El tratamiento regular con corticosteroides inhalados es la forma más eficaz de

controlar el asma y constituye el pilar del tratamiento de casi todos los pacientes, excepto de los que sufren casos muy leves. Conviene iniciar el tratamiento temprano y aumentar o disminuir gradualmente la dosis con el fin de lograr óptimo control del asma con rapidez y mantenerlo con la mínima dosis posible. Cuando el asma no se puede controlar con una dosis moderada de corticosteroides inhalados (hasta 800 µg diarios de dipropionato de beclometasona o su equivalente) se considera con frecuencia cada vez mayor la posibilidad de administrar varias clases de tratamiento complementario (incluso agonistas de los receptores β_2 , antagonistas de los receptores de leucotrienos y teofilina oral de liberación sostenida) en sustitución de un aumento gradual a una mayor dosis de corticosteroides inhalados; hay pruebas fehacientes sobre la eficacia de los agonistas de los receptores β_2 inhalados y de acción prolongada como tratamiento complementario. Los pacientes que no responden a este tratamiento adicional deben tomar una dosis mayor de corticosteroides inhalados. Los distintos corticosteroides inhalados, pese a tener una potencia diferente, parecen ser de eficacia similar cuando se ajustan a la dosis óptima.

Todos los corticosteroides inhalados pueden causar efectos sistémicos dependientes de la dosis y de la duración del tratamiento, como resultado de la absorción en los pulmones o el conducto alimentario. Por lo general, el riesgo es pequeño con dosis inferiores a 1.000 µg diarios de dipropionato de beclometasona, o su equivalente, y mucho menor que con los corticosteroides de administración oral. Sin embargo, se necesitan más datos a largo plazo sobre los pacientes tratados con altas dosis por períodos prolongados, especialmente para evaluar los efectos óseos y los riesgos de formación de cataratas y de glaucoma. La protección más importante para los pacientes está en saber que su caso de asma se estudia regularmente y que la dosis de corticosteroides inhalados se ajusta a intervalos (es decir, se reduce de 25 a 50% cada período de uno a tres meses si el control es bueno) para que reciban la dosis mínima necesaria para mantener un control óptimo.

Referencias

1. The use of inhaled corticosteroids in childhood asthma. *DTB* 1999; 37:73-7.
2. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids: new developments. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157 (suppl): S1-S3.
3. Kelly HW. Comparison of inhaled corticosteroids. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 220-32.
4. British Thoracic Society, National Asthma Campaign, Royal College of Physicians of London, British Association of Accident and Emergency Medicine, British Paediatric Respiratory Society, Royal College of Paediatrics and Child Health. *The British Guidelines on Asthma Management. 1995 Review and Position Statement. Thorax* 1997; 52 (suppl): S1-21.
5. Lipworth BJ. New perspectives on inhaled drug delivery and systemic bioactivity. *Thorax* 1995; 50: 105-10.
6. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide and a β_2 -agonist, terbutaline on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 32-42.
7. Haahtela T, Järvinen M, Kava T et al. Comparison of a β_2 -agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991; 325: 388-92.
8. Fabbri L, Burge PS, Croonenborgh L et al on behalf of an International Study Group. Comparison of fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate in moderate to severe asthma treated for one year. *Thorax* 1993; 48: 817-23.
9. Kerstjens HAM, Brand PLP, Hughes MD et al and the Dutch Chronic Non-Specific Lung Disease Group. A comparison of bronchodilator therapy with or without inhaled corticosteroid therapy for obstructive airways disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 1413-9.
10. Haahtela T, Järvinen M, Kava T et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1994; 331: 700-5.
11. Selroos O, Pietinalho A, Löfroos A-B, Riska H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995; 108: 1228-34.
12. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G on behalf of Allen & Hanburys Limited UK Study Group. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994; 344: 219-24.

13. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Crit Care Med* 1996; 153:1481-8.
14. van Noord JA, Schreurs AJM, Mol SJM, Mulder PGH. Addition of salmeterol versus doubling the dose of fluticasone propionate in patients with mild to moderate asthma. *Thorax* 1999; 54: 207-12.
15. Pauwels RA, Löfdahl C-G, Postma DS et al for the Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 1997; 337: 1405-11.
16. Ukena D, Harnest U, Sakalauskas R et al. Comparison of addition of theophylline to inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled steroid in asthma. *Eur Respir J* 1997; 10: 2754-60.
17. Montelukast and zafirlukast in asthma. *DTB* 1998; 36: 65-8.
18. Crompton GK, Ayres JG, Basran G et al. Comparison of oral bambuterol and inhaled salmeterol in patients with symptomatic asthma and using inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 824-8.
19. Hanania NA, Chapman KR, Kesten S. Adverse effects of inhaled corticosteroids. *Am J Med* 1995; 98: 196-208.
20. Committee on Safety of Medicines, Medicines Control Agency. The safety of inhaled and nasal corticosteroids. *Curr Probl Pharmacovigilance* 1998; 24: 8.
21. Drugs in the peri-operative period: 2 – Corticosteroids and therapy for diabetes mellitus. *DTB* 1999; 37: 68-70.
22. Kerstjens HAM, Postma DS, van Doormaal JJ et al on behalf of the Dutch CNSLD Study Group. Effects of short-term and long-term treatment with inhaled corticosteroids on bone metabolism in patients with airways destruction. *Thorax* 1994; 49: 652-6.
23. Boostsma GP, Dekhuijzen PNR, Festen J, Mulder PG, Swinkels LMJW, van Herwaarden CLA. Fluticasone propionate does not influence bone metabolism in contrast to beclomethasone dipropionate. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 924-30.
24. Luengo M, del Río L, Pons F, Picado C. Bone mineral density in asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids: a case-control study. *Eur Respir J* 1997; 10: 2110-3.
25. Wisniewski AF, Lewis SA, Green DJ, Maslanka W, Burrell H, Tattersfield AE. Cross sectional investigation of the effects of inhaled corticosteroids on bone density and bone metabolism in patients with asthma. *Thorax* 1997; 52: 853-60.
26. Hughes JA, Conry BG, Male SM, Eastell R. One-year prospective open study of the effect of high dose inhaled steroids, fluticasone propionate, and budesonide on bone markers and bone mineral density. *Thorax* 1999; 54: 223-9.
27. Egan JJ, Maden C, Kalra S, Adams JE, Eastell R, Woodcock AA. A randomized, double-blind study comparing the effects of beclomethasone and fluticasone on bone density over two years. *Eur Respir J* 1999; 13: 1267-75.
28. Capewell S, Reynolds S, Shuttleworth D, Edwards C, Finlay AY. Purpura and dermal thinning associated with high dose inhaled corticosteroids. *BMJ* 1990; 300: 1548-51.
29. Mak VHF, Melchor R, Spiro SG. Easy bruising as a side-effect of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 1992; 5: 1068-74.
30. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997; 337: 8-14.
31. Garbe E, LeLorier J, Boivin J-F, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *JAMA* 1997; 277: 722-7.

Adverse Drug Reaction

No. 198

B U L L E T I N

Efectos adversos de los medicamentos en el intestino delgado

Jeremy Tibble, MSc, MRCP, Especialista Residente, Simon Smale, MRCP, Especialista Residente, e Ingvar Bjarnason, MD, MSc, FRCpath, DSc, Conferencista en Medicina y Gastroenterología, Departamento de Medicina, Guy's, King's, St. Thomas' Medical School, Bessemer Road, Londres, Reino Unido.

Resumen

El intestino es un sitio común de efectos adversos generalmente desatendido, pero que puede ser importante. La inflamación causada por los antiinflamatorios no esteroides puede provocar pérdida de sangre y de proteína, úlceras y estenosis. La neomicina y el alcohol también causan inflamación, y las preparaciones de arsénico y potasio pueden provocar úlceras. La diarrea, el estreñimiento y la malabsorción por afección del intestino delgado también pueden ser de origen medicamentoso.

Introducción

El intestino delgado sano, desde el duodeno hasta el ceco, cumple la función aparentemente paradójica de facilitar la absorción de nutrientes, electrolitos y vitaminas y, al mismo tiempo, de servir de barrera eficaz contra la penetración de macromo-

lécular, bacterias y toxinas lumbales. Ciertas moléculas portadoras muy específicas facilitan la absorción de varios nutrientes, como la glucosa y los aminoácidos, pero la absorción de la mayoría de las sustancias depende de la solubilidad, la carga y el tamaño de las moléculas de lípidos.

Los efectos adversos de los medicamentos en el intestino delgado raras veces se estudian en la práctica clínica, aunque la mucosa de esa parte del intestino a veces se ve gravemente afectada por ser el sitio de acumulación de las máximas concentraciones de medicamentos, muchos de los cuales se distribuyen extensamente después de la absorción. El desconocimiento de los efectos adversos de los medicamentos en el intestino delgado quizá se explica mejor por el hecho de que los síntomas o signos de enfermedad del intestino delgado son pocos o nulos hasta cuando ha ocurrido un daño de grandes proporciones. Además, el intestino delgado no es fácilmente accesible para investigación clínica.

Enteropatía provocada por antiinflamatorios no esteroides (AINE)

Es un hecho bien conocido que los antiinflamatorios no esteroides lesionan la mucosa gástrica: varios estudios endoscópicos transversales en pacientes tratados permanentemente con AINE muestran erosión gástrica hasta en 40% de los pacientes y úlcera gástrica o duodenal hasta en 15 a 20% (1-3). Ahora está claro que esos medicamentos también causan lesiones e inflamación (enteropatía) del intestino delgado. La enteropatía causada por AINE puede diagnosticarse con estudios de leucocitos marcados con indio¹¹¹ (4,5), valoración de la calprotectina fecal (6), enteroscopia (7) o autopsia (8) y, según el método de diagnóstico, la prevalencia de inflamación del intestino delgado observada en pacientes tratados con AINE a largo plazo es de 20% a 65%. Se observa enteropatía con todos los AINE de uso común, como se indica en el cuadro 1. En la gran mayoría de los pacientes no se observan síntomas directamente por esta inflamación, pero surgen problemas clínicos por complicaciones afines, incluso por pérdida de sangre y de proteína, úlceras y formación de estenosis.

La pérdida de 2 a 10 ml diarios de sangre (9) no basta, en general para obtener resultados positivos en las pruebas de sangre oculta en la materia fecal hechas con guayaco, pero puede agravar la anemia ferropénica en pacientes tratados con AINE por un tiempo prolongado y, como consecuencia, los pacientes mayores pueden tener que someterse a endoscopia de las vías gastrointestinales superiores y a colonoscopia para no pasar por alto ningún tumor intestinal maligno, a un costo elevado y con mucha incomodidad. La confirmación directa de que el intestino delgado es el sitio de una hemorragia exige complicados estudios con radioisótopos o enteroscopia, que son procedimientos técnicamente difíciles realizados únicamente en muy pocos centros.

La pérdida de proteína (equivalente a una cantidad de 30 a 300 ml diarios de suero) (9) de la mucosa intestinal lesionada puede causar casos graves de hipoalbuminemia con edema periférico y señales de insuficiencia cardíaca. La hipoalbuminemia en pacientes con artritis reumatoide se atribuía antes a síntesis hepática inadecuada o a proteinuria. Es importante reconocer que la hipoalbuminemia puede deberse a una pérdida de proteína en el intestino delgado, ya que la administración de metronidazol mejora mucho la concentración sérica de albúmina (10).

Se puede demostrar la existencia de úlceras en la enteroscopia en muchos pacientes que toman AINE, pero es poco común que las úlceras pequeñas (7) causen complicaciones. Casi todos los pacientes con úlceras grandes (a menudo de más de 2 cm de diámetro) son atendidos en los servicios clínicos por causa de hemorragia u obstrucción grave del intestino delgado (11-16). Los resultados de estudios radiológicos en casos de ulceración del intestino delgado provocada por AINE con obstrucción pueden ser equívocos y presentar un cuadro clínico parecido al de un tumor maligno o al de la enfermedad de Crohn (12,17).

La estenosis, llamada estrechez diafragmática, consiste en regiones de estrechamiento concéntricas, delgadas (de 2 a 4 mm) y septadas dentro del intestino delgado, cuyo número puede ser de 3 a 300 en cada paciente, patognomónicas de la lesión intestinal por AINE (12, 18-20). En

su mayoría están localizadas en la parte media del intestino delgado, pero en estudios recientes se han descrito casos de estrechez diafragmática cecal en pacientes que toman preparaciones de AINE de liberación sostenida (21-23). Los pacientes afectados presentan cólico abdominal intermitente posprandial (obstrucción intestinal subaguda) y a menudo tienen antecedentes de carencia de hierro e hipoalbuminemia, que indican una forma más grave de enteropatía causada por AINE que la comúnmente observada. La estenosis es muy difícil de diagnosticar. Los exámenes radiológicos del intestino delgado a menudo son normales, aunque la enteroscopia puede ser de utilidad. No se ha comprobado que los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa-2 causen enteropatía en pacientes tratados con AINE.

A veces se observan complicaciones más raras. La diarrea afecta a cerca de 10% de los pacientes que toman AINE, pero desaparece a menudo cuando se administra otro AINE, de modo que la patogénesis es ambigua. El ácido mefenámico puede provocar colitis específica (24-27). Los AINE son un factor de riesgo de recidiva del cuadro clínico en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa (28), ocasionan complicaciones diverticulares, tales como perforación, formación de fístulas y abscesos, y pueden ser un factor de riesgo independiente de apendicitis en las personas mayores (29-32). La mayoría de estas complicaciones son ocasionadas por la inhibición de la ciclooxigenasa-2 por AINE no selectivos y pueden observarse con la administración de inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

Otros medicamentos con efecto tóxico directo

La neomicina, comúnmente empleada para preparar a los pacientes para una intervención quirúrgica intestinal, todavía se emplea a veces para reducir la colonización bacteriana en pacientes con encefalopatía de origen hepático. En dosis superiores a 4 g diarios tiene un efecto tóxico directo en los enterocitos, con acortamiento de las vellosidades similar al observado en la enfermedad celíaca (33). Eso produce disminución de la hidrólisis de las disacáridas y, por consiguiente, malabsorción de los carbohidratos (34). Además, la

Cuadro 1. Inflamación intestinal en pacientes que reciben tratamiento con AINE durante un tiempo prolongado

	No. de personas estudiadas	No. de casos anormales	% de la dosis (desviación media \pm t pica)
Testigos entre personas normales	22	0	0,5 \pm 0,2%
testigos entre pacientes	20	3	0,6 \pm 0,3%
indometacina	52	30	4,1 \pm 2,9%*
piroxicam	28	15	3,9 \pm 1,1%*
naproxeno	58	42	3,9 \pm 0,8%*
ibuprofeno	29	16	3,0 \pm 1,2%*
flurbiprofeno	16	9	4,5 \pm 3,2%*
ketoprofeno	14	9	3,5 \pm 1,8%*
diclofenaco	38	24	4,4 \pm 4,8%*
aspirina	7	1	0,7 \pm 0,3%
sulindaco	9	5	2,5 \pm 1,9%*
etodolaco	11	7	3,7 \pm 2,1%*
fenbufen	11	6	3,7 \pm 2,1%*
nabumetona	13	2	2,7 \pm 2,3%*
			1,1 \pm 0,4%

Porcentaje de la dosis intravenosa de neutrófilos marcados con indio¹¹¹, excretados en las heces en un periodo de cuatro días (desviación media \pm t pica).

* Difiere mucho de los valores correspondientes a los testigos entre las personas normales y los pacientes (en el análisis de varianza), $p < 0,05$.

neomicina altera la formación de micelas, lo que ocasiona malabsorción de las grasas. Otros aminoglucósidos mal absorbidos causan lesiones similares.

La colchicina, empleada para el tratamiento de los casos agudos de gota, es notable por causar náusea, vómito, cólico abdominal y diarrea (35). El mecanismo de toxicidad no está bien determinado, pero después de la administración intravenosa no suelen observarse síntomas gastrointestinales. Los cambios morfológicos en el intestino delgado suelen ser leves. Presuntamente guardan relación con la propiedad que tiene la colchicina de alterar la mitosis celular. Por lo general, los síntomas desaparecen al cabo de 24 horas de interrumpir la administración del medicamento.

La rápida renovación de las células epiteliales del intestino delgado (cada tres días) puede verse afectada por medicamentos citotóxicos, que en la mayoría de los casos causan un cierto grado de malabsorción, diarrea, cólico abdominal y, a veces, hemorragia grave y perforacio-

nes. El metotrexato, la vincristina, la vinblastina y el melfalán han causado graves síntomas abdominales y acortamiento de las vellosidades.

El uso indebido de alcohol suele guardar relación con enteropatía del intestino delgado, diarrea y un cierto grado de malabsorción. Sin embargo, en personas gravemente afectadas, los síntomas pueden deberse además a otras afecciones relacionadas con el consumo de alcohol, como malnutrición, carencia de vitaminas y enfermedad pancreática y hepática.

El practolol afecta a la superficie serosa del intestino delgado y causa fibrosis retroperitoneal.

La colestiramina, una resina que se liga a los ácidos biliares, tiene mal sabor y puede causar flatulencia y cólico abdominal y, a veces, estreñimiento grave. No debe tomarse junto con otros medicamentos, ya que la resina se liga a compuestos con carga negativa indistintamente, con lo que limita la absorción y obstaculiza la biodisponibilidad.

El orlistat es un inhibidor de la lipasa intestinal que, según se ha demostrado, tiene modesta eficacia para la reducción del peso al aumentar la excreción de grasa fecal. Cuando la excreción de grasa es mayor de 20% del consumo, las deposiciones esteatorreicas, pálidas y voluminosas pueden llegar a ser un problema.

Los agentes empleados como preparación para un enema de bario o una colonoscopia se administran a menudo en dosis fijas. El picosulfato de sodio puede causar diarrea acuosa de volumen copioso, con deshidratación. Las preparaciones de polietilenglicol son más difíciles de tomar porque se necesita un volumen de 2 a 4 litros para lograr un efecto óptimo, pero no causan deshidratación puesto que son isosmóticas.

Diarrea de origen medicamentoso

La diarrea es la reacción adversa más común de los medicamentos recetados (36). Ciertos productos, como los laxantes, las prostaglandinas, los agentes antibacte-

rianos, antiarrítmicos, antihipertensivos y peristálticos y la cafeína suelen causar diarrea con frecuencia. Por lo general, los síntomas son evidentes poco después de comenzar a tomar el medicamento y dependen de la dosis, pero a veces no hay una relación temporal. En esos casos, la diarrea se debe a menudo a un efecto directo en la función secretoria del intestino delgado o a un aumento de la motilidad intestinal por el uso de fármacos o a ambas cosas.

La diarrea es común en casos de diabetes mellitus; la metformina y la acarbosa, un inhibidor de la α -glucosidasa, pueden ser factores contribuyentes y la interrupción del medicamento puede tener un marcado efecto beneficioso.

Los fisioculturistas de gran dedicación suelen tomar grandes cantidades de bebidas nutritivas ricas en calorías, como suplemento de su alimentación. En casos de carencia genética de disacaridasa intestinal, el alto contenido de lactosa de algunas de las preparaciones vendidas en el mercado puede precipitar casos de diarrea sintomática. Así mismo, al parecer, la sustancia llamada olestra, un sucedáneo no absorbible de la grasa empleado en la elaboración de productos fritos sin grasa, puede causar diarrea.

Estreñimiento de origen medicamentoso

Los casos más graves de estreñimiento suelen guardar relación con el consumo de medicamentos, muchos de los cuales se caracterizan por sus efectos en el intestino delgado y en la motilidad del colon y otros tienen además efectos antisecretores. Los opiáceos son una causa común. Muchos analgésicos, incluso los de venta libre, contienen fosfato de codeína. El estreñimiento es una característica casi universal de los pacientes y adictos que toman morfina o diamorfina.

Muchos antidepresivos tricíclicos, neurolépticos y medicamentos empleados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson causan reacciones anticolinérgicas adversas y ocasionan estreñimiento, que puede ocurrir de todas maneras en casos de depresión y de parkinsonismo.

Úlceras y estenosis del intestino delgado de origen medicamentoso

Aparte de los AINE, solamente el uso indebido de cocaína (37), las preparaciones de arsénico y ciertas preparaciones de potasio (38) guardan relación con la formación de úlceras, las perforaciones y la estenosis del intestino delgado. Todos esos efectos adversos parecen tener en común un componente isquémico. Ahora son muy raros, puesto que el arsénico ya no se usa para fines terapéuticos y las preparaciones de potasio causantes de problemas del intestino delgado se han retirado del mercado.

Enteritis eosinófila de origen medicamentoso

La enteritis eosinófila caracterizada por infiltración con eosinófilos, a veces con eosinofilia, es una reacción medicamentosa idiosincrásica muy rara. Hay informes de casos aislados en que los AINE, las sales de oro y la azatioprina han causado enteritis eosinófila y la ingestión de L-triptófano ha provocado el síndrome de eosinofilia-mialgia relacionado con la infiltración del intestino delgado por eosinófilos.

Conclusiones

Las reacciones medicamentosas adversas en el intestino delgado suelen ser leves y ocasionan problemas de tratamiento más que complicaciones potencialmente mortales. Sin embargo, con el conocimiento y la pronta identificación de esas reacciones adversas es posible evitar investigaciones invasivas innecesarias que acarrear un riesgo por derecho propio. Además, un sencillo cambio del medicamento o de la dosis puede producir una marcada mejora de los síntomas.

Referencias

1. Bjarnason I, Hayllar J, Macpherson AJ, Russell AS. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine. *Gastroenterology* 1993; 104:1832-47.
2. Wallace JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years. *Gastroenterology* 1997; 112:1000-16.
3. Whittle BJR. Unwanted effects of aspirin

and related agents on the gastrointestinal tract. In: Vane JR, Botting RM (eds). *Aspirin and other salicylates*. Londres: Chapman & Hall Medical, 1992; 465-509.

4. Bjarnason I, Williams P, So A, et al. Intestinal permeability and inflammation in rheumatoid arthritis; effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1984; 2: 1171-4.
5. Bjarnason I, Zanelli G, Smith T, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology* 1987; 93: 480-9.
6. Tibble J, Sighthorsson G, Foster R, Scott D, Roseth A, Bjarnason I, Faecal calprotectin: A simple method for the diagnosis of NSAID-induced enteropathy. *Gut* 1999; 45: 362-6.
7. Morris AJ, Madhok R, Sturrock RD, Capell HA, Mackenzie JF. Endoscopic diagnosis of small bowel ulceration in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1991; 337:520.
8. Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ, Lee FD, Russell RI. Gastrointestinal damage associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *New England Journal of Medicine* 1992; 327: 749-54.
9. Bjarnason I, Zanelli G, Prouse P, et al. Blood and protein loss via small intestinal inflammation induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1987; 2: 711-14.
10. Bjarnason I, Macpherson A. Treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug induced damage to the small and large intestine. In: Bayless TM, ed. *Current Therapy in Gastroenterology and Liver Disease* (4th ed). St Louis: Mosby, 1994: 295-8.
11. Langman MJS, Morgan L, Worrall A. Use of anti-inflammatory drugs by patients with small or large bowel perforation and haemorrhage. *British Medical Journal* 1985; 290: 347-9.
12. Levi S, DeLacey G, Price AB, Gumpel MJ, Levi AJ, Bjarnason I. 'Diaphragm-like' strictures of the small bowel in patients treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *British Journal of Radiology* 1990; 63: 186-9.
13. Sturges HF, Krone CL. Ulcers and strictures of the jejunum in a patient on long term indomethacin therapy. *American Journal of Gastroenterology* 1973; 59: 162-9.
14. Madhok R, Mackenzie JA, Lee FD, Bruckner FE, Terry TR, Sturrock RD. Small bowel ulceration in patients receiving NSAIDs for rheumatoid arthritis. *Quarterly Journal of Medicine* 1986; 58: 53-8.

15. Saverymattu SH, Thomas A, Grundy A, Maxwell JD. Ileal stricturing after long term indomethacin treatment. *Postgraduate Medical Journal* 1986; 62: 967-8.
16. Kessler WF, Shires GT, Fahey TJ. Surgical complications of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small bowel ulceration. *Journal of the American College of Surgeons* 1997; 185: 250-4.
17. Bjarnason I, Macpherson A, Price AB. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteritis. En: Allan RN, Rhodes JM, Hanauer SB, Keighley MRB, Alexander-Williams J, Fazio VW (eds). *Inflammatory bowel disease*. Nueva York: Churchill Livingstone, 1997; 437-42.
18. Lang J, Price AB, Levi AJ, Burk M, Gumpel JM, Bjarnason I. Diaphragm disease: the pathology of non-steroidal anti-inflammatory drug induced small intestinal strictures. *Journal of Clinical Pathology* 1988; 41: 516-26.
19. Bjarnason I, Zanelli G, Smethurst P, et al. Clinico-pathological features of nonsteroidal anti-inflammatory drug induced small intestinal strictures. *Gastroenterology*. 1988; 94: 1070-4.
20. McCune KH, Allen D, Cranley B. Small bowel diaphragm disease-strictures associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ulster Medical Journal* 1992; 61: 182-4.
21. Monahan W, Starnes EC, Parker AL. Colonic strictures in a patient on long-term non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gastrointestinal Endoscopy* 1992; 38: 385-8.
22. Huber T, Ruchti C, Halter F. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced colonic strictures: a case report. *Gastroenterology* 1992; 100: 1119-22.
23. Ribeiro A, Wolfsen HC, Wolfe JT, Loeb DS. Colonic strictures induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Southern Medical Journal* 1998; 91: 568-72.
24. Bjarnason I, Macpherson A. NSAID-injury to the small and large intestines. En: Bayless TM (ed). *Current therapy in gastroenterology and liver disease*. St Louis Mosby, 1994: 295-8.
25. Giardiello FM, Hansen FC, Lazenby AJ. Collagenous colitis in the setting of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antibiotics. *Digestive Disease and Science* 1990; 35: 257-60.
26. Riddell RH, Tanaka M, Mazzoleni G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause of collagenous colitis: a case control study. *Gut* 1992; 33: 683-6.
27. Bohr J, Tysk C, Yang P, Danielsson D, Janerot G. Autoantibodies and immunoglobulins in collagenous colitis. *Gut* 1996; 39: 73-6.
28. Kaufman HJ, Taubin HL. Non steroidal anti-inflammatory drugs activate quiescent inflammatory bowel disease. *Annals of Internal Medicine* 1987; 107: 513-16.
29. Campbell K, Steele RJC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and complicated diverticular disease: a case control study. *British Jour of Surgery* 1991; 78: 190-1.
30. Corder A. Steroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs and serious complications of diverticular disease. *British Medical Journal* 1987; 295: 1238.
31. Coutrot S, Roland D, Barbier J, van der Marcq PVD, Alcalay M, Matuchansky C. Acute perforation of colonic diverticula associated with short-term indomethacin. *Lancet* 1978; 2: 1055-6.
32. Wilson RG, Smith AN, Macintyre IMC. Complications of diverticular disease and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a prospective study. *British Journal of Surgery* 1990; 77: 1103-4.
33. Longstreth GF, Newcomer AD. Drug-induced malabsorption. *Mayo Clinics Proceedings* 1975; 50: 284-93.
34. Cain GD, Reiner EB, Patterson M. The effects of neomycin on disaccharidase activity of the small bowel. *Archives of Internal Medicine* 1968; 122: 311-14.
35. George CF, Holdstock GE. Drug-induced disorders. En: Booth CC, Neale G. *Disorders of the small intestine*. Oxford: Blackwell Scientific Publication, 1985; 398-412.
36. Jick D. Adverse drug reactions: the magnitude of the problem. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1984; 74: 555-67.
37. Gourgouts G, Das G. Gastrointestinal manifestations of cocaine addiction. *Internal Journal of Pharmacology* 1994; 32: 136-41.
38. Leijonmarck CE, Raf L. Ulceration of the small intestine due to slow-release potassium tablets. *Acta Chirurgica Scandinavica* 1985; 151: 273-8.

Adverse Drug Reaction

No. 199

B U L L E T I N

2000 años de reacciones adversas a los medicamentos

DM Davies FRCP, FRCP Ed - Consultor de Redacción

Resumen

Los fabricantes de medicamentos, los médicos, el personal de enfermería y los pacientes de los últimos tiempos no siempre han tenido en cuenta las enseñanzas toxicológicas de los últimos 2.000 años. En consecuencia, ciertos problemas resueltos hace mucho tiempo han reaparecido una y otra vez.

La mayoría de los incidentes en la historia de las reacciones adversas a los medicamentos se produjeron durante los últimos 2000 años, a pesar de que se ha sabido durante más del doble de años que el tratamiento médico a veces puede hacer más mal que bien, como se señala en el

Código Babilónico de Hammurabi (hacia 2200 A.C.).

Los primeros edictos

En el siglo IX A.C., las autoridades cívicas árabes nombraron a un encargado de examinar las mercancías de los vendedores de medicamentos y de castigar a aquellos que vendían productos deficientes (1). Un siglo más tarde, la escuela de medicina de la ciudad italiana de Salerno recibió un mandato similar, y si sus funcionarios descubrían “un veneno o medicamento perjudicial”, el farmacéutico infractor podía ser condenado a morir en la horca (2). En 1224 el Emperador Federico de Alemania ordenó un examen de los medicamentos y mezclas preparados por boticarios y decretó que el vendedor de un veneno, un elixir mágico o una poción amorosa podía perder la vida si un comprador moría (3). Durante el mismo siglo se exigía a los boticarios de la ciudad suiza de Basilea que proveyeran “medicamentos buenos y útiles” (4).

Tras su fundación en 1518, el Real Colegio de Médicos de Londres mantuvo un control estricto de la calidad de los medicamentos suministrados por boticarios, y en la primera edición de la *London Pharmacopoeia* (1618) el Colegio condenó “el fraude y el engaño perniciosos que cometen aquellos a quienes se les permite vender los brebajes más repugnantes... con el rótulo de medicamentos...” (aunque los redactores de esa obra no tuvieron empacho alguno en incluir gusanos, víboras desecadas y pulmón de zorro entre los remedios que ellos consideraban aceptables).

La primera condena de un medicamento específico ocurrió en el siglo XVII, cuando la Facultad de Médicos de París prohibió a sus miembros que usaran antimonio, prohibición que fue levantada más tarde cuando se atribuyó la recuperación de Luis XIV de un ataque de fiebre tifoidea al tratamiento con este fármaco.

Epidemias de reacciones adversas a los medicamentos

Los incidentes que se describen a continuación podrían considerarse como epidemias. Esta lista, aunque larga, probablemente esté incompleta.

La primera epidemia de reacciones adversas a un medicamento de la cual se tiene constancia parece haber sido la que se produjo en Estados Unidos en el siglo XVIII, causada por el calomel mercurioso que se administraba en grandes dosis durante los brotes de fiebre amarilla. En muchos casos producía mercurialismo, caracterizado por salivación profusa, ulceración grave de la mucosa bucal, aflojamiento de los dientes y necrosis de la mandíbula. Sus propiedades tóxicas llegaron a ser muy conocidas. Un crítico escribió: “Desde que comenzaron a vanagloriarse del calomel, ¿cuántos pacientes han perdido?, ¿cuántos miles envenenan con su calomel?”

Otro publicó un artículo titulado “El calomel, un veneno” (5), y otro, refiriéndose al calomel, comentó que “si se pudiera llevar toda la materia médica, tal como se usa ahora, hasta el fondo del mar, sería lo mejor para la humanidad y lo peor para los peces” (6). Sin embargo, con estas diatribas no se logró suprimir el calomel del armamentario terapéutico, y su uso continuó hasta mediados del siglo XX (véase Evans 1951 (7)).

La epidemia siguiente también se produjo en Estados Unidos: 107 personas murieron en 1937 tras recibir un elixir de sulfanilamida que contenía dietilenglicol como solvente (8). El fabricante no había tenido en cuenta los informes publicados anteriormente sobre la toxicidad del solvente.

En Francia se produjo un desastre de magnitud similar en 1954 cuando 100 pacientes murieron después de tomar Stalinon, compuesto orgánico de estaño, para el tratamiento de furúnculos (9).

En los años sesenta hubo varias epidemias de reacciones adversas a los medicamentos: durante el primer trimestre de 1961 se publicaron informes de un aumento preocupante de la incidencia de focomelia y micromelia, deformaciones congénitas raras de las extremidades, cuya causa se encontró enseguida: el uso de talidomida durante el embarazo. Este hipnótico supuestamente “inocuo” no había sido sometido a pruebas de teratogenicidad, pero miles de bebés deformados proveyeron los datos que el fabricante no tenía cuando lanzó a la venta el medicamento. Duran-

te la misma década muchas mujeres jóvenes que tomaban anticonceptivos orales sufrieron lesiones trombóticas. Asimismo, proliferaron las muertes por asma en el Reino Unido debido al uso excesivo de isoprenalina en broncodilatadores en aerosol, así como los casos de hipertensión pulmonar en pacientes que tomaban aminorex, cloforex o clorfentermina como anorético en Austria, Alemania y Suiza y, de forma más generalizada, los casos de lesiones fibróticas vinculadas al anti-tijaqueoso metisergida.

Durante las dos décadas siguientes hubo otras epidemias: en los años setenta, de un síndrome que afectaba a la piel, los ojos y otros tejidos de pacientes tratados con practolol, bloqueador de los receptores adrenérgicos beta; de daños cerebrales letales en lactantes franceses a quienes les habían espolvoreado la piel con un polvo con una concentración demasiado alta de hexaclorofeno; y de daños hepáticos y encefalopatías causados por subgalato de bismuto, que se usaba para la disfunción intestinal (Francia y Australia); en los años ochenta, de casos de ictericia y encefalopatía en niños tratados para enfermedades febriles con aspirina u otro salicilato; de hipertensión sistémica en pacientes que tomaban fenilpropanolamina; de muertes por asma atribuidas a inhalaciones de fenoterol (Nueva Zelanda); de discrasias sanguíneas durante el tratamiento con el antiinflamatorio metamizol; de trastornos psiquiátricos en los cuales estaba involucrado el hipnótico triazolam; de daños hepáticos y fotosensibilidad causados por el antirreumático benoxaprofeno; de choque anafiláctico asociado al analgésico zomepirac; y de perforación intestinal inducida por Osmosin, forma farmacéutica de indometacina de liberación lenta.

Por último, en los años noventa se selaló en varios informes el antiparasitario ivermectina como causa de encefalopatía (África occidental y Canadá) y se advirtió que el antihistamínico terfenadina había causado varios casos de arritmia cardíaca (véase *Los medicamentos y el intervalo QT*, ADRB N° 182 de Medicamentos y Terapéutica de julio de 1997). Asimismo, se atribuyeron más casos de hipertensión pulmonar a los supresores del apetito fenfluramina y dexfenfluramina; se detectaron lesiones de válvulas cardíacas en

pacientes tratados con una combinación de dosis bajas de fenfluramina y fentermina o con fenfluramina o dexfenfluramina solas; numerosas personas se enfermaron gravemente después de tomar ciertas formas farmacéuticas de *l*-triptófano; y en Argentina, Bangladesh, Haití, India y Nigeria, en una repetición de la tragedia de 1937 con la sulfanilamida, muchos niños murieron intoxicados con medicamentos que contenían dietilenglicol como solvente (10).

La adulteración de medicamentos

Como ya se dijo, el problema de la adulteración de medicamentos causó gran preocupación desde comienzos de la historia de la medicina, y debería haberse resuelto en el siglo XIX cuando se publicaron farmacopeas nuevas en varios países, en las cuales se establecían normas específicas para la pureza de los medicamentos. No obstante, en 1848 el Congreso de Estados Unidos tuvo que legislar sobre la calidad de los medicamentos cuando se determinó que la quinina importada para el ejército era impura. Dos siglos después, el Parlamento británico tuvo que aprobar la Ley de Medicamentos (1968) para garantizar la pureza y controlar otros aspectos de la producción y el uso de medicamentos. Desafortunadamente, el problema de la adulteración de medicamentos persiste, con la producción o importación de medicamentos de calidad inferior o incluso falsos por países que tienen un control deficiente o nulo de la fabricación o la calidad de los productos farmacéuticos (10).

Interacciones medicamentosas

En el siglo XIX y principios del siglo XX era común combinar varios fármacos en un solo medicamento, y se observó que algunos fármacos interactuaban con otros, a veces arruinando la combinación o perjudicando al paciente. Este problema prácticamente desapareció cuando la "polifarmacia" pasó de moda, pero reapareció con la diversidad de líquidos para infusión en el siglo XX. Olvidando el fenómeno de la incompatibilidad *in vitro* (si es que alguna vez habían oído hablar de eso), muchos médicos decidieron añadir varios medicamentos a líquidos para infusión en

la creencia de que, si un medicamento es apto para uso por vía intravenosa, se puede añadir sin riesgos a una mezcla de otros en un aparato de gota a gota. Este enfoque era erróneo, ya que algunas interacciones entre los medicamentos constitutivos podían, en el mejor de los casos, inutilizar la mezcla, y en el peor de los casos, volverla peligrosa. Tal vez habría sido prudente agregar una etiqueta a los paquetes para infusión intravenosa a fin de recordar a los médicos y al personal de enfermería la advertencia pronunciada por Homero muchos siglos antes (hacia 950 A.C.) de que muchos medicamentos son "letales cuando se mezclan" (11).

En esa época se descubrió también que podía producirse una variedad sorprendente de interacciones medicamentosas *in vivo*, y resultó conveniente que los médicos consultaran listas publicadas de posibles interacciones a fin de evitarlas. Cabe preguntarse si lo hacen siempre.

Efectos adversos de los excipientes de los medicamentos

Durante los años cincuenta (12) se supo que una reacción adversa podía deberse no solamente al fármaco "activo" de una forma farmacéutica, sino también a cualquiera de los diversos excipientes que previamente se creía que eran "inertes" (colorantes, estabilizadores, lubricantes, agentes tensioactivos, etc.), que eran alrededor de 19 (13). Esta posibilidad exacerbó las dificultades para el médico que efectuaba el diagnóstico.

Reacciones adversas causadas por fallas en la prescripción y administración de medicamentos

El médico y cirujano grecorromano Galeno advirtió sobre los peligros de las recetas mal escritas ya en el siglo II A.C. No obstante, este peligro y otros similares subsisten varios siglos después. Las recetas escritas con mala caligrafía siguen siendo la causa de errores medicinales. En los hospitales, el problema se agudizó en una época con las hojas de tratamiento de los pabellones, llenas de nombres de medicamentos e instrucciones poco claras sobre la vía de administración y las fechas

de inicio y terminación de la medicación. Los métodos para dejar constancia de la administración de medicamentos eran rudimentarios o inexistentes. Algunas de estas fallas fueron abordadas en 1958 por la Comisión Aitken (14), que formuló recomendaciones para corregirlas, en tanto que Crooks y colegas (15) inventaron formularios estructurados para recetas que constituían un gran adelanto con respecto a los anteriores. Sin embargo, como muestra Haslam (16), una cosa es establecer normas nuevas y otra muy distinta es obedecerlas, y varios años después la prescripción y administración de medicamentos en los hospitales todavía distaban de ser perfectas (17). Surgió otro peligro cuando se abandonó el Sistema Imperial Británico de pesos y medidas y se adoptó el sistema métrico, que presentaba una gran desventaja con respecto a los medicamentos: un error en la colocación de la coma de los decimales podía llevar a una gran sobredosis (18) o a una dosis insuficiente. Los errores de este tipo se redujeron con el uso de unidades más pequeñas para expresar ciertas dosis (por ejemplo, miligramos y microgramos) en vez de fracciones decimales de unidades mayores (como gramos), aunque las abreviaturas de estas cantidades menores todavía son susceptibles de interpretaciones erróneas.

La prescripción excesiva se convirtió en un problema mucho más difícil de resolver, ya que durante mucho tiempo los médicos se habían sentido inclinados a satisfacer los "deseos" de los pacientes en vez de sus "necesidades" (19).

Las pruebas de la inocuidad de los medicamentos

Las pruebas minuciosas de los medicamentos para determinar su inocuidad son relativamente recientes, pero en 1929 Leake expresó inquietud por la insuficiencia de estas pruebas con palabras escalofrantes: "El único atajo del laboratorio químico a la clínica pasa demasiado cerca de la morgue" (20), opinión justificada ocho años más tarde por el desastre de la sulfanilamida. Tras este triste incidente, el Congreso de Estados Unidos aprobó una ley que prohíbe la venta de medicamentos para uso clínico hasta que la Dirección de Alimentos y Medicamentos determine que son inocuos, pero no fue sino hasta que se

produjo la catástrofe de la talidomida que se crearon organizaciones en otros países como el Comité sobre Inocuidad de los Medicamentos en el Reino Unido (creado en 1963) para supervisar la inocuidad de los medicamentos y dar seguimiento a los informes de reacciones adversas.

La conciencia de las reacciones adversas a los medicamentos

Antes se podía tardar varios años en detectar una reacción adversa a un medicamento e incluso más para difundir la noticia entre los médicos. Pasaron 15 años hasta que se comprendió que no era raro que el cincófono causara ictericia; se tardó 47 años en determinar que la amidopirina podía dañar gravemente la médula ósea (21) y 11 años más en reconocerlo ampliamente; 39 años en vincular la aspirina a hemorragias gástricas (22) y otros 20 hasta

que este hecho se volvió ampliamente conocido (23); y dos décadas hasta que los médicos comenzaron a prestar atención a las advertencias de principios de los años cincuenta de que el cloranfenicol podía causar anemia aplásica (24).

En el siglo XIX y principios del siglo XX esta falta de conciencia se debía por lo menos en parte a que los textos corrientes de medicina clínica contenían relativamente poca información sobre las reacciones adversas a los medicamentos. En los últimos años la situación ha mejorado, debido principalmente a un reconocimiento más rápido de los peligros de los medicamentos por organismos nacionales e internacionales de vigilancia de los medicamentos y a la difusión de esta información por dichos organismos, así como por farmacólogos clínicos, publicaciones periódicas y textos dedicados al tema de las reacciones adversas.

Referencias

- Levey M. Fourteenth century medicine and the Hisba. *Medical History* 1963; 7:176.
- Withington ET. Medical history from earliest times. Londres: The Holland Press, 1892 (reprint 1964) via Penn RG. The state control of medicines: the first 3000 years. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1979; 8:293-305.
- Garrison FH. *An introduction to the history of medicine*. 4th ed. Filadelfia: WB Saunders, 1929; 173.
- Mez-Mangold L. A History of Drugs. Basilea: Hoffman-La Roche and Co. 1971; 83.
- Mitchell TD. Calomel considered as a poison. *Orleans Medical and Surgical Journal* 1884-5; 1:28.
- Holmes OW. *Currents and counter-currents in medical science, with other addresses and essays*. Boston. 1861: 167.
- Evans G. (ed). *Medical Treatment*. Londres: Butterworths, 1951; 703.
- Geiling, EMK, Cannon PR. Pathologic effects of elixir of sulfanilamide (diethylene glycol) poisoning. *Journal of the American Medical Association* 1938; 3, 919-26.
- Editorial. Stalinon: a therapeutic disaster. *British Medical Journal* 1958; 1:515
- Dunne J. Deadly medicines: the cost of substandard drugs. *Medicine Digest* 1997; 23:5-9.
- Homer. *The Odyssey* (traducción de AT Murray). The Loeb Classical Library. Harvard University Press. Londres: Heinemann, 1938.
- Randolph TG. Allergy to so-called "inert" ingredients (excipients) of pharmaceutical preparations. *Annals of Allergy* 1950; 7:519-29.
- Smith JM, Dodd TRP. Adverse reactions to drug excipients. *Adverse Drug Reactions and Acute Poisoning Reviews* 1982; 1:93-142.
- Aitken JK. *Report of the joint subcommittee on the control of dangerous drugs and poisons in hospital*. Londres: HMSO, 1958.
- Crooks J, Weir RD, Coull DC, et al. Evaluation of a method of prescribing drugs in hospital, and a new method of recording their administration. *Lancet* 1967; 1:668-71.
- Haslam R. *An examination of the supply, prescribing, and administration of drugs in some Northern Regional Health Authority hospitals. Thesis for the degree of Master of Science*. University of Newcastle upon Tyne, 1986.
- Haslam R. Drug safety and medication systems in hospitals. *Adverse Drug Reactions and Acute Poisoning Reviews* 1988; 7:135-46.
- Medical Defence Union. Decimal point disasters. Annual Report for 1981.
- Dunlop Sir D. *The use and abuse of psychotropic drugs*. General aspects. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1970; 63:1279-82.
- Leake CD. The pharmacologic evaluation of new drugs. *Journal of the American Medical Association* 1929; 93:1632-4.
- Worster-Drought C. Atophan poisoning. *British Medical Journal* 1923; 1:148-9.
- Douthwaite AH. Some recent advances in medical diagnosis and treatment. *British Medical Journal* 1938; 1:1143.
- Alvarez AS, Summerskill WHJ. Gastrointestinal haemorrhage and salicylates. *Lancet* 1958; 2, 920.
- Medical News. A report of a U.S. Senate investigation. *Journal of the American Medical Association* 1968, 203:54.

Conclusiones

La historia de las reacciones adversas a los medicamentos en los últimos 2000 años es lamentable. Aunque es cierto que muchos de los percances terapéuticos de dicho período eran imprevisibles, los fabricantes y proveedores de medicamentos, los médicos, el personal de enfermería e incluso los pacientes deben asumir parte de la responsabilidad por las enfermedades iatrógenas, ya que a menudo han sido demasiado complacientes con la inocuidad de la farmacoterapia, han hecho caso omiso de las enseñanzas del pasado y han continuado tratando sustancias químicas potentes con menos precaución y respeto de los que se merecen. Esperamos que la historia de la terapéutica del próximo siglo nos dé menos motivos para lamentarnos.

The Medical Letter

No. 1064

On Drugs and Therapeutics

Elección de antibacterianos

Desde la última revisión en *The Medical Letter* sobre el tratamiento de elección de las infecciones bacterianas se han introducido nuevos fármacos y se ha publicado nueva información sobre fármacos anteriormente disponibles. A continuación se expone el tratamiento empírico de algunas infecciones. En la tabla que sigue al artículo se especifican los fármacos de elección y los alternativos según distintos patógenos. Las recomendaciones se basan en los resultados de estudios de sensibilidad, estudios clínicos y las opiniones de los consultores de *The Medical Letter*. Deben considerarse los patrones locales de resistencia de los patógenos.

Neumonía

La **neumonía comunitaria** tiene por causa más frecuente a *Streptococcus pneumoniae* (neumococo). En algunas zonas de los Estados Unidos más del 30% de las cepas aisladas recientemente muestran una resistencia intermedia o alta a las penicilinas y, cada vez más, a las cefalosporinas, los macrólidos y las fluoroquinolonas. Otros patógenos bacterianos pueden ser *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* y, ocasionalmente, bacilos gramnegativos y anaerobios orales. Entre los patógenos "atípicos" se incluyen *Legionella*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y los virus respiratorios. En el diagnóstico diferencial deben incluirse igualmente la tuberculosis, la neumonía por *Pneumocystis carinii* e infecciones fúngicas regionalmente endémicas, como la histoplasmosis o la coccidiomicosis (J.G. Bartlett y cols., *Clin Infect Dis* 1998; 26: 811).

En **pacientes hospitalizados**, la cefotaxima o la ceftriaxona son una primera elección razonable a la espera de los resultados de los cultivos, las pruebas de sensibilidad y la respuesta clínica. La cefotaxima, la ceftriaxona o dosis altas de penicilina i.v. (12 MU/día en los adultos) son eficaces en el tratamiento de la neumonía neumocócica

causada por cepas con resistencia intermedia a las penicilinas (concentración mínima inhibitoria [CMI] entre 0,1 y 1 mg/ml), y pueden ser eficaces frente a cepas más resistentes en infecciones que no afecten al sistema nervioso central. En infecciones muy resistentes (CMI superior a 2 mg/ml) puede ser necesaria la vancomicina, que debe añadirse al tratamiento en todo paciente gravemente enfermo o que no responda a un b-lactámico. Para cubrir *Legionella*, *Mycoplasma* y *Chlamydia* suele añadirse un macrólido (eritromicina, azitromicina o claritromicina) o puede sustituirse el b-lactámico por una fluoroquinolona con buena actividad frente a *S. pneumoniae* (como el levofloxacino). Ante la sospecha de neumonía por aspiración puede añadirse metronidazol o clindamicina.

En los **pacientes ambulatorios** se recomienda un macrólido oral (eritromicina, azitromicina o claritromicina), doxiciclina o una fluoroquinolona con buena actividad antineumocócica (como el levofloxacino) para los adultos por lo demás sanos, que a menudo presentan infección por *Mycoplasma* o *Chlamydia pneumoniae*. Sin embargo, los neumococos resistentes a las penicilinas pueden ser resistentes a los macrólidos y la doxiciclina. En pacientes ancianos o con enfermedades subya-

centes el levofloxacino puede ser una elección mejor.

La **neumonía hospitalaria** suele estar causada por bacilos gramnegativos, especialmente *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter* y *Pseudomonas aeruginosa* o por *Staphylococcus aureus*. Puede surgir resistencia a los antimicrobianos durante el tratamiento. Inicialmente pueden utilizarse una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona o ceftazidima), cefepima, ticarcilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam, meropenem o imipenem, con o sin un aminoglucósido (tobramicina, gentamicina o amikacina), pero las cefalosporinas de tercera generación cefotaxima, ceftizoxima y ceftriaxona tienen poca actividad frente a *Pseudomonas*. La ceftazidima tiene buena actividad frente a este patógeno, pero poca frente a los estafilococos, otros cocos grampositivos y los anaerobios. En las unidades de cuidados intensivos en que *P. aeruginosa* y otros microorganismos gramnegativos altamente resistentes son causa frecuente de neumonía nosocomial, una buena elección sería cefepima o imipenem o meropenem más un aminoglucósido. Puede añadirse vancomicina en hospitales con alta prevalencia de estafilococos resistentes a la meticilina.

Meningitis

Los microorganismos más frecuentemente causantes de meningitis bacteriana son *S. pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*. La meningitis por *H. influenzae* tipo b en los niños ha disminuido enormemente de frecuencia como resultado de las vacunaciones. Las bacterias entéricas gramnegativas causan meningitis especialmente en

los neonatos, los pacientes mayores de 60 años o aquellos intervenidos de neurocirugía o inmunodeprimidos. Los estreptococos del grupo B suelen causar meningitis en los neonatos. *Listeria monocytogenes* también puede ser causa de meningitis en los neonatos, los ancianos o los pacientes inmunodeprimidos.

En el tratamiento de la meningitis en los adultos y los niños mayores de dos meses, a la espera de los resultados de los cultivos suele recomendarse la cefotaxima o la ceftriaxona, más vancomicina con o sin rifampicina para cubrir los neumococos resistentes. La vancomicina a las dosis habituales puede no alcanzar valores eficaces en el líquido cefalorraquídeo de algunos pacientes; los consultores de *The Medical Letter* han utilizado 4 g/día para tratar la meningitis. La vancomicina y la rifampicina deben interrumpirse si se demuestra que el agente etiológico es sensible a las cefalosporinas. Para tratar la meningitis por *Pseudomonas* se recomienda el empleo simultáneo de ceftazidima y un aminoglucósido (tobramicina, gentamicina o amikacina). La meningitis por *Listeria* debe tratarse con ampicilina con o sin gentamicina.

Pacientes alérgicos a las penicilinas

La cefotaxima y la ceftriaxona se utilizan en ocasiones para tratar la meningitis en los pacientes alérgicos a las penicilinas, pero estos pacientes también pueden ser alérgicos a las cefalosporinas. Debe añadirse vancomicina con o sin rifampicina para cubrir los neumococos resistentes. Cuando sea poco prudente utilizar una cefalosporina puede administrarse cloramfenicol en el tratamiento inicial, pero puede no ser eficaz si los patógenos son bacilos entéricos gramnegativos o en algunos pacientes con meningitis neumocócica. Para los bacilos entéricos gramnegativos puede utilizarse aztreonam. En el tratamiento de la meningitis por *Listeria* en pacientes alérgicos a las penicilinas puede utilizarse trimetoprima-sulfametoxazol.

Niños

Es motivo de controversia si administrar dexametasona (*Decadron* y otros) antes o al mismo tiempo que la primera dosis de

antibióticos reduce la incidencia de hidrocefalia y otras complicaciones neurológicas en los niños con meningitis (P.K. Coyle, *Arch Neurol* 1999; 56: 796).

Neonatos

La meningitis neonatal tiene por causa más frecuente los estreptococos del grupo B, microorganismos entéricos gramnegativos o *Listeria*. En la meningitis durante los dos primeros meses de edad, a la espera de los resultados de los cultivos y las pruebas de sensibilidad, los consultores de *The Medical Letter* utilizan ampicilina más cefotaxima con o sin gentamicina.

Síndrome séptico

La elección de los fármacos para el tratamiento del síndrome séptico debe basarse en la fuente probable de la infección, la tinción de Gram de frotis de muestras clínicas pertinentes y el estado inmunitario del paciente. La elección debe reflejar también los patrones corrientes de resistencia bacteriana en el hospital y en la comunidad.

Para tratar las sepsis causadas por muchas cepas de bacilos gramnegativos pueden utilizarse una cefalosporina de tercera o cuarta generación (cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefepima o ceftazidima), imipenem o meropenem, o bien aztreonam. La ceftazidima tiene menos actividad frente a los cocos grampositivos. Las cefalosporinas, aparte de la ceftazidima y la cefepima, tienen actividad limitada frente a *P. aeruginosa*. Imipenem, meropenem y aztreonam son activos frente a muchas cepas de *P. aeruginosa*, mientras que el imipenem y el meropenem son activos frente a los anaerobios. El aztreonam no tiene actividad sobre las bacterias grampositivas y las anaerobias.

Tratamiento inicial

En el tratamiento inicial de la sepsis de alto riesgo en adultos los consultores de *The Medical Letter* recomiendan una cefalosporina de tercera o cuarta generación (cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona o cefepima), ticarcilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem, en todos los casos asociado a un aminoglucósido (gentamicina, tobramicina o amikacina). Si se sospecha la

presencia de estafilococos resistentes a la meticilina suele recomendarse tratamiento con vancomicina (sola o asociada a gentamicina y/o rifampicina). Si se sospecha una endocarditis bacteriana y el tratamiento debe iniciarse antes de identificar el patógeno, puede utilizarse una asociación de vancomicina y gentamicina.

En las infecciones intraabdominales o pélvicas con probable participación de anaerobios el tratamiento debe incluir ticarcilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam, imipenem, meropenem, ceftoxitina o cefotetano asociados o no a un aminoglucósido. Si se cree que la fuente de la bacteriemia se encuentra en las vías biliares, muchos clínicos utilizarán piperacilina o mezlocilina más metronidazol, piperacilina-tazobactam o ampicilina-sulbactam asociados o no a un aminoglucósido.

Pacientes neutropénicos

En casos de sospecha de bacteriemia en un paciente neutropénico una elección razonable sería ceftazidima, imipenem, meropenem o cefepima solos o, en pacientes más graves, asociados a un aminoglucósido. Dosis diarias únicas de amikacina y ceftriaxona o piperacilina-tazobactam (4,5 g cada 6 horas) más amikacina pueden ser igualmente eficaces. Estudios recientes en pacientes de bajo riesgo hospitalizados han demostrado que si la neutropenia tiene una duración prevista inferior a 10 días el ciprofloxacino oral con amoxicilina-ácido clavulánico es tan eficaz como la ceftazidima o la ceftriaxona intravenosas asociadas a amikacina (A. Freifeld y cols., *N Engl J Med* 1999; 341: 305; W. V. Kern y cols., *N Engl J Med* 1999; 341: 312). En el tratamiento de los pacientes oncológicos con neutropenia que desarrollan bacteriemia por estafilococos resistentes a la meticilina o algunas cepas de estreptococos del grupo *viridans* puede ser necesario añadir vancomicina a los otros fármacos.

Bacilos gramnegativos resistentes

En algunos hospitales los bacilos gramnegativos están aumentando la resistencia a los aminoglucósidos, las cefalosporinas de tercera generación y el aztreonam; estas cepas pueden ser sensibles al imipenem, el meropenem, el ciprofloxacino o la

asociación trimetoprima-sulfametoxazol. Las pruebas de sensibilidad y los patrones de resistencia de cada centro deben utilizarse como guía terapéutica.

Los **enterococos multirresistentes** también han sido un problema importante. Muchas cepas de enterococos son actualmente resistentes a la penicilina, la ampicilina, la gentamicina, la estreptomina, los dos anteriores o la vancomicina. Muchas de estas cepas son sensibles *in vitro* al cloramfenicol, la doxiciclina o las fluoroquinolonas, pero la experiencia con estos fármacos ha sido limitada y los resultados clínicos variables. La asociación quinupristina-dalfopristina (*Synercid*), recientemente aprobada por la FDA –se revisará más ampliamente en un número futuro de *The Medical Letter*–, es activa frente a la mayor parte de las cepas de *Enterococcus faecium* (pero no *Enterococcus faecalis*) resistentes *in vitro* a la vancomicina y ha mostrado cierta eficacia clínica. La linezolidina (*Zyvox*), una oxazolidinona en investigación, es activa frente a muchos microorganismos grampositivos, incluyendo *E. faecalis*, y puede obtenerse en los Estados Unidos por solicitud al fabricante (tel. 1-800-836-3535) (R. Patel y cols., *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34:

119). Las infecciones quirúrgicas polimicrobianas que incluyen enterococos multirresistentes pueden responder a antibióticos dirigidos a los otros microorganismos. La bacteriemia asociada a los catéteres intravenosos puede responder a su extracción. Cuando un enterococo multirresistente causa endocarditis puede ser necesario sustituir quirúrgicamente la válvula afectada. Las infecciones urinarias causadas por enterococos multirresistentes pueden responder a la ampicilina o la amoxicilina, que alcanzan concentraciones muy elevadas en la orina. La nitrofurantoína también puede utilizarse ya que la mayor parte de las cepas resistentes a la vancomicina siguen siendo sensibles a la nitrofurantoína.

Infecciones urinarias

Las infecciones urinarias agudas no complicadas pueden tratarse de forma eficaz y barata, antes de identificar el microorganismo causal, con trimetoprima-sulfametoxazol oral. Un ciclo de tres días suele ser eficaz en la cistitis aguda en las mujeres (T.M. Hooton y W.E. Stamm, *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 551). Una buena alternativa, especialmente en zonas con alta prevalencia de resistencia a trime-

toprima-sulfametoxazol (K. Gupta y cols., *JAMA* 1999; 281: 736), sería una fluoroquinolona, que también puede administrarse durante tres días. Otras alternativas incluyen tratamientos más prolongados con nitrofurantoína, una cefalosporina oral o amoxicilina (aunque muchos patógenos urinarios son resistentes a la amoxicilina), o bien una dosis única de fosfomicina (M.A. Minassian y cols., *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10: 39). Las infecciones urinarias de repetición tras utilizar antimicrobianos o adquiridas en hospitales o residencias se deben con mayor probabilidad a un bacilo gramnegativo multirresistente. Este tipo de infecciones pueden tratarse con una fluoroquinolona, amoxicilina-ácido clavulánico oral o una cefalosporina de tercera generación (cefixima, proxitilo de cefpodoxima, cefdinir o ceftibuteno) o el éster indánlico de carbenicilina en pacientes ambulatorios según los resultados de los cultivos y las pruebas de sensibilidad. En pacientes hospitalizados más graves con infecciones urinarias se recomienda un tratamiento con una cefalosporina de tercera generación, ticarcilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem, en ocasiones asociados a un aminoglucósido, especialmente en pacientes con urosepsis.

The Medical Letter

No. 1065

On Drugs and Therapeutics

Un nuevo inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y dos nuevos bloqueadores del receptor de la angiotensina II para la hipertensión

El perindopril (*Aceon - Solvay*), el décimo inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) comercializado en los Estados Unidos, y el telmisartán (*Micardis- Boehringer Ingelheim*) y el eprosartán (*Teveten-Unimed*), el quinto y el sexto bloqueadores del receptor de la angiotensina II, respectivamente, se encuentran disponibles desde hace poco en los Estados Unidos para el tratamiento de la hipertensión.

Perindopril

El perindopril es un éster profármaco que se absorbe y se hidroliza rápidamente en el hígado a perindoprilato, el metabolito activo, que alcanza concentraciones séricas máximas en tres a siete horas y se

Inhibidores de la ECA y bloqueadores del receptor de la angiotensina para la hipertensión en los Estados Unidos

Fármaco	Dosis diaria habitual	Costo ¹ (US\$)
Inhibidores de la ECA		
Benazepril — <i>Lotensin</i> (Novartis)	10-40 mg en 1-3 tomas	27,60
Captopril — genérico <i>Capoten</i> (Apothecon)	25-150 mg en 2-3 tomas	19,50 62,40
Enalapril — <i>Vasotec</i> (Merck)	2,5-40 mg en 1-2 tomas	43,50
Fosinopril — <i>Monopril</i> (Bristol-Myers Squibb)	10-40 mg en 1-2 tomas	29,70
Lisinopril — <i>Prinivil</i> (Merck) <i>Zestril</i> (AstraZeneca)	5-40 mg en 1 toma	30,00 30,00
Moexipril — <i>Univasc</i> (Schwarz)	7,5-30 mg en 1-2 tomas	20,40
Perindopril — <i>Aceon</i> (Solvay)	4-8 mg en 1-2 tomas	29,40 ²
Quinapril — <i>Accupril</i> (Parke-Davis)	5-80 mg en 1-2 tomas	33,90
Ramipril — <i>Altace</i> (Monarch)	1,25-20 mg en 1-2 tomas	33,30
Trandolapril — <i>Mavik</i> (Knoll)	1-4 mg en 1 toma	22,80
Bloqueadores del receptor de la angiotensina II		
Candesartán cilexetil — <i>Atacand</i> (AstraZeneca)	8-32 mg en 1 toma	38,70
Eprosartán — <i>Teveten</i> (Unimed)	400-800 mg en 1-2 tomas	42,30 ²
Irbesartán — <i>Avapro</i> (Bristol-Myers Squibb/Sanofi)	150-300 mg en 1 toma	40,50
Losartán — <i>Cozaar</i> (Merck)	25-100 mg en 1-2 tomas	44,40
Telmisartán — <i>Micardis</i> (Boehringer Ingelheim)	40-80 mg en 1 toma	38,57 ²
Valsartán — <i>Diovan</i> (Novartis)	80-320 mg en 1 toma	40,20

1. Costo promedio para el paciente de 30 días de tratamiento con la formulación más frecuentemente prescrita según datos de farmacias estadounidenses sacados de Source™ Prescription Audit (SPA) de Scott-Levin entre octubre de 1998 y septiembre de 1999.
2. Para 30 días de tratamiento a la dosis inicial recomendada según las listas de precios promedio (AWP) de Drug Topics Red Book actualizadas en octubre de 1999.

excreta principalmente en la orina, con una semivida de eliminación de 30 a 120 horas. En un estudio aleatorizado a doble ciego de tres meses de duración en 161 pacientes con hipertensión leve o moderada se observó que 4 a 8 mg de perindopril una vez al día eran tan eficaces como 10 a 20 mg de enalapril una vez al día (L. Alcocer y cols., *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; 9: 431). En un estudio aleatorizado a doble ciego de 12 semanas de duración en aproximadamente 200 pacientes con hipertensión leve o moderada no controlada satisfactoriamente con hidroclorotiazida (*Hydrodiurily* otros) se apreció que la adición de 2,4 u 8 mg de perindopril era más eficaz que la adición de un placebo en cuanto a la disminución de la presión sistólica y diastólica (S.G. Chrysant, *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 47).

Los efectos adversos del perindopril son parecidos a los de otros inhibidores de la ECA, incluyendo tos seca y, raramente, angioedema (C. Speirs y cols., *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 63). Se han descrito casos de pancreatitis y neumonitis.

Telmisartán

El telmisartán se absorbe rápidamente, y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 30 minutos a una hora. Tiene una semivida de eliminación de aproximadamente 24 horas y se excreta básicamente sin metabolizar por la bilis. En un estudio aleatorizado a doble ciego de 12 semanas de duración en 232 pacientes con hipertensión leve o moderada el telmisartán a dosis de 40 a 120 mg una vez al día fue más eficaz que un placebo y tan eficaz como 5 a 10 mg de amlodipin (*Norvasc*) (Y. Lacourcière y cols., *Blood Press Monit* 1998; 3: 295). En otro estudio aleatorizado a doble ciego de 26 semanas en 278 pacientes mayores de 65 años con hipertensión leve o moderada, 20 a 80 mg de telmisartán en dosis única diaria fueron tan eficaces como 5 a 20 mg de enalapril (B.E. Karlberg y cols., *J Hypertens* 1999; 17: 293). La administración simultánea de telmisartán aumentó un promedio de un 50% las concentraciones plasmáticas de digoxina (*Lanoxin* y otros). La incidencia de efectos adversos con telmisartán ha sido pa-

recida a la observada con un placebo. No se han comunicado casos de angioedema.

Eprosartán

Las concentraciones plasmáticas de eprosartán alcanzan valores máximos en una a dos horas. Los alimentos retrasan ligeramente su absorción. El fármaco se excreta en la bilis y la orina, principalmente sin metabolizar, con una semivida de aproximadamente cinco a nueve horas (K.J. McClellan y J.A. Balfour, *Drugs* 1998; 55: 713). En un estudio aleatorizado a doble ciego de nueve semanas de duración en 243 pacientes con hipertensión leve o moderada se observó que 400 a 800 mg de eprosartán en una o dos tomas diarias eran más eficaces que un placebo en cuanto a la disminución de la presión sistólica y diastólica (T. Hedner y A. Himmelmann, *J Hypertens* 1999; 17: 129). En un estudio de 528 pacientes con hipertensión tratados durante 26 semanas con diseño parecido, dosis de 200 a 300 mg de eprosartán dos veces al día fueron tan eficaces como 5 a 20 mg de enalapril una vez al día, pero con

tasas superiores de respuesta (W.J. Elliott, *J Human Hypertens* 1999; 13: 413). La incidencia de efectos adversos con eprosartán ha sido similar a un placebo. Se han dado casos de edema facial.

¿Un inhibidor de la ECA o un bloqueador del receptor de la angiotensina para la hipertensión?

Los inhibidores de la ECA bloquean la formación de angiotensina II, pero el efector puede formarse por otras vías enzimáticas. Los inhibidores de la ECA también inhiben la hidrólisis de la bradicinina y la sustancia P, que se acumulan y pueden causar efectos adversos, como la tos, pero también pueden contribuir a los efectos cardioprotectores y nefroprotectores de estos fármacos. Los

bloqueadores del receptor de la angiotensina bloquean la acción de la angiotensina II, lo que en teoría puede ser más específico y completo (M.M. McConnaughey y cols., *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 547). Clínicamente, los inhibidores de la ECA y los bloqueadores del receptor de la angiotensina parecen tener la misma eficacia en el tratamiento de la hipertensión. Ambos son bien tolerados, pero los segundos no causan tos. No está claro si los bloqueadores del receptor de la angiotensina II serán tan eficaces como los inhibidores de la ECA en la disminución de la mortalidad por infarto de miocardio, en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica o en sus efectos nefroprotectores. Ambos tipos de fármacos están contraindicados durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. Se desconoce si uno o más de estos fármacos, especial-

mente los más nuevos, tendrán efectos adversos específicos con el uso a largo plazo (C.D. Furberg y cols., *Lancet* 1999; 354: 1202).

Conclusiones

Todos los inhibidores de la ECA y los bloqueadores del receptor de la angiotensina parecen ser eficaces en el tratamiento de la hipertensión. La elección de un fármaco en cada grupo debe basarse en la familiaridad con el mismo o su costo. Hasta que se disponga de más datos sobre los efectos cardioprotectores y nefroprotectores de los bloqueadores del receptor de la angiotensina, no deben utilizarse en pacientes con diabetes, insuficiencia cardíaca o disfunción renal, excepto en los que no puedan tolerar un inhibidor de la ECA.

Ademetionina para la depresión

La ademetionina (*S*-adenosilmetionina), un compuesto endógeno sintetizado a partir de la metionina y el trifosfato de adenosina (ATP), se ha comercializado física y virtualmente como suplemento dietético para promover el "bienestar emocional". Actúa como donante de metilos en muchas reacciones metabólicas humanas (T. Bottigliery y cols., *Drugs* 1994; 48: 137). Se encuentra disponible por prescripción en diversos países, incluyendo Italia, España y Alemania, para el tratamiento de la artritis, la depresión y la colestasis.

Estudios clínicos

Los estudios clínicos con fármacos anti-depresivos deben tener una duración de como mínimo seis a ocho semanas, en parte debido a que el fármaco tarda cuatro semanas en mostrar eficacia y en parte para demostrar un efecto mantenido. En un metaanálisis de seis estudios controlados con placebo (tres de ellos con ademetionina oral) en un total de 200 pacientes y en siete estudios (dos con ademetionina oral) en 201 pacientes, la mayor parte de los estudios tres semanas o menos de duración, la ademetionina oral (1.600 mg/día) y parenteral (≥ 200 mg/día) fue más eficaz que un placebo y aproximadamente tan eficaz como la imipramina (*Tofranil* y otros), la desipramina (*Norpramina*, y otros), la amitriptilina (*Elavil* y otros) o la clomipramina (*Anafranil* y otros) en el tratamiento de la depresión mayor (G.M.

Bressa, *Acta Neurol Scand* 1994; Suppl. 154: 7).

En un estudio aleatorizado a doble ciego de cuatro semanas de duración en que se comparaban 1600 mg/día p.o. de ademetionina con un máximo de 250 mg/día de desipramina oral en pacientes con depresión mayor se apreció una disminución del 50% o más de las puntuaciones de las escalas de depresión en 6 de 11 pacientes (55%) tratados con ademetionina y 2 de 6 (33%) tratados con desipramina, que es inferior a la tasa habitual de respuesta a un tricíclico en la depresión mayor. Las concentraciones plasmáticas de *S*-adenosilmetionina aumentaron en los pacientes que respondieron a cualquiera de los dos fármacos (K.M. Bell y cols., *Acta Neurol Scand* 1994; Suppl. 154: 15). En un estudio a doble ciego en 40 pacientes con depresión mayor tratados con 150 mg/día de

imipramina oral se observó que la adición de 200 mg/día de ademetionina i.m. durante dos semanas aumentaba las mejorías el cuarto día en comparación con inyecciones de placebo (C. Berlanga y cols., *Psychiatry Res* 1992; 44: 257).

Efectos adversos

La incidencia de efectos adversos con ademetionina ha sido parecida a la observada con un placebo. Se han producido flatulencia, náuseas, vómitos, diarrea, cefalea y ansiedad. En algunos pacientes tratados con ademetionina se ha producido un cambio de depresión a hipomanía o manía (M.W.P. Carney y cols., *Br J Psychiatry* 1989; 154: 48; B.L. Kagan y cols., *Am J Psychiatry* 1990; 147: 591). No se han descrito interacciones adversas con ningún otro fármaco.

Formulaciones

Ninguna de las formulaciones de ademetionina comercializadas en los Estados Unidos ha sido autorizada o controlada en modo alguno por la *Food and Drug Administration* (FDA). La estabilidad química de la ademetionina oral ha planteado problemas (M. Spillmann y M. Fava, *CNS Drugs* 1996; 6: 416); la mayor parte de

los estudios iniciales se realizaron con formulaciones inyectables. Se ha señalado que algunas formulaciones orales de ademetonina no contienen traza alguna del fármaco. Los productos expendidos en los Estados Unidos por Pharmavite y GNC son comprimidos entéricos de disulfonato butano de ademetonina fabricada por Knoll, el fabricante del producto italiano, que supuestamente es más estable que otras sales.

Dosis y costo

La dosis oral habitual para el tratamiento de la depresión es de 200 a 800 mg dos

veces al día; la mayor parte de los estudios han utilizado 1600 mg/día. Una caja de 20 comprimidos de 200 mg de ademetonina *Nature Made* (Pharmavite), comercializado a través de Internet, cuesta US\$18,99; el suministro para un mes de tratamiento a 1.600 mg/día costaría aproximadamente US\$228.

Conclusiones

No hay indicios convincentes de que la ademetonina, un suplemento dietético, sea eficaz o inocua en el tratamiento de la depresión. Los pocos estudios

clínicos en que se ha demostrado una eficacia comparable a la de otros anti-depresivos tienen poblaciones demasiado bajas o duraciones demasiado cortas para considerarlos válidos. Como ocurre con otros suplementos dietéticos, se desconocen la potencia y la pureza de las preparaciones que se venden en los Estados Unidos. Según los consultores de *The Medical Letter*, los suplementos dietéticos comercializados en los Estados Unidos no deben considerarse idénticos a los fármacos expendidos en otros países, aunque tengan el mismo nombre comercial y procedan del mismo fabricante.

The Medical Letter

No. 1073

On Drugs and Therapeutics

Fármacos para el asma

El asma es un trastorno inflamatorio crónico de las vías respiratorias. La inflamación causada por alérgenos, infecciones virales y otros estímulos da lugar a hiperrespuesta bronquial y obstrucción al flujo de aire. Los fármacos antiinflamatorios, especialmente los corticosteroides inhalados, son la base del tratamiento. En este artículo no se expone el tratamiento hospitalario o de urgencia del asma.

Dispositivos inhaladores

Los dispositivos utilizados para la administración, la formulación de los fármacos y la técnica de los pacientes determinan la dosis de los fármacos inhalados que alcanza los pulmones (H.W. Kelly, *Respir Care Clin NAm* 1999; 5: 537; A.M. Wilson y cols., *Lancet* 1999; 353: 2128). Los fármacos inhalados para el asma se encuentran disponibles en los Estados Unidos principalmente en inhaladores dosificadores presurizados, que requieren un propelente. Los clorofluorocarbonos utilizados en estas formulaciones se están cambiando por motivos ecológicos por hidrofluorocarbonos (HFA), que tienen un tamaño de partícula inferior y pueden administrar más

cantidad de fármaco a las vías respiratorias bajas. Los inhaladores de polvo seco, activados por la inspiración, no requieren propelente y pueden ser más fáciles de utilizar por pacientes con dificultad para coordinar el movimiento de la mano con la respiración. Algunos niños pequeños y pacientes ancianos pueden ser incapaces de activar un inhalador de polvo seco y pueden tener que utilizar un inhalador dosificador con cámara separadora o un nebulizador.

Agonistas β_2

Los agonistas adrenérgicos β_2 de acción corta inhalados son los fármacos más eficaces para el tratamiento del broncospas-

mo agudo y la prevención del asma de esfuerzo. Su uso regular no ofrece ventajas sobre el uso en caso de necesidad. El levosalbutamol, el isómero *R* del salbutamol, no ofrece ventajas clínicamente significativas sobre el racemato.

El salmeterol, un agonista β_2 de acción prolongada, tiene un inicio de acción relativamente lento y un efecto prolongado; no se recomienda para el tratamiento del broncospasmo agudo. Los pacientes que toman salbutamol regularmente deben utilizar un agonista β_2 de acción corta para controlar los síntomas agudos. La inhalación de salmeterol dos veces al día ha sido eficaz en el tratamiento de mantenimiento asociado a corticosteroides inhalados y puede ser especialmente útil en pacientes con síntomas nocturnos. En el asma moderada, la adición de salmeterol a los corticosteroides inhalados puede ser más eficaz que incrementar la dosis del corticosteroide (J.J. Condemni y cols., *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 383; D.S. Pearlman y cols., *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 257; J.A. van Noord y

Costo de algunos fármacos para el asma en los Estados Unidos

Fármaco	Formulación ¹	Dosis para adultos	Dosis pediátrica ²	Costo ³ (U\$S)
Agonistas β_2 inhalados de acción corta				
Salbutamol – genérico	PMDI	2 inhal. c/4-6 h PRN	2 inhal. c/4-6 h PRN	20,49
<i>Proventil</i> (Schering)	(90 mg/inhal.)			31,56
<i>Proventil</i> -HFA (sin CFC)				29,41
<i>Ventolin</i> (Glaxo Wellcome)				32,12
<i>Ventolin</i> Rotacaps	DPI	1-2 cáp. c/4-6 h PRN	1-2 cáp. C/4-6 h PRN	37,72
	(200 mg/inhal.)			
Salbutamol, sulfato – genérico	Nebulizador	2,5 mg c/4-6 h PRN	0,1-0,15 mg/kg c/4-6 h PRN	122,00
ampollas unidosis				32,53
ampollas multidosis				
<i>Proventil</i> (Schering)				181,00
ampollas unidosis				49,70
ampollas multidosis				
<i>Ventolin Nebules</i> (Glaxo Wellcome)				173,00
ampollas unidosis				51,80
ampollas multidosis				
Levosalbutamol – <i>Xopenex</i> (Sepracor)	Nebulizador	0,63 mg c/6-8 h PRN	No aprobado	198,00
Bitolterol, mesilato ⁴ – <i>Tornalate</i> (Dura)	PMDI	2 inhal. c/4-6 h PRN	2 inhal. c/4-6 h PRN	30,57
Pirbuterol – <i>Maxair</i> (3M)	(370 mg/inhal.)			
	Nebulizador	1,5-3,5 mg 2-4x/d PRN	1,5 mg 2-4x/d PRN	39,18
	(2 mg/ml)			
	PMDI	2 inhal. c/4-6 h PRN	2 inhal. c/4-6 h PRN	28,64
	(200 mg/inhal.)			
<i>Maxair Autohaler</i>	pMDI activado por inspiración	2 inhal. c/4-6 h PRN	2 inhal. c/4-6 h PRN	28,38
Agonistas β_2 inhalados de acción prolongada				
Salmeterol – <i>Serevent</i> (Glaxo Wellcome)	PMDI	2 inhal. c/12 h	1-2 inhal. c/12 h	66,84
	(21 mg/inhal.)			
<i>Serevent Diskus</i>	DPI	1 inhal. c/12 h	1 inhal. c/12 h	69,78
	(50 mg/inhal.)			
Agonistas β_2 orales en liberación extendida				
Salbutamol, sulfato				
<i>Proventil Repetabs</i> (Schering)	Comp. XR	4-8 mg c/12 h	4 mg c/12 h	46,57
<i>Volmax</i> (Muro)	(4 u 8 mg)			49,84
Corticosteroides inhalados				
Beclometasona, dipropionato				
<i>Beclvent</i> (Glaxo Wellcome)	PMDI	4-8 inhal. 2x/d	2-4 inhal. 2x/d	63,93
<i>Vanceril</i> (Schering)	(42 mg/inhal.)			50,10
<i>Vanceril Double-Strength</i> (Schering)	(84 mg/inhal.)	2-4 inhal. 2x/d	1-2 inhal. 2x/d	53,33
Budesonida – <i>Pulmicort Turbuhaler</i> (AstraZeneca)	DPI	1-2 inhal. 2x/d	1-2 inhal. 2x/d	35,73
	(200 mg/inhal.)			
Flunisolida – <i>Aerobid</i> (Forest)	PMDI	2-4 inhal. 2x/d	2 inhal. 2x/d	75,86
	(250 mg/inhal.)			
Fluticasona, propionato – <i>Flovent</i> (Glaxo Wellcome)	PMDI (44, 110 o 220 mg/inhal.)	2-4 inhal. 2x/d (44 mg/inhal.)	1-2 inhal. 2x/d (44 mg/inhal.)	46,94 ⁵
<i>Flovent Rotadisk</i>	DPI (50, 100 o 250 mg/inhal.)	1 inhal. 2x/d (100 mg/inhal.)	1 inhal. 2x/d (50 mg/inhal.)	49,30 ⁵
Triamcinolona, acetónido – <i>Azmacort</i> (Aventis)	PMDI	2 inhal. 3-4x/d o 4 inhal. 2x/d	1-2 Inhal. 3-4x/d o 2-4 inhal. 2x/d	39,89
	(100 ?g/inhal.)			
Modificadores de leucotrienos				
Montelukast [®] – <i>Singulair</i> (Merck)	Comp.	10 mg 1x/d	5 mg 1x/d	71,17
Zafirlukast [®] – <i>Accolate</i> (AstraZeneca)	Comp.	20 mg 2x/d	10 mg 2x/d	62,16
Zileutón – <i>Zyflo</i> (Abbott)	Comp.	600 mg 4x/d	No aprobado	90,90

Fármaco	Formulación ¹	Dosis para adultos	Dosis pediátrica ²	Costo ³ (U\$S)
Cromoglicato sódico – <i>Intal</i> (Aventis)	PMDI (800 mg/inhal.)	2-4 inhal. 3-4x/d	2-4 inhal. 3-4x/d	70,16
Nedocromilo sódico – <i>Tilade</i> (Aventis)	PMDI (1,76 mg/inhal.)	2-4 inhal. 2-4x/d	2-4 inhal. 2x/d o 2 inhal. 4x/d	45,16
Teofilina – genérica	Cápsulas o comp.	300-600 mg/d	10 mg/kg/d ⁸	6,83
<i>Slo-Bid Gyrocaps</i> (Aventis)	XR ⁷	300-600 mg/d		16,78
<i>Theo-Dur</i> (Key)		400-600 mg/d		12,08
<i>Unidur</i> (Key)				33,10

1. Abreviaturas: pMDI, inhalador dosificador presurizado; DPI, inhalador de polvo seco; XR, liberación extendida.

2. Menos de 40 kg de peso.

3. El costo de los fármacos adrenérgicos de acción corta se basa en 100 dosis. El de otros fármacos en 30 días de tratamiento a la dosis menor recomendada para adultos según las listas de precios al por mayor de Drug Topics Red Book actualizadas en febrero de 2000 y First DataBank PriceAlert de 15 de febrero de 2000.

4. Las soluciones nebulizadas pueden ser más cómodas para niños pequeños, ancianos y otros pacientes incapaces de utilizar aerosoles presurizados, y pueden utilizarse dosis mayores. No obstante, se tarda más en administrar el fármaco y los equipos no suelen ser portátiles.

5. Para pMDI el costo se basa en 44 ug/inhal. por dosis. Para DPI, el costo se basa en 100 ug/inhal. por preparación.

6. El montelukast se toma una vez al día por la tarde durante la cena o fuera de ella. El zafirlukast se toma una hora antes o dos horas después de las comidas.

7. Las formulaciones de liberación prolongada pueden no ser intercambiables.

8. Dosis inicial. Normalmente el máximo es de 16 mg/kg/día en niños menores de 1 año o de 5 mg/kg/día + 0,2 x edad en semanas en los neonatos.

cols., *Thorax* 1999; 54: 207). En Canadá se encuentra disponible una asociación a dosis fijas de salmeterol y el corticosteroide fluticasona en formulación de polvo seco (*Advair Diskus*), que se espera que será aprobada pronto por la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos (G. Shapiro y cols., *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 527; K.R. Chapman y cols., *Can Respir J* 1999; 6: 45). Otro agonista β_2 de acción prolongada, el formoterol (*Fonadil* y otros), se encuentra disponible en Canadá y Europa.

Los agonistas β_2 orales son menos eficaces, causan más efectos adversos y tienen un inicio de acción más lento que los mismos fármacos inhalados. Los productos de liberación extendida, administrados cada 12 horas, pueden ser beneficiosos en adultos incapaces de utilizar correctamente un inhalador dosificador o para controlar el asma nocturna. Las formulaciones en jarabe pueden ser útiles en algunos niños pequeños y ancianos con síntomas leves infrecuentes que no pueden utilizar un inhalador con espaciador.

Efectos adversos

El salbutamol, el bitolterol, el pirbuterol, la terbutalina y el salmeterol son relativamente selectivos por los receptores β_2 y producen más broncodilatación con me-

nos efectos cardiovasculares que fármacos antiguos como la epinefrina, la isoprenalina o la orciprenalina. No obstante, pueden producirse taquicardia, palpitaciones, temblores y broncospasmo paradójico, y a dosis altas pueden causar hipopotasemia. La sobredosificación de agonistas β_2 inhalados se ha asociado a un incremento de la mortalidad, probablemente como reflejo de un empeoramiento de la enfermedad. Los bloqueadores adrenérgicos β del tipo del propranolol (*Inderal* y otros) administrados simultáneamente reducen el efecto broncodilatador de los agonistas adrenérgicos β_2 .

Corticosteroides inhalados

El uso regular de corticosteroides inhalados puede suprimir la inflamación, reducir el estado de hiperrespuesta bronquial y aminorar los síntomas en los pacientes con asma persistente. Los corticosteroides inhalados se recomiendan en los pacientes con asma leve a moderada y también en los afectos de asma grave. La dosis óptima, la menor que controla los síntomas, puede cambiar (aumentar o disminuir) con el tiempo.

Efectos adversos

Las dosis recomendadas de corticosteroides inhalados no han producido por

lo general toxicidad grave. En algunos niños y adolescentes se ha producido una disminución dependiente de la dosis del crecimiento lineal en un plazo de 6 a 12 semanas; no está claro si esto tendrá efecto sobre la altura final en la edad adulta (M. Puruker, *J Pediatr* 1999; 135: 264; J. Efthimiou y P.J. Barnes, *Eur Respir J* 1998; 11: 1167). Con dosis altas puede producirse supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y atrofia cutánea. Se han descrito casos de pérdida de densidad ósea, glaucoma y formación subcapsular posterior de cataratas (E. Garbe y cols., *JAMA* 1998; 280: 539; R.G. Cummings y P. Mitchell, *Drug Safety* 1999; 20: 77; P. Mitchell y cols., *Ophthalmology* 1999; 106: 2301). Raramente se ha producido una vasculitis de Churg-Strauss asociada a una disminución de la dosis de corticosteroides inhalados y orales. Pueden aparecer disfonía y candidiasis oral debidas a la deposición local del fármaco. La utilización de una cámara espaciadora y el lavado de la boca después de cada inhalación reduce la incidencia de candidiasis.

Moduladores de leucotrienos

Los leucotrienos cisteínicos son derivados del metabolismo del ácido araquidónico que aumentan la migración de eosinófilos, la producción de moco y el edema mural de las vías respiratorias y

causan broncoconstricción. El montelukast y el zafirlukast son antagonistas del receptor de los leucotrienos. El zileutón inhibe su síntesis.

Montelukast

En un estudio controlado con placebo el montelukast (*Singulair*) mostró moderada eficacia en el tratamiento de mantenimiento de adultos y niños con asma intermitente o persistente. Se toma una vez al día al acostarse, con o sin la comida. En monoterapia es menos eficaz que los corticosteroides inhalados, pero la adición de montelukast puede permitir reducir la dosis de estos fármacos (K. Malmstrom y cols., *Ann Intern Med* 1999; 130: 487); C.G. Löfdahl y cols., *Br Med J* 1999; 319: 87). El montelukast asociado a corticosteroides orales o inhalados puede mejorar los síntomas en pacientes con intolerancia al ácido acetilsalicílico o asma crónica (M. Laviolette y cols., *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1862). Se han notificado casos de vasculitis de Churg-Strauss asociadas al uso de montelukast, pero pueden haber sido consecuencia de la interrupción de los corticosteroides más que un efecto del modulador de leucotrienos (M.E. Wechsler y cols., *Drug Saf* 1999; 21: 241).

Zafirlukast

El zafirlukast (*Accolate*) ha sido moderadamente eficaz en monoterapia como tratamiento de mantenimiento en pacientes con asma leve o moderada. Es menos eficaz que los corticosteroides inhalados (J.B. Busse y cols., *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: A628). Tomar zafirlukast con las comidas reduce marcadamente su biodisponibilidad; el fabricante recomienda tomarlo dos veces al día una hora antes o dos después de las comidas. En una notificación de un solo caso el tratamiento simultáneo con zafirlukast se asoció a concentraciones séricas tóxicas de teofilina (R.K. Katial y cols., *Arch Intern Med* 1998; 158: 1713). El zafirlukast es metabolizado por el citocromo P450 2C9. La teofilina administrada simultáneamente puede reducir su efecto. El zafirlukast aumenta las concentraciones séricas de los anticoagulantes orales y puede causar hemorragias (D.L. Vargo y cols., *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 858; A. Morkunas y K. Graeme, *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;

35: 501). Entre los infrecuentes efectos adversos se incluyen cefalea leve, alteraciones gastrointestinales y aumentos de las aminotransferasas. Se ha descrito un síndrome lupoide en un paciente (T.H. Finkel y cols., *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 533). Con zafirlukast se ha descrito vasculitis de Churg-Strauss, pero no se ha establecido la relación causal (R.L. Green y A.G. Vayonis, *Lancet* 1999; 353: 725; M. Wechsler y J.M. Drazen, *Lancet* 1999; 353: 1970).

Zileutón

El zileutón (*Zyflo*) ha sido eficaz como tratamiento antiasmático de mantenimiento, pero debe tomarse cuatro veces al día y debe vigilarse la toxicidad hepática. En una comparación directa con teofilina se sugirió que el zileutón era tan eficaz en el tratamiento del asma persistente, aunque con un inicio de acción más lento (H.J. Schwartz y cols., *Arch Intern Med* 1998; 158: 141). No se han realizado comparaciones controladas con corticosteroides inhalados. El zileutón asociado a un régimen con dosis intermedias o altas de corticosteroides orales controló mejor los síntomas asmáticos y nasales en pacientes con asma por ácido acetilsalicílico (B. Dahlén y cols., *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1187). El zileutón es metabolizado por los citocromos P450 1A2, 2C9 y 3A4. Su administración simultánea puede disminuir la depuración e incrementar notablemente las concentraciones séricas de teofilina, y también puede incrementar las de warfarina (*Coumadin* y otros) y propranolol.

Cromoglicato sódico y nedocromilo sódico

El cromoglicato sódico (*Intal*), un inhibidor de la desgranulación de los mastocitos, puede reducir la hiperrespuesta de las vías respiratorias en algunos pacientes con asma. No tiene actividad broncodilatadora y solamente es útil como profiláctico. Puede ser necesario un periodo de prueba de cuatro semanas para determinar si es eficaz. El pretratamiento con cromoglicato 15 a 30 minutos antes de un ejercicio físico o de la exposición a alérgenos o aire frío puede prevenir o aminorar el broncospasmo, especialmente en los niños, pero es menos eficaz que un agonista β_2 inhalado. El cromoglicato carece prácticamente de

toxicidad sistémica. El nedocromilo (*Tilade*) es un compuesto químicamente no relacionado con efectos parecidos. Algunos pacientes se han quejado de su mal sabor. Los dos fármacos son mucho menos eficaces que los corticosteroides inhalados.

Teofilina

La teofilina oral tiene un inicio de acción más lento que los agonistas β_2 inhalados y tiene poca eficacia en el tratamiento de los síntomas agudos. Sin embargo, puede reducir la frecuencia y la gravedad de los síntomas, especialmente los del asma nocturna, y puede disminuir las necesidades de corticosteroides inhalados (D.J. Evans y cols., *N Engl J Med* 1997; 337: 1412). Como su absorción y su depuración son variables y el fármaco tiene un bajo índice terapéutico, deben determinarse las concentraciones séricas para establecer la dosis óptima.

Efectos adversos

Cuando se usa sola, las concentraciones séricas de 5 a 15 mg/ml de teofilina dan probablemente resultados terapéuticos con efectos secundarios mínimos. A concentraciones séricas superiores pueden producirse náuseas, nerviosismo, cefalea e insomnio. También pueden manifestarse vómitos, hipopotasemia, hiperglucemia, taquicardia, arritmias cardíacas, temblores, irritabilidad neuromuscular y convulsiones. Muchos fármacos administrados simultáneamente pueden incrementar o disminuir las concentraciones séricas de teofilina (*The Medical Letter*, Compendio de Interacciones Adversas de Medicamentos 1999).

Ipratropio

El bromuro de ipratropio, un anticolinérgico inhalado disponible solo (*Atrovent*) o asociado a salbutamol (*Combivent*), actúa como broncodilatador y se utiliza para aliviar el broncospasmo en la bronquitis crónica y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). No ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos para el asma. El ipratropio tiene un inicio de acción más lento que los agonistas β_2 de acción corta, pero puede utilizarse en pacientes que no toleran este fármaco o los efectos a la vez de asma y EPOC. Puede causar xerostomía,

irritación de faringe, retención urinaria e hiperpresión intraocular; debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma, hipertrofia prostática u obstrucción del cuello vesical.

Corticosteroides orales

Los corticosteroides orales son los fármacos disponibles más eficaces para las reagudizaciones de asma que no responden a los broncodilatadores. Incluso en los casos que responden a los broncodilatadores, muchos clínicos tratan a los pacientes en recuperación con corticosteroides orales durante un plazo de hasta 10 días, con lo que mejoran los síntomas y pueden prevenirse recidivas precoces (K. Chapman y cols., *N Engl J Med* 1991; 324: 788). El tratamiento diario crónico con corticosteroides orales puede causar intolerancia a la glucosa, aumento de peso, aumento de la presión arterial, desmineralización ósea con tendencia a la osteoporosis, cataratas, inmunosupresión y disminución del crecimiento lineal en los niños. El uso en días alternos puede reducir la incidencia de tales complicaciones, pero no la de osteoporosis, la más importante a largo plazo.

Broncospasmo de esfuerzo

La mayoría de los pacientes con broncospasmo de esfuerzo inhalan un agonista β_2 de acción corta antes de cualquier ejercicio físico. El agonista β_2 de acción prolongada salmeterol puede ofrecer protección frente a actividad física no prevista o prolongada, pero su uso regular durante periodos prolongados puede reducir la duración del efecto broncoprotector (F.E.R. Simons, *Pediatrics* 1997; 99: 655; J.A.

Nelson y cols., *N Engl J Med* 1998; 339: 141). En algunos pacientes el cromoglicato sódico o el nedocromilo administrados antes del ejercicio pueden ser eficaces frente al broncospasmo de esfuerzo. Los inhibidores de leucotrienos administrados regularmente pueden reducir el broncospasmo de esfuerzo, pero en muchos pacientes la respuesta es mínima o nula. El Comité Olímpico Estadounidense permite a los atletas tomar cromoglicato, nedocromilo, ipratropio, teofilina y modificadores de leucotrienos sin autorización previa; en el caso de los agonistas β_2 inhalados (salbutamol, terbutalina y salmeterol) y la mayor parte de los corticosteroides inhalados se requiere una autorización previa. La *National Collegiate Athletic Association* (NCAA) permite la mayor parte de las medicaciones antiastmáticas, a excepción de los agonistas β_2 orales.

Asma durante el embarazo y la lactancia

La experiencia clínica sugiere que muchos de los fármacos utilizados para tratar el asma pueden utilizarse de forma inocua en el embarazo y la lactancia (A.T. Luskin, *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: S350; M. Schatz, *Lancet* 1999; 353: 1202). Entre los corticosteroides inhalados, se tiene más experiencia con la beclometasona (B. Källén y cols., *Obstet Gynecol* 1999; 93: 392). La orciprenalina, la terbutalina, el salbutamol, el salmeterol, la teofilina, el cromoglicato, el nedocromilo y el ipratropio parecen ser inocuos en el embarazo. Según datos de estudios en animales, el montelukast y el zafirlukast también podrían ser inocuos, pero debe evitarse el zileutón. La administración de teofilina en madres lactantes puede causar irritabili-

dad en el neonato. Los corticosteroides orales pueden reducir el peso al nacer e incrementar el riesgo de preeclampsia y posiblemente el de defectos palatinos (E. Rodríguez Pinilla y M.L. Martínez Frías, *Teratology* 1998; 58: 2); sin embargo, en el asma grave los beneficios son superiores a los riesgos.

Elección del tratamiento

En niños y adultos con síntomas leves infrecuentes de asma puede ser necesario solamente un tratamiento intermitente, en presencia de síntomas, con un agonista β_2 inhalado de acción corta. Los pacientes con asma de esfuerzo pueden utilizar un agonista β_2 antes del ejercicio. El uso excesivo de agonistas β_2 inhalados de acción corta (diariamente según algunos clínicos o más de dos veces por semana según las pautas de los *National Institutes of Health*) indica que debe añadirse un corticosteroide inhalado al tratamiento y, si ya se está utilizando, que debe aumentarse la dosis. No se ha establecido el papel de los modificadores de leucotrienos como posibles alternativas a los corticosteroides inhalados en el asma leve.

El tratamiento de mantenimiento con un agonista β_2 inhalado de acción prolongada como el salmeterol asociado a un corticosteroide inhalado puede controlar los síntomas en pacientes con asma moderada o persistente. La teofilina oral también puede suprimir los síntomas de asma, especialmente los nocturnos, pero debe ajustarse cuidadosamente la dosis y controlarse las concentraciones séricas. Cinco a diez días de tratamiento con corticosteroides orales pueden controlar los síntomas de asma aguda que no responden a otros fármacos.

Organismos responsables de la distribución a nivel nacional

Argentina

Agremiación Médica Platense
Calle 6 - No. 1135/37
1900 - La Plata, Buenos Aires

Confederación Médica de la República
Argentina (COMRA)
Avenida Belgrano 1235
1093 - Buenos Aires

Colegio de Farmacéuticos
de la Pcia. de Santa Fé
San Jerónimo 2543
3000 Santa Fé

Administración Nacional de Medicamentos,
Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)
Avenida de Mayo 869, Piso 10
Buenos Aires

Bolivia

Representación de la OPS/OMS
en Bolivia
Edificio «Foncomín»
Av. 20 de Octubre #2038, 3er. Piso
Casilla 9790-2504, La Paz

Dirección Nacional de Medicamentos,
Secretaría Nacional de Salud
Plaza del Estudiante s/n, La Paz

Colegio Médico de Bolivia
Calle Ballivián #1266
Casilla 2801, La Paz

Asociación Nacional de Profesionales
Propietarios de Farmacias - ANPROFAR
Farmacia Imperial
Calle México #1411, La Paz

Sociedad Boliviana de Ciencias
Farmacéuticas
Av. 20 de Octubre No. 2015,
La Paz

CIDME
Facultad de Ciencias Farmacéuticas
y Bioquímica
Av. Saavedra 2224
Casilla 20606,
La Paz

Colombia

Asociación Colombiana de Facultades de Me-
dicina (ASCOFAME)
Centro de Desarrollo Educacional
Calle 39-A No. 28-63,
Santafé de Bogotá

Costa Rica

Seguro Social
Departamento de Farmacoterapia
Apartado 10105, San José
Telf. 222-1878. Fax. 257-7004

Cuba

CNICM
Ministerio de Salud Pública
La Habana

Chile

Ministerio de Salud
Departamento de Recursos Humanos
División de Planificación y PPTO
Santiago de Chile

Ecuador

Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social
Departamento Nacional de Farmacología
Casilla 2569, Quito

Federación Médica Ecuatoriana
«Casa del Médico»
Casilla 6160 CCI, Quito

El Salvador

Instituto Salvadoreño del Seguro Social
Departamento de Farmacoterapia
Alameda Juan Pablo II y 39 Avenida Norte
San Salvador

Guatemala

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Biblioteca
7a. Avenida 22-72, Zona 1
Apartado 349, Guatemala

Honduras

Colegio Médico de Honduras
Apartado Postal 810, Tegucigalpa

Dirección General de Salud Pública
Ministerio de Salud
3a. Calle, 4a. Avenida, Tegucigalpa

México

Centro de Educación Médica Continua
Facultad de Medicina, UNAM
Palacio de la Escuela de Medicina
Brasil No. 33, Esq. con Venezuela
Colonia Centro
C.P. 06020, México D.F.

Nicaragua

Ministerio de Salud. Managua

Panamá

Caja de Seguro Social
Comisión de Medicamentos
Apartado 1393,
Ciudad de Panamá

Paraguay

Círculo Paraguayo de Médicos
Cerro Cora 795, 1er piso
Asunción

Perú

Colegio Médico del Perú
Malecón Armendáriz No. 791
Lima 18

Cuerpo Médico
Hospital Nacional
Edgardo Rebagliati Martins-IPSS
Lima

Federación Médica Peruana
Almirante Guisse 2165,
Lima 11

Hospital Cayetano Heredia
Cuerpo Médico
Av. Honorio Delgado s/n, Urb. Ingeniería
Lima 33

República Dominicana

Centro de Documentación en Salud
«Dr. Rogelio Lamarche Soto»
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad Autónoma de Santo Domingo
Apartado Postal 559-2, Zona Universitaria
Santo Domingo

Uruguay

Sindicato Médico del Uruguay
Casilla de Correo 10601,
Distrito 1, Montevideo

Venezuela

Asociación Venezolana de Facultades
(Escuelas) de Medicina (AVEFAM)
Apartado Postal 50681
Caracas 105