

## Resúmenes

---

1. Claire Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ, Palmer Ch R, Brown MJ. Optimización del tratamiento antihipertensivo mediante una rotación cruzada de cuatro clases principales.
- 

La mayoría de las comparaciones de los fármacos antihipertensores se realizan en grupos paralelos. Se efectuó una rotación cruzada de las 4 clases principales de fármacos antihipertensores en pacientes hipertensos jóvenes no tratados, para valorar el índice de respuesta con monoterapia, logrado mediante una rotación sistemática. En la rotación participaron 56 pacientes con una presión arterial media de 161/98 mm Hg, donde 36 recibieron los 4 ciclos mensuales de tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) (A), beta-bloqueador (B), bloqueador del canal del calcio (C) y diuréticos (D). El mejor fármaco para cada paciente, fue después repetido para valorar el índice de repetibilidad. Se utilizaron 2 mediciones de la variabilidad individual. Primera, el valor de la rotación fue medido según la proporción aumentada de pacientes que alcanzan la presión arterial objetivo con su mejor fármaco versus su primer fármaco. Segunda, se valoró si las respuestas o cada fármaco se correlacionaban entre sí. Se observó una variabilidad significativa. De los 41 pacientes, 20 alcanzaron la presión arterial objetivo ( $\leq 140/90$  mm Hg), no pudieron lograr este objetivo en su primer fármaco. La rotación aumentó desde 22/56 (39 %) hasta 41/56 (73 %) el éxito de la monoterapia ( $p = 0,0001$ ); en la mitad de los pacientes, la presión arterial con el mejor tratamiento fue de 135/85 mm Hg o menor. Hubo correlaciones significativas entre las respuestas de la presión arterial al tratamiento A y B ( $r = 0,5$ ;  $p < 0,01$ ) y C y D ( $r = 0,6$ ;  $p < 0,001$ ), pero no entre las otras parejas de tratamiento. Como promedio, las respuestas a la pareja de A y B fueron, por lo menos un 50 % mayor que aquellas a la pareja C y D; esta diferencia fue muy significativa mediante ANOVA multivariado de medidas repetidas. Existe una marcada variabilidad en la respuesta de los hipertensos a diferentes fármacos antihipertensores. La base puede ser una variabilidad subyacente en los tipos de hipertensión esencial. La optimización del tratamiento requiere de una rotación sistemática por varios tratamientos; sin embargo, se propone una regla "AB/CD", en la que una de cada una de las 2 parejas de tratamientos, es de inicio seleccionada para abreviar la rotación en la práctica sistemática.

---

2. El clopidogrel y la ticlopidina: ¿son mejores que la aspirina? BMN. Medicam y Therapeut 2000;19(1):4-8.
- 

El clopidogrel (Planix-Sanofi Winthrop/Bristol-Myers Squibb) y la ticlopidina (Ticlid-Sanofi Winthrop) son inhibidores de la función de las plaquetas y se promueven como posibles alternativas frente a la aspirina. El clopidogrel ha sido autorizado para la prevención

secundaria de episodios vasculares en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida. El fabricante afirma que el clopidogrel es "mucho más eficaz para reducir los infartos del miocardio, los accidentes cerebrovasculares y la muerte vascular" que la aspirina. La ticlopidina ha sido autorizada como alternativa frente a la aspirina para la prevención secundaria de los accidentes cerebrovasculares y las complicaciones coronarias en pacientes con claudicación intermitente. Sin embargo, en el Reino Unido, la ticlopidina se usa más comúnmente junto con la aspirina para prevenir complicaciones tras la inserción de stents coronarios durante la angioplastia. En este artículo se informa si estas afirmaciones sobre el clopidogrel y el uso actual de la ticlopidina están justificadas.

---

3. Collinson HL. Rbdomiólisis de origen medicamentoso (BMN-Ref). *Medicam y Therapeut* 2000;19(1):35-40.
- 

La rbdomiólisis -la desintegración del músculo esquelético- es una causa importante de insuficiencia renal aguda. Muchos medicamentos pueden causarla. Algunos, como las estatinas, parecen lesionar el músculo directamente. Otros son de acción indirecta, por ejemplo, al intensificar la actividad muscular o causar coma, junto con compresión y necrosis musculares. Son ejemplos de ello las anfetaminas y los opiáceos, respectivamente. Los pacientes con hiperpirexia maligna presentan anomalías genéticas de la bioquímica muscular y manifiestan rbdomiólisis durante la anestesia.

---

4. Coninx R, Mathieu C, Debacker M, Mirzoev F, Ismaelov A, Haller R de, et al. El tratamiento de primera línea contra la tuberculosis y *Mycobacterium tuberculosis* farmacorresistente en las cárceles. *Lancet* 1999;353(9157):969-73. (First-line tuberculosis therapy and drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in prisons.).
- 

Se valoró un programa de control de la tuberculosis en una prisión en Bakú, Azerbaijan. El programa utilizó tratamiento de primera línea y de corta duración observado directamente (DOTS). Un total de 467 pacientes tenían tuberculosis con esputo positivo. Su régimen de tratamiento cumplía las normas de la OMS y tuvieron exámenes clínicos regulares y suplementos dietéticos. Los aislados se estudiaron por métodos estándares en busca de resistencia a la isoniazida, rifampicina, etambutol y estreptomina en 3 laboratorios. El éxito en el tratamiento se definió como 3 frotis consecutivos de esputo negativo al final del tratamiento. Mediante regresión logística, se calcularon los factores independientemente asociados con un fracaso en el tratamiento. Existían datos sobre farmacorresistencia al ingresar para 131 pacientes, cuyo 55 % presentaba cepas de *Mycobacterium tuberculosis*, resistentes a 2 o más antibióticos. La mortalidad durante el tratamiento fue del 11 % y el 13 % de los pacientes no cumplió con el tratamiento. En general, el tratamiento se consideró exitoso en el 54 % de los pacientes y en el 71 % de aquellos que lo completaron. Recibieron 104 pacientes un régimen máximo de tratamiento, y además permanecieron con esputos positivos. La resistencia a 2 o más antibióticos, un esputo positivo al final del primer tratamiento, enfermedad cavitaria y poca adaptabilidad, se asociaron de forma independiente con un fracaso en el tratamiento. La efectividad del programa DOTS con un tratamiento de primera línea, no alcanza el 85 % de objetivo establecido por la OMS. El tratamiento de primera línea puede no ser suficiente para establecer un alto grado de resistencia a los antibióticos.

---

---

**5.** El deflazacort: ¿una alternativa frente a la prednisolona? (BMN-Ref). *Medicam y Therapeut* 2000;19(1):1-3.

---

El deflazacort (Calcort-Shire) es un corticosteroide oral autorizado para adultos y niños. Cuando el deflazacort salió al mercado el año pasado, el fabricante dijo que tenía una incidencia menor de efectos indeseados inducidos por esteroides que la prednisolona. Sin embargo, más adelante retiró esta afirmación a pedido del Organismo de Control de Medicamentos, que hizo un examen de los datos citados. El material promocional actual dice simplemente que el deflazacort es "una nueva opción entre los esteroides orales". En el presente artículo se señala si el deflazacort ofrece alguna ventaja con respecto a los corticosteroides habituales.

---

**6.** Efectos adversos de los fármacos para la depresión y la ansiedad. (BMN-Ref). *Medicam y Therapeut* 1999;18(3):53-4.

---

ALPRAZOLAM (Xamanx y otros), véase benzodiazepinas.

AMITRIPTILINA (Elavil y otros), véase antidepresivos tricíclicos.

AMOXAPINA (Asendin y otros), véase Antidepresivos tricíclicos.

ANFEBUTAMONA (Wellbutrin).

**Frecuentes:** Erupciones, ansiedad, agitación, insomnio, temblores, anorexia, estreñimiento, náuseas, xerostomía, cefalea.

**Ocasionales:** Sudación; acúfenos.

**Raros:** Convulsiones (relacionadas con la dosis); manía, psicosis.

Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina).

**Frecuentes:** Efectos anticolinérgicos\*, hipotensión (menos con la nortriptilina), somnolencia, aumento de peso, taquicardia.

**Ocasionales:** Manía, psicosis, temblores, bloqueo cardíaco de primer grado, otras anomalías electrocardiográficas, erupciones, sudación, confusión, insomnio, anorgasmia y otras alteraciones sexuales, especialmente con la clomipramina, aumento de las caries dentarias, gingivitis, síntomas de abstinencia.

**Raros:** Hepatotoxicidad, acúfenos, depresión medular ósea, incluyendo agranulocitosis, neuropatía periférica, efectos cardiovasculares graves en los cardiópatas; fotosensibilidad, disartria; tartamudeo, náuseas, temblores y convulsiones más frecuentes con la clomipramina, síntomas extrapiramidales, discinesia tardía y síndrome neuroléptico maligno con la amoxapina; insuficiencia renal con sobre dosis de amoxapina.

BENZODIAZEPINAS (alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato), diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam).

**Frecuentes:** Somnolencia, ataxia.

**Ocasionales:** Confusión, amnesia, desinhibición, excitación paradójica, depresión, mareos, síntomas de abstinencia, (incluyendo delirio y convulsiones), al interrumpir brus-

---

\* Xerostomía, midriasis, cicloplejía, retención urinaria, disminución de la motilidad gastrointestinal, taquicardia, deterioro de la memoria y, a altas dosis, delirio.

camente el tratamiento (la abstinencia puede ser especialmente problemática con el alprazolam); insomnio o excitación de rebote.

**Raros:** Hipotensión, discrasias hemáticas, ictericia, reacciones alérgicas, reacciones paradójicas de rabia; depresión respiratoria en los pacientes con enfermedad pulmonar.

BUSPIRONA (*Buspar*).

**Frecuentes:** Mareos; cefalea.

**Ocasionales:** Náuseas; parastésias; diarrea.

**Raros:** Psicosis; manía.

CITALOPRAM (*Celexa*), véase inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

CLORDIAZEPÓXIDO (*Librium y otros*), véase benzodiazepinas.

CLOMIPRAMINA (*Anafranil y otros*), véase antidepresivos tricíclicos.

CLONAZEPAM (*Klonopin y otros*), véase benzodiazepinas.

CLOROZEPATO (*Tranxene y otros*), véase benzodiazepinas.

DESIPRAMINA (*Norpramin*), véase antidepresivos tricíclicos.

DIAZEPAM (*Valium y otros*), véase benzodiazepinas.

DOXEPINA (*Adapín y otros*), véase antidepresivos tricíclicos.

FENELZINA (*Nardil*), véase inhibidores de la monoaminoxidasa.

FLUOXETINA (*Prozac*), véase Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

FLUVOXAMINA (*Luvox*).

**Frecuentes:** Náuseas, cefalea, insomnio, somnolencia, astenia, disfunción sexual, dispepsia.

**Ocasionales:** Anorexia, sudación.

**Raros:** Necrólisis epidérmica tóxica; manía, acatisia, mioclonía, alopecia, secreción inadecuada de hormona antidiurética.

IMAO, véase Inhibidores de la monoaminoxidasa

IMIPRAMINA (*Tofranil y otros*), véase Antidepresivos tricíclicos

Inhibidores de la monoaminoxidasa (fenelzina, tranilcipromina)

**Frecuentes:** Hipotensión postural; agitación; insomnio; somnolencia diurna

**Ocasionales:** Manía; retención urinaria; temblores; alteraciones sexuales; parestésias; xerostomía; náuseas; estreñimiento; anorexia; aumento de peso; edema; síntomas de abstinencia.

**Raros:** Erupciones; hepatitis, acúfenos; espasmos musculares; reacción lúpica; leucocitopenia; hipertermia; hipertensión.

(**Nota:** Las interacciones con fármacos o alimentos que contienen tiramina pueden ser graves).

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina).

**Frecuentes:** Náuseas; cefalea; diarrea; agitación; insomnio; somnolencia; mareos; temblores; fatiga; diaforesis; disfunción sexual.

**Ocasionales:** Xerostomía; ansiedad; manía; parestésias; anorexia; palpitaciones; aumento de la frecuencia urinaria; sofocos; aumento de peso en tratamientos crónicos (estreñimiento; visión borrosa; mamoplasia; abulia; dispepsia; alopecia.

**Raros:** Rinitis; disfunción cognoscitiva; erupciones; bostezos, mialgia; hipoestesia; disgeusia; acúfenos, sed, reacciones extrapiramidales, galactorrea, disfunción plaquetaria y hemorragia, secreción inadecuada de hormona antidiurética, bradicardia con síncope, convulsiones; enfermedad del suero, fosfolipidosis pulmonar, leucocitosis; hepatotoxicidad, hipertensión postural con la paroxetina; anemia aplásica con la fluoxetina; anestesia peneana; bruxismo.

ISRS, véase Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

LORAZEPAM (*Ativan*), véase Benzodiazepinas.

Mao, Inhibidores, véase Inhibidores de la monoaminoxidasa.

MAPROTILINA (*Ludiomil* y *otros*).

Parecidos a los de los tricíclicos, pero las convulsiones son más frecuentes (especialmente con más de 200 mg/día) y los efectos anticolinérgicos pueden ser menos frecuentes

MIRTAZAPINA (*Remeron*).

**Frecuentes:** Somnolencia; aumento de peso; aumento del apetito; mareos; xerostomía; estreñimiento.

**Ocasionales:** Astenia; aumento de las aminotransferasas; aumento de colesterol y triglicéridos.

**Raros:** Manía; agranulocitosis; disfunción sexual.

Monoaminoxidasa, inhibidores, véase Inhibidores de la monoaminoxidasa.

NEFAZODONA (*Serzone*).

**Frecuentes:** Somnolencia; cefalea; mareos; xerostomía; náuseas.

**Ocasionales:** Disfunción sexual; confusión; estreñimiento; dispepsia; hipotensión postural; visión anómala.

**Raros:** Manía; acatisia.

Nortriptilina (*Aventyl* y *otros*), véase Antidepresivos tricíclicos.

Oxazepam (*Serax*, y *otros*), véase Benzodiazepinas.

Paroxetina (*Paxil* y *otros*), véase Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Protriptilina (*Vivactil*), véase Antidepresivos tricíclicos.

Recaptación de serotonina, Inhibidores, véase Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

SERTRALINA (*Zoloft*), véase Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

TRANILCIPROMINA (*Parnate*), véase Inhibidores de la monoaminoxidasa.

TRAZODONA (*Desyrel* y *otros*).

**Frecuentes:** Somnolencia; cefalea; molestias gastrointestinales.

**Ocasionales:** Arritmias ventriculares; edema periférico; hipotensión postural.

**Raros:** Priapismo; aumento de la libido.

TRIMIPRAMINA (*Surmontil* y *otros*), véase Antidepresivos tricíclicos.

VENLAFAXINA (*Effexor*).

**Frecuentes:** Náuseas; somnolencia; mareos; cefalea; sudación; anorexia; insomnio; nerviosismo; ansiedad; disfunción sexual.

**Ocasionales:** Aumento de peso; xerostomía; estreñimiento; aumento dependiente de la dosis de la presión arterial.

**Raros:** Prolongación del intervalo QT; hipotensión; convulsiones; aumento de la presión ocular; secreción inadecuada de hormona antidiurética.

---

- 
- 7.** Emery P, Zeldler H, Karén TK, Guslandi M, Naudin R, Stead H, et al. Celecoxib *v.s.* diclofenac en el tratamiento a largo plazo de la artritis reumatoidea: comparación aleatorizada a doble ciegas. (Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison.) *BMN. Lancet* 1999;354(9196):2106-11.
- 

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) inhiben la ciclo-oxigenasa (COX), que da lugar a la supresión de la producción de prostaglandinas protectoras-gastrointestinales mediada por COX-1. La lesión gastrointestinal es una consecuencia común. Se comparó la eficacia, inocuidad y tolerabilidad del tratamiento a largo plazo con celecoxib, un inhibidor de COX-2 que deja indemne a COX-1, con diclofenac, un inhibidor no específico de COX. Un total de 655 pacientes con artritis reumatoidea de comienzo en edad adulta de por lo menos 6 meses de duración, fueron asignados al azar a celecoxib por vía oral (200 mg 2 veces al día) o ciclofenac SR (75 mg 2 veces al día) durante 24 semanas. Se valoraron la actividad antiinflamatoria y analgésica y la tolerabilidad a nivel de base, cada 4 semanas y a la semana 24. Se valoró también la inocuidad gastrointestinal mediante endoscopia gastrointestinal-superior a los 7 días de la última dosis de tratamiento, en centros donde se disponía del procedimiento. El análisis fue mediante intención de cura. A 430 pacientes se les realizó la endoscopia (celecoxib  $n = 212$ , diclofenac  $n = 218$ ). Los 2 fármacos fueron similares en el tratamiento del dolor e inflamación de la artritis reumatoidea. Las úlceras gastroduodenales se detectaron mediante endoscopia en 33 pacientes (15 %) , tratados con diclofenac y en 8 (4 %) en el grupo de celecoxib ( $p < 0,001$ ). La frecuencia de supresión de cualquier evento adverso relacionado con problemas gastrointestinales, más comúnmente el dolor abdominal, diarrea y dispepsia, fue casi 3 veces mayor en el grupo tratado con diclofenac que en el grupo de celecoxib (16 *v.s.* 6 %;  $p < 0,001$ ). El celecoxib demostró una actividad analgésica y antiinflamatoria mantenida, similar al ciclofenac, con una frecuencia menor de ulceración gastrointestinal o eventos adversos gastrointestinales y la tolerabilidad fue mejor.

- 
- 8.** Hirsh J, Weitz JI. Nuevos agentes antitrombóticos. (New antithrombotic agents) *BMN. Lancet* 1999;353(9162):1431-6.
- 

El desarrollo de nuevos agentes antitrombóticos, se ha estimulado por las necesidades clínicas y los avances en la biotecnología, que han hecho posible la producción de fármacos para el tratamiento de la trombogénesis. La heparina tiene limitaciones tanto farmacocinéticas como biofísicas que son superadas por los nuevos anticoagulantes. De éstos, la heparina con bajo peso molecular y los inhibidores directos de la trombina, han sido clínicamente evaluados. Las cumarinas requieren un monitoreo cuidadoso de laboratorio por las preocupaciones acerca de su inocuidad. Los inhibidores directos oralmente activos de la trombina y el factor Xa, pueden sustituir a las cumarinas. La aspirina es de eficacia limitada porque inhibe sólo un proceso de la activación plaquetaria. Los inhibidores del receptor del difosfato de adenosina y los antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa, son más efectivos que la aspirina y se emplean en la práctica clínica.

---

- 
9. Jenkins RD, Woodhouse KW. La fiebre inducida por fármacos (BMN-Ref). *Medicam y Therapeutic* 2000;19(1):41-5.

Muchos fármacos pueden causar fiebre por diversos mecanismos. Algunos, como los interferones, pueden estimular la producción de pirógenos endógenos, y ciertos antibacterianos, como las penicilinas, pueden matar microorganismos, dando lugar a la liberación de endotoxinas, como en el caso de la reacción de Jarisch-Herxheimer. Los fármacos irritantes pueden producir flebitis localizada. Las alteraciones de la termorregulación producidas por anticolinérgicos, anfetaminas (incluido el "éxtasis") y serotoninérgicos son causas importantes de fiebre inducida por fármacos. Los antituberculosos y los anticonvulsivos también pueden causar fiebre debido a reacciones de hipersensibilidad, y algunos fármacos pueden causar hipertermia grave en personas susceptibles, como ocurre con los anestésicos en pacientes predispuestos a la hipertermia maligna. Se debe sospechar de algún fármaco en los casos de fiebre cuya causa no se pueda determinar.

---

Langford N. Reacciones adversas al tratamiento medicamentoso de la disfunción eréctil (BMN-Ref) *Medicam y Therapeut* 1999;18(3):35-8.

## 10.

Los medicamentos empleados para tratar la disfunción eréctil causan dilatación de las arterias del pene. La inyección por vía intracavernosa se puede complicar por dolor local causado por traumatismo o por efectos farmacológicos directos: fibrosis, hemorragia e infección. La administración intrauretral de alprostadil puede causar traumatismo uretral. Pueden ocurrir efectos adversos sistémicos con los agentes de administración local u oral. El sildenafil de administración oral puede afectar a la visión y se ha citado como causa de muerte repentina. El priapismo puede complicar todas las modalidades de tratamiento y causar lesiones graves permanentes.

---

Levi M, Cromheecke ME, Jorge E, Prins MH, Mol BJM de, Briet E. Estrategias farmacológicas para disminuir la pérdida excesiva de sangre en la cirugía del corazón. un

## 11.

meta-análisis de puntos de referencias de importancia clínica. (Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-análisis of clinically relevant endpoints.) *BMN Lancet* 1999;354(9194):1940-7.

Un sangramiento excesivo puede complicar la cirugía del corazón y se asocia con una morbimortalidad aumentada. Se han investigado las estrategias farmacológicas para disminuir el sangramiento perioperatorio en numerosos ensayos controlados, cuya mayoría ha demostrado una disminución en la pérdida de sangre. Sin embargo, la mayoría de los estudios carecen de poder suficiente para detectar un efecto beneficioso sobre desenlaces clínicamente más significativos. Se hizo un meta-análisis de todos los ensayos controlados aleatorizados de las tres estrategias farmacológicas más frecuentemente utilizadas para disminuir la pérdida perioperatoria de sangre (aprotinina, análogos de la lisina [ácido amino caprónico y ácido tranexámico] y desmopresina). Se incluyeron aquellos estudios que reportaban por lo menos un desenlace clínicamente relevante (mortalidad, retorcotomía, proporción de pacientes que recibían una transfusión o infarto perioperatorio del miocardio), además de una pérdida perioperatoria de sangre. Se hizo además un meta-análisis para los estudios concernientes a una cirugía cardíaca complicada. Se identificaron 72 ensayos

(8 409 pacientes que cumplieran los criterios de inclusión. El tratamiento con aprotinina disminuyó la mortalidad en casi el doble (proporción de disparidad 0,55 (95 % de IC 0,34 - 0,90), comparado con el placebo. El tratamiento con aprotinina y con análogos de la lisina, disminuyó la frecuencia de una nueva exploración quirúrgica (0,37 [0,25 - 0,55] y 0,44 [0,22 - 0,90], respectivamente). Estos dos tipos de tratamiento también redujeron en forma significativa la proporción de pacientes que recibían cualquier tipo de transfusión de sangre alogénica. En contraste, el empleo de desmopresina produjo una pequeña disminución en la pérdida perioperatoria de sangre pero no se asoció con un efecto beneficioso sobre otros desenlaces clínicos. La aprotinina y los análogos de la lisina no aumentaron el riesgo de infarto perioperatorio del miocardio; sin embargo, la desmopresina fue asociada con un aumento de 2,4 veces en el riesgo de esta complicación. Los estudios realizados en pacientes sometidos a cirugía del corazón complicada, demostraron resultados similares. Las estrategias farmacológicas que disminuyen la pérdida perioperatoria de sangre en la cirugía del corazón, en particular, la aprotinina y los análogos de la lisina, también disminuyen la mortalidad, la necesidad de una *retoracotomía* y la proporción de pacientes que reciben transfusión de sangre.

McInnes, K. Interacciones de los fármacos con el jugo de la toronja. (Drug interactions with grapefruit juice). *BMJ Can Pharm J* 1998;131(3):30-2.

## 12.

A finales de los años 80, los investigadores en Ontario, al estudiar el efecto de la administración de etanol sobre la felodipina, observaron que el jugo de toronja, vehículo utilizado con el etanol, causaba un aumento triple en los niveles plasmáticos de la felodipina. Esto conllevó a otras investigaciones que demostraron que dicho jugo podía aumentar la concentración de una variedad de medicamentos en el área bajo la curva (ABC). El sistema del citocroma P450, contenía isoenzimas causantes del metabolismo oxidativo fase I de muchos fármacos. Aunque la mayoría de estas enzimas eran observadas en el tejido hepático, también están localizadas en el cerebro, intestinos y pulmones. Las isoenzimas CYP1, CYP2 y CYP3 están involucradas en la hidroxilación, desmetilación y desalkilación de los fármacos. La inhibición de estas isoenzimas puede originar un metabolismo disminuido del fármaco y posibles efectos adversos. La eliminación presistémica (o primer paso en el metabolismo), responde por una biodisponibilidad oral inferior de algunos medicamentos. El jugo de la toronja contiene varios bioflavonoides, que se observan en una amplia variedad de frutas y vegetales. Se ha demostrado que algunos flavonoides pueden afectar la actividad del sistema enzimático del citocroma P450. La naringina es el principal flavonoide en el jugo de toronja, la cual proporciona el sabor amargo. Aunque la naringina por sí misma, no constituye un potente inhibidor de las enzimas del hígado humano, es parcialmente metabolizada por las bacterias entéricas en naringenina, un potente inhibidor enzimático (en especial de las enzimas del citocroma P450, CYP1A2, CYP3A3 y CYP3A4. Los estudios realizados hasta la fecha han demostrado una considerable variabilidad interindividual en los efectos del jugo de toronja sobre el metabolismo de los fármacos. Ello puede deberse a la cantidad de naringenina formada por cada sujeto en particular, la cantidad de naringina, presente en el tipo o marca del jugo de toronja utilizado y la potencia de dilución del jugo de toronja utilizado. Posiblemente, también existe otra sustancia, hasta el momento no identificada, en el jugo de toronja que es más potente que la naringenina en la inhibición de CYP1A2. La mayoría de los estudios posteriores, implicaron a dosis terapéuticas únicas de los fármacos

administrados a voluntarios sanos, excepto donde se observaron. Se hicieron comparaciones a nivel de fármaco, después que los fármacos fueron administrados con agua y con jugo de toronja al mismo sujeto en ocasiones separadas.

Los medicamentos en el período perioperatorio: Los anticonceptivos hormonales y la terapia de sustitución hormonal (BMN-Ref) ~~Medicam y Therapeut~~  
**13.** 2000;19(1):31-4.

Las mujeres que toman anticonceptivos hormonales combinados o terapia de sustitución hormonal (TSH) tienen un riesgo mayor de tromboembolia venosa que las que no usan estos medicamentos. La intervención quirúrgica en sí acarrea el riesgo de tromboembolia, cuya incidencia varía según la índole del procedimiento. En este artículo, el tercero de la serie sobre los tratamientos farmacológicos en el período perioperatorio se analizan los efectos tromboembólicos de los anticonceptivos orales y la TSH, así como sus efectos en el cuidado perioperatorio.

Los medicamentos en el período perioperatorio: la suspensión o continuación de tratamientos (BMN-Ref) ~~Medicam y Therapeut~~ 2000;19(1):9-13  
**14.**

Muchos pacientes hospitalizados para una cirugía reciben medicamentos que afectan a los ~~usados durante ésta o al procedimiento quirúrgico en sí o que podrían ser afectados por~~ dichos medicamentos y procedimientos. Hay pocos datos publicados en los cuales basar las directrices para esta situación, y los médicos generalmente se basan en su propia experiencia. En una serie de artículos se abordarán estos temas. En este primer artículo se observa la forma en que las circunstancias que rodean la intervención quirúrgica podrían influir en la prescripción y se dan ejemplos de medicamentos que es necesario suspender o continuar. En otros artículos se abordará el tratamiento farmacológico perioperatorio de los pacientes que tienen diabetes mellitus o toman corticosteroides, aquellos que reciben terapia de sustitución hormonal o que están tomando anticonceptivos, y los que están tomando medicamentos para enfermedades cardiovasculares.

Michaelsson K, Baron JA, Farahmand BY, Persson I, Ljunghall S. El uso de ~~anticonceptivos orales y el riesgo de fractura de cadera: un estudio de casos y~~  
**15.** testigos. (Oral- contraceptive use and risk of hip fracture: a case control study). BMN Lancet 1999;353(9163):1481-4.

Estudios epidemiológicos indican un efecto protector del tratamiento postmenopáusico con ~~estrógenos sobre el riesgo de fracturas osteoporóticas. No se ha aclarado si la exposición~~ premenopáusica al estrógeno, en forma de anticonceptivos orales, también reduce el riesgo de fracturas osteoporóticas. Se realizó un estudio de casos y testigos fundamentado en la población acerca de la fractura de cadera entre las mujeres postmenopáusicas suecas de 50-81 años de edad, mediante cuestionarios enviados por correo y entrevistas por teléfono. De las mujeres que fueron elegibles, 1 327 (82,5 %) casos y 3 312 (81,6 %) testigos

seleccionadas al azar, respondieron. Un total de 130 (11,6 %) casos y 562 testigos (19,1 %) reportaron la utilización mantenida de anticonceptivos orales. El uso permanente de dichos anticonceptivos se asoció a el 25 % de reducción en el riesgo de fractura de cadera (índice de disparidad 0,75 [95 % de IC 0,59 - 0,96]). Las mujeres que siempre utilizaban píldoras en altas dosis (equivalente a 50 mg de etinilestradiol por tableta) tuvieron el 44 % de riesgo menor de fractura de cadera que las que nunca lo hicieron (0,56 [0,42 - 0,75]). No se observó una tendencia general con la duración del uso de anticonceptivos orales o el tiempo desde la última utilización. Sin embargo, cuando se hacen comparaciones con las mujeres que nunca utilizaron dichos anticonceptivos, las proporciones de disparidad para la fractura de cadera fueron de 0,69 (0,51 - 0,94) para el uso después de los 40 años, 0,82 (0,57 - 1,16) a los 30 - 39 años y 1,26 (0,76 - 2,09) antes de los 30 años de edad. Los resultados indican que en las mujeres postmenopáusicas, el uso de anticonceptivos orales a finales de una vida reproductiva, puede reducir el riesgo de fractura de cadera, aunque se reconoce las limitaciones del método de casos y testigos.

---

Möttonen T, Hanneonen P, Leirisalo-Repo M, Nissilä M, Kautianen H, Korpela M, et al. ~~Comparación de un tratamiento combinado con una monoterapia en la~~  
**16.** ~~artritis reumatoidea precoz: un ensayo aleatorizado. (Comparison of combination~~  
~~therapy with single-drug therapy in early rhyeumatoid arthritis: a radomised trial.)~~  
BMN Lancet 1999;353(9164):1568-73.

Se realizó un ensayo aleatorizado multicentro con un seguimiento de 2 años, para ~~determi-~~  
~~nar la eficacia y tolerancia del tratamiento combinado (sulfasalazina, metotrexato,~~  
hidroxicloroquina y prednisolona) comparado con un tratamiento de sólo un fármaco  
antirreumático modificador de la enfermedad, con o sin prednisolona, en el tratamiento de  
la artritis reumatoidea precoz. Se asignaron en forma aleatoria a 2 grupos de tratamiento  
199. Un total de 195 comenzaron éste (97 recibieron tratamiento combinado y  
98 monoterapia). La monoterapia en todas las pacientes comenzó con sulfasalazina; en  
51 pacientes el metotrexato se sustituyó con posterioridad. En 63 pacientes fue necesario  
prednisolona por vía oral. La medida primaria del desenlace fue la inducción de la remi-  
sión. Pacientes en el grupo de combinación y 91 en el grupo con monoterapia, completaron  
el ensayo. Después de un año, se logró la remisión en 24 de 97 pacientes con el tratamiento  
de combinación y 11 de 98 con la monoterapia ( $p = 0,011$ ). Las frecuencias de la remisión  
a los 2 años fueron 36 de 97 y 18 de 98 ( $p = 0,003$ ). La mejoría clínica (criterios del Colegio  
Norteamericano para un 50 % de respuesta clínica) fue lograda después de 1 año en  
68 (75 %) pacientes con tratamiento de combinación y en 56 (60 %) con la monoterapia  
( $p = 0,028$ ) mientras que en la visita a los 2 años, 69 y 57 respectivamente (71 % V.s. 58 %,  
 $p = 0,058$ ) clínicamente habían mejorado. Las frecuencias de los eventos adversos fueron  
similares en ambos grupos de tratamiento. El tratamiento de combinación fue mejor y no  
más peligroso que la monoterapia en la inducción de la remisión en la artritis reumatoidea  
precoz. La estrategia de combinación, como tratamiento inicial, parece aumentar la eficacia  
del tratamiento por lo menos en una proporción de pacientes con artritis reumatoidea precoz.

---

Remiao F, Bastos M de L. Los fármacos como posibles agentes cardiotóxicos.  
(Fármacos como potenciais agentes cardiotóxicos.) BMN Rev Port Farm

---

**17.** 1999;49(2):87-94.

El corazón de un órgano objetivo para la toxicidad de varios fármacos. Estos fármacos ejercen cardiotoxicidad en general, a través de 4 mecanismos: alteraciones en el flujo iónico de la membrana, estrés oxidativo, sobrecarga de  $\text{Ca}^{2+}$  y una inactivación de la mitocondria. Esta revisión enfocará sobre diferentes fármacos cardiotoxicos, en especial, aquellos que expresan su toxicidad mediante el estrés oxidativo.

Sagliocca J, Amoroso P, Stroffolini T, Adamo B, Tosti ME, Lettieri G. (Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial.)

**18.** Eficacia de la vacuna contra la hepatitis A, en la prevención de una infección secundaria por hepatitis A: un ensayo aleatorizado. BMN. Lancet 1999; 353(9159):1136-9.

La vacunación contra la hepatitis A, detiene los brotes de infección por esta clase de hepatitis, pero no se ha comprobado su eficacia contra la infección después de una exposición. Se investigó el uso de la vacuna contra la hepatitis A, para prevenir infecciones secundarias por virus A de la hepatitis (VAH). Se efectuó un ensayo controlado aleatorizado de esta vacuna en los contactos familiares de las personas con infección esporádica por VAH (casos índices). Los familiares (casos índices y contactos) fueron asignados en forma aleatoria a un grupo vacunado y a otro no vacunado, de acuerdo con la semana estudiada en la cual fueron involucrados. Todos los contactos familiares en el grupo vacunado, recibieron la vacunación al momento de entrar en el estudio. Durante los 45 días de seguimiento, una infección secundaria ocurrió en 10 (13,3 %) de los 75 familiares (2 familias tenían 2 casos cada una) en el grupo no tratado y en 2 (2,8 %) de 71 familiares en el grupo vacunado. La eficacia protectora de la vacuna fue del 79 % (95 % IC 7-95). El número de infecciones secundarias entre los contactos familiares fue de 12 (5,8 %) de 207 en el grupo no vacunado y dos (1,0 %) de 197 en el grupo vacunado. Por lo tanto, 18 sujetos necesitaron vacunarse para prevenir una infección secundaria. Se concluye que la vacuna contra la hepatitis A es efectiva en la prevención de una infección secundaria por VAH y debe recomendarse para los contactos familiares de casos primarios de infección por VAH.

Shenfield G, Gross A. El sistema del citocromo P450 y las reacciones adversas a los medicamentos (BMN-Ref) Medicam y Therapeut 1999;18(4):43-8.

**19.** La superfamilia del citocromo P450 realiza una función importante en el metabolismo de los fármacos. Se han descrito muchos factores ambientales y genéticos que regulan la actividad de distintas enzimas, así como sus sustratos farmacológicos. En varios casos, las enzimas citocromo P450 son genéticamente polimórficas, lo cual resulta en metabolizadores deficientes y extensos fenotípicamente diferentes para algunos medicamentos. Los metabolizadores deficientes pueden sufrir reacciones adversas a medicamentos relacionadas con la concentración, mientras que los metabolizadores extensos podrían presentar interacciones medicamentosas. Las interacciones inhibitorias pueden causar toxicidad debido a la mayor concentración en el plasma. La alteración del

metabolismo de los fármacos es una causa importante de las reacciones adversas a los medicamentos.

---

Slater JW, Zechnick AD, Haxby DG. Antihistaminas de segunda generación. Una revisión comparativa. (Second-generation antihistaminas. A comparative review). **20.** *Drugs* 1999;57(1):31-47.

Se han desarrollado antagonistas del receptor  $H_1$  de la histamina de segunda generación (antihistaminas) para reducir o eliminar la sedación y los efectos adversos anticolinérgicos que ocurren con los antiguos antagonistas del receptor  $H_1$ . Se evalúan las antihistaminas, que incluyen la acrivastina, astemizole, azelastina, cetirizina, ebastina, fexofenadina, ketotifeno, loratadina, mizolastina y la terfenadina, en busca de los aspectos significativos que afectan la selección. Además de su mecanismo primario de antagonizar la histamina en el receptor  $H_1$ , estos agentes pueden actuar sobre otros mediadores de la reacción alérgica. Sin embargo, la importancia clínica de la actividad, más allá de la mediada por el antagonismo del receptor  $H_1$  de la histamina, está por demostrarse. La mayoría de los agentes estudiados son metabolizados por el hígado para activar los metabolitos que realizan una función importante en su efecto. Las condiciones que provocan una acumulación de astemizone, ebastina y terfenadina, pueden prolongar el intervalo QT y *torsades de pointes* (tipo de taquicardia). Los otros agentes estudiados no parece tener este riesgo. En el caso de la rinitis alérgica, todos los agentes son efectivos y la selección debe fundamentarse en otros factores. En el caso de la urticaria, la cetirizina y la mizolastina, demuestran una supresión superior de las ronchas y la exacerbación en las dosis recomendadas por los fabricantes. Para la dermatitis atópica, como tratamiento complementario para reducir el prurito, la cetirizina, el ketotifeno y la loratadina, demuestran eficacia. Aunque las pruebas actuales no indican una función primaria para estos agentes en el tratamiento del asma, existe un respaldo a su empleo para pacientes asmáticos cuando existe además rinitis alérgica, dermatitis o urticaria.

---

El uso de corticosteroides inhalados en el asma infantil. *Medicam y Therapeut* 2000;19(1):25-30.

**21.** En el Reino Unido, a 1 de cada 3 niños, aproximadamente, se le diagnostica asma en algún momento antes de los 15 años de edad. El uso de corticosteroides inhalados ha influido mucho en la reducción de la morbilidad en estos niños, y en las directrices británicas actuales se recomienda el uso de corticosteroides inhalados en todos los casos de asma infantil excepto los leves. Sin embargo, existe preocupación respecto a la inocuidad a largo plazo de este tratamiento en los niños en crecimiento, y es necesario evaluar con cuidado los beneficios y los riesgos de su uso. En este artículo se estudió la función de los corticosteroides inhalados en el tratamiento del asma infantil.

---

Venn A, Watson L, Brunsmas F, Giles G, Healy D. Riesgo de cáncer después del uso de fármacos para la fecundación *in vitro*. (Risk of cancer after use of fertility drugs

---

**22.** with in-vitro fertilization.)BMN Lancet 1999;354(9190):1586-90.

Se investigó la incidencia del cáncer invasor de la mama, los ovarios y el útero, en un grupo ~~de pacientes con fecundación in vitro (FIV). Se estudió si la causa de esterilidad o exposición a fármacos para la fecundidad con el objetivo de inducir una superovulación, estaba asociada con un riesgo aumentado de cáncer.~~ Diez clínicas australianas de FIV, proporcionaron los datos de las mujeres que fueron remitidas para FIV antes del primero de enero de 1994. Se valoraron las frecuencias del cáncer invasor de mama, ovarios y útero, mediante una vinculación de la historia clínica con los registros del cáncer fundamentado en la población y el índice nacional de defunción. El número observado de los distintos tipos de cáncer se comparó con el número esperado, calculado por aplicación de los índices de cáncer en la población en general estandarizado por la edad y para el grupo. Las proporciones estandarizadas de la incidencia (PEIs) se derivaron de la proporción de los casos observados/esperados. El grupo estaba compuesto por 29 700 mujeres: 20 656 estuvieron expuestas a fármacos para fecundidad y 9040 no lo estuvieron. Se produjeron 13 tipos de cáncer ovárico y 12 tipos de cáncer del útero entre estas mujeres. En el caso del cáncer de mama y ovárico, la incidencia no fue mayor de lo esperado (PIEs 0,91 (95 % de IC 0,74 - 1,13) para el cáncer de mama y 0,88 (0,42 - 1,84) para el cáncer ovárico en el grupo expuesto y de 0,95 (0,73 - 1,23) para el cáncer de mama y de 1,16 (0,52 - 2,59) para el cáncer ovárico en el grupo no expuesto). La incidencia del cáncer uterino no fue mayor que lo esperado en el grupo expuesto (1,09 [0,45 - 2,61] pero sí fue mucho mayor en el grupo no expuesto 2,47 [1,18 - 5,18]). Las mujeres con esterilidad no explicada tuvieron muchos más tipos de cáncer del ovario y el útero que lo esperado (2,64 [1,10 - 6,35] y 4,59 [1,91 - 11,0]), como grupo en total). El análisis de la incidencia del cáncer a los 12 meses de exposición a los fármacos para la fecundidad por FIV, demostró que la incidencia era mucho mayor que lo esperado para el cáncer de mama y uterino (1,96 [1,22 - 3,15] y 4,96 [1,24 - 19,8]). Las mujeres que habían estado expuestas a los fármacos para la fecundidad con FIV, parecían tener un aumento transitorio en el riesgo de presentar cáncer de mama o uterino, diagnosticado el primer año después del tratamiento, aunque la incidencia general no es mayor que lo esperado. Una esterilidad inexplicable se asoció con un riesgo aumentado de diagnóstico de cáncer ovárico o uterino.

Widerpass E, Baron JA, Adami HO, Magnuesson C, Lindren A, Bergström R.

---

**23.** Estrógenos de baja potencia y el riesgo de cáncer del endometrio: un estudio de casos y testigos. (Low-potency cestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study.) BMN Lancet 1999;353(9167):1824-8.

Los síntomas urogenitales son comunes entre las mujeres postmenopáusicas. Estos síntomas ~~pueden aliviarse mediante formulaciones de estrógenos de baja potencia, administrados por vía oral o vaginal.~~ aunque se supone que estas formulaciones tienen pocos, si es que hay alguno, efectos adversos sobre el endometrio, el riesgo de neoplasia del endometrio no ha sido cuantificado. En un estudio de casos y testigos, basado en la población y a nivel mundial, realizado en Suecia sobre el cáncer del endometrio entre las mujeres postmenopáusicas, se logró obtener una información detallada sobre la sustitución hormonal a partir de 789 casos con cáncer del endometrio y 3 368 testigos de la propia

población. En una revisión histopatológica, se reclasificaron 80 casos con diagnóstico de hiperplasia atípica del endometrio. Las proporciones de disparidad y el IC del 95 % fueron calculados con regresión logística no condicional. Después de un ajuste multivariado, el uso oral del estriol (1-2 mg diarios), aumentó el riesgo relativo de cáncer del endometrio y la hiperplasia atípica de esta membrana: las proporciones de disparidad para por lo menos 5 años de uso, comparado con la nunca utilización, fueron de 3,0 (95 % de IC 2,0 - 4,4) y 8,3 (4,0 - 17,4), respectivamente. La asociación resultó más fuerte para los tipos bien diferenciados de cáncer y aquellos con invasión limitada. El riesgo relativo en exceso desapareció rápidamente después de la suspensión del tratamiento. Sólo se observaron asociaciones débiles entre las formulaciones es de estrógeno de baja potencia y el riesgo relativo de neoplasia del endometrio. El tratamiento por vía oral pero no vaginal con formulaciones de estrógeno de baja potencia, aumentan el riesgo relativo de neoplasia del endometrio. Por lo tanto, es necesario un estrecho control de las pacientes y la adición de un progestágeno debe considerarse.

---