

## **BOLETÍN DE INFORMACIÓN TERAPÉUTICA PARA LA APS**

**Boletín No. 2 Noviembre - Diciembre 1996**

### **ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS (EUM)**

La OMS los define como los estudios que analizan *"la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes"*. Su principal objetivo es lograr una práctica terapéutica racional y secundariamente mejorar el nivel de conocimientos para incrementar las capacidades en la toma de decisiones sobre fármacos por parte del médico, de las autoridades sanitarias y del propio paciente.

Los EUM pueden ser diseñados, organizados y realizados por los prescriptores (los médicos) y servir como un control de calidad interno, o bien por profesionales del sistema de salud no relacionados directamente con la prescripción (farmacólogos, epidemiólogos, administrativos, otros) y emplearse como un control de calidad externo, para mejorar la asistencia médica.

La realización de los EUM en APS es particularmente importante ya que es donde se origina el mayor consumo de fármacos. De fomentarse las investigaciones de usos de fármacos a este nivel del sistema de salud, permitirían la identificación de problemas que afectan la calidad de la terapéutica en APS y contribuirían a un uso más racional de los medicamentos en nuestro medio.

#### **¿Está justificado el uso del dipiridamol como antiagregante plaquetario?**

El dipiridamol fue introducido en terapéutica en 1963, inicialmente para el tratamiento crónico de la angina de pecho. Tiene efecto vasodilatador y antiagregante plaquetario. No obstante, estos efectos, constatados en condiciones experimentales, no se traducen clínicamente en una disminución del número de episodios de angina, un incremento de la tolerancia al ejercicio o una reducción de la necesidad de otros fármacos antianginosos como la nitroglicerina. La indicación inicial fue revocada en

algunos países hace ya años. A pesar de ello se sigue utilizando extensamente en otros, entre ellos Cuba.

En 1980 se habían realizado por lo menos seis ensayos clínicos en los que se evaluaban diferentes medicamentos en la prevención secundaria del infarto agudo de

miocardio (IAM), es decir, en la prevención de un segundo episodio en pacientes que ya han padecido uno. Estos fármacos eran ácido acetilsalicílico (AAS), dipiridamol y warfarina. La revisión de estos ensayos concluyó que el ácido acetilsalicílico es el fármaco más recomendable, pues no se demostró que otros fueran superiores. Los demás fármacos provocaban más efectos adversos (warfarina), debían administrarse en regímenes de dosificación más

molestos para el paciente (sulfinpirazona, tres veces al día en vez de una, como el ácido acetilsalicílico) y resultaban más caros.

Posteriormente, en otros ensayos clínicos realizados en los años ochenta se comprobó que la adición de dipiridamol o sulfinpirazona (otro antiagregante plaquetario) al AAS no incrementaba el efecto protector de este último.

El dipiridamol presenta una amplia variabilidad en su absorción. Los efectos adversos son frecuentes: cefalea en más del 10% de los pacientes y trastornos digestivos, cutáneos y cardíacos dependientes de la dosis. Raramente, puede ser causa de trombocitopenia. Su adición al AAS incrementa el coste del tratamiento. El dipiridamol se ha evaluado en la prevención secundaria de IAM y accidentes vasculares cerebrales, el cortocircuito coronario, la prevención de fenómenos tromboembólicos arteriales y venosos y en pacientes portadores de prótesis valvulares. De todas las indicaciones estudiadas sólo se ha hallado que sea efectivo para prevenir fenómenos tromboembólicos arteriales en pacientes portadores de prótesis valvulares, combinado con warfarina; en esta indicación es superior a otras estrategias terapéuticas.

En 1994 se publicó un metanálisis de todos los ensayos clínicos realizados con fármacos antiagregantes plaquetarios en diferentes tipos de pacientes, con distintos fármacos y pautas de dosificación y duración. Este análisis, de importancia decisiva en la cardiología, concluye que el ácido acetilsalicílico (a dosis de 75 mg-325 mg al día) es el antiagregante plaquetario más ampliamente evaluado y que los demás regímenes terapéuticos no parecen ser significativamente mejores en la prevención

secundaria del IAM y de los accidentes vasculares cerebrales. El dipiridamol, solo o asociado al AAS, no añade ningún efecto beneficioso preventivo de un nuevo IAM o de accidentes vasculares cerebrales.

El ácido acetilsalicílico es el antiagregante plaquetario de elección para la prevención secundaria del IAM y de los accidentes vasculares cerebrales, porque es el que presenta la mejor relación beneficio/riesgo y beneficio/coste. La ticlopidina, antiagregante plaquetario de más reciente introducción, ha mostrado ser más eficaz en algunos estudios, pero los efectos adversos son más graves y frecuentes

(náuseas y diarreas en un 10% de los pacientes y agranulocitosis en el 1%) por lo que sólo se recomienda en caso de contraindicación de la AAS.

## **Conclusiones**

Aunque el dipiridamol se sigue utilizando extensamente como vasodilatador y antiagregante plaquetario en algunos países entre ellos Cuba, en estos momentos se carece de elementos científicos que avalen esta indicación. Su utilidad clínica se limita a la prevención de fenómenos tromboembólicos en pacientes portadores de prótesis valvulares, combinado con warfarina. El fármaco de elección para la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica

y de accidentes vasculares cerebrales en pacientes de alto riesgo es el ácido acetilsalicílico a dosis de 75 a 325 mg al día.

## **MEPROBAMATO**

El meprobamato es un éster del bis-carbamato, que se introdujo como ansiolítico en el mercado farmacéutico en el año 1955. Posteriormente se utilizó como hipnosedante y más tarde como relajante muscular.

### **Usos**

En la actualidad sus indicaciones se limitan como ansiolítico de 2ª elección, por cortos períodos de tiempo, y como relajante muscular débil. Se cree que su efecto sedante puede ser el responsable de la relajación muscular que provoca, por lo que pudiera indicarse para el tratamiento de pacientes con dolores musculoesqueléticos

que se acompañen de espasticidad o contractura muscular. Su uso ha ido disminuyendo con el tiempo debido a su menor eficacia y mayor riesgo de producir efectos adversos en comparación con las benzodiacepinas. Además, tiene la desventaja de crear dependencia a dosis terapéuticas de manera similar a la producida por los barbitúricos. *A pesar de que en Cuba el meprobamato es utilizado con frecuencia en el tratamiento de la hipertensión, no hay ensayos clínicos que hayan evaluado su eficacia y no está aprobado en esta indicación.*

### **Efectos adversos**

**Sistema nervioso:** Los más frecuentes son somnolencia y ataxia. Otros efectos que puede producir en el sistema nervioso central son mareos, trastornos del habla, cefalea, vértigo, debilidad, parestesias, trastornos en la acomodación visual, euforia y estimulación paradójica del SNC.

**Reacciones de hipersensibilidad:** Se han observado reacciones alérgicas desde leves hasta severas, sobre todo en pacientes con antecedentes alérgicos. La urticaria y la erupción eritematosa maculopapular son las más comunes. Las reacciones de hipersensibilidad incluyen leucopenia, púrpura no trombocitopénica aguda, petequias, equimosis, eosinofilia, adenopatías, edema periférico y fiebre. Excepcionalmente puede producir reacciones de hipersensibilidad grave caracterizada por hiperpirexia, escalofríos, angioedema, broncoespasmo, anafilaxia, estomatitis, proctitis, oliguria o anuria. Puede producir también dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y dermatitis bulosa.

**Efectos hematológicos:** Son graves, pero muy poco frecuentes e incluyen agranulocitosis, anemia aplásica, púrpura trombocitopénica, hipoplasia eritroidea, leucopenia y al menos se conoce un caso descrito de pancitopenia.

**Efectos gastrointestinales:** anorexia, náuseas, vómitos y diarreas.

**Efectos cardiovasculares:** Palpitaciones, taquicardia, arritmias, cambios electrocardiográficos, síncope, e hipotensión, incluyendo crisis de hipotensión que al menos en un caso resultó mortal.

### Otros aspectos de seguridad

**Precauciones en pediatría:** Por causas de seguridad y eficacia se debe evitar su uso en niños menores de 6 años.

**Embarazo y lactancia:** Aunque no existen pruebas definitivas sobre su efecto teratogénico, algunos estudios sugieren un incremento de malformaciones congénitas con el uso del meprobamato durante el primer trimestre del embarazo. Durante la lactancia se debe evitar su uso porque pasa a la leche materna de manera significativa.

**Epilepsia:** En pacientes con gran mal puede provocar convulsiones.

**Dependencia:** Su uso continuado, tanto a dosis terapéuticas como elevadas, en períodos cortos de tratamiento tiende a crear dependencia física y psíquica de forma similar a la que producen los barbitúricos. En estos casos hay que suspender la administración del fármaco de forma gradual para evitar el síndrome de retirada, que similar al del alcohol y se caracteriza por inquietud y debilidad seguida de ansiedad, cefalea, mareos, irritabilidad, temblor, náuseas, vómitos, dolores abdominales,

insomnio, trastornos de la percepción visual y taquicardia. Al cabo de 1 o 2 días puede aparecer hipotensión ortostática y convulsiones que pueden evolucionar a *status* epiléptico. Pueden aparecer alucinaciones y *delirium tremens* al cabo de varios días seguido de coma antes de que los síntomas desaparezcan o que el paciente muera.

**Interacciones:** Los antidepresivos tricíclicos potencian el efecto del meprobamato. Su consumo asociado al alcohol incrementa la toxicidad de ambos.

### Conclusiones

En términos de eficacia y seguridad, el meprobamato ha sido desplazado por las benzodiacepinas para el tratamiento de la ansiedad y el insomnio. Por este motivo y su tendencia a crear dependencia, es cada vez más aconsejable evitar su utilización en estas indicaciones. Su uso como antihipertensivo no está basado en evidencias científicas y no se recomienda en el tratamiento de la hipertensión arterial pues existen otros fármacos con gran experiencia de uso y muchos más datos que avalan su eficacia y seguridad.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

### *Cimetidina con otros fármacos*

Es importante conocer que interfiere en el mecanismo oxidativo de otros fármacos, por lo que puede prolongar el efecto de algunos medicamentos entre los que destacamos fenitoína, teofilina, diacepam y agonistas  $\beta$  (salbutamol). Por esta razón, cuando se administren conjuntamente, el médico debe estar atento a la aparición de efectos adversos. Por el contrario, los antiácidos pueden disminuir la absorción de la cimetidina, con lo que disminuirían su eficacia. Luego se debe evitar la administración simultánea de ambos medicamentos (Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana, vol 117, nº 4, Oct 1994).

### **Efectos adversos**

#### *Antidepresivos*

Los **antidepresivos tricíclicos (imipramina y amitriptilina)**, cuando se administran por períodos prolongados (más de 2 meses) y se suprimen bruscamente pueden

ocasionar la aparición de una serie de síntomas de retirada al cabo de una o dos semanas como:

- Trastornos gastrointestinales (vómitos y diarreas), mialgias y debilidad. Pueden ocurrir arritmias.
- Ansiedad e insomnios seguidos de sueños vividos.
- Extrapiramidalismo con desasosiego y acatisia.
- Trastornos psiquiátricos: delirio, síntomas maníacos o hipomaníacos y psicosis esquizofreniforme.

Se recomienda retirar paulatinamente el medicamento en caso de tratamientos prolongados (Medicamentos y terapéutica, Jul 1986; *Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics*, 9ª ed, 1996).

## **CONVERSIONES DE INSULINAS U-100 PARA LOS DIFERENTES TIPOS DE JERINGUILLAS**

### **Jeringuilla U-100 :**

Cada raya de la jeringuilla es una unidad de insulina

### **Jeringuilla U-80 :**

Cálculo de dosis : Unidades que se desea poner multiplicadas por 0,8 =  
Número de rayas

Ejemplo : Si se requiere una dosis de 40 unidades  $40 \times 0,8 = 32$  rayas

### **Jeringuilla U-40 :**

Cálculo de dosis : Unidades que desea poner multiplicadas por 0,4 = Número de rayas

Ejemplo : Si se requiere una dosis de 40 unidades  $40 \times 0,4 = 16$  rayas

### **Aspectos a tener en cuenta :**

Después de realizar el cálculo, si se obtienen cifras fraccionadas, se debe aproximar la dosis. Ejemplos : 14,6 rayas o más (poner 15)

14,5 rayas o menos (poner 14)

## **GLOSARIO**

**Ensayo Clínico:** Investigación cuidadosa y éticamente diseñada, en el que los sujetos participantes son asignados a las diferentes modalidades de intervención de manera simultánea (en el mismo período de tiempo), y aleatoria son también supervisados de manera simultánea. Dado que la distribución aleatoria es el mejor método para determinar que los grupos formados son comparables en todas las características pronósticas excepto en la intervención que reciben, se considera que el ensayo clínico es el método epidemiológico más riguroso para comprobar hipótesis. Las fases del ensayo clínico son :

**Fase I :** Primer estadio de la prueba de un nuevo fármaco en la especie humana. Su objetivo principal es verificar que el fármaco es tolerado de manera satisfactoria, aunque a veces también se pueden obtener datos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Se suele realizar en voluntarios sanos, aunque no siempre (por ej. Con quimioterápicos antineoplásicos las primeras pruebas se realizan en pacientes con cáncer). Generalmente no hay grupos de comparación, aunque se suele administrar el nuevo fármaco a diferentes grupos de individuos, quienes reciben el fármaco en dosis crecientes y por períodos cada vez más largos.

**Fase II :** Es el segundo estadio de la prueba de un nuevo fármaco. Su principal objetivo es conocer la farmacocinética del nuevo fármaco, así como su farmacodinámica (naturaleza de la acción farmacológica y relaciones dosis/respuesta). Se realizan en pacientes potenciales, aunque inicialmente también puede llevarse a cabo en voluntarios sanos, según la naturaleza del efecto farmacológico (así por ejemplo, se puede demostrar el efecto de un diurético tiacídico en un voluntario sano, pero sólo se podría demostrar un efecto antiinflamatorio en pacientes con cuadros inflamatorios). A menudo se ha infravalorado la importancia de esta fase y después de la comercialización del fármaco, ha habido que disminuir las dosis inicialmente recomendadas (éste ha sido el caso con numerosos fármacos, como diuréticos tiacídicos en el

tratamiento de la hipertensión, contraceptivos hormonales monofásicos, numerosos antiinflamatorios no esteroides y captopril.

**Fase III** : Tercera y última fase de la evaluación de un medicamento antes de su comercialización. El objetivo principal es establecer una relación beneficio/riesgo, en comparación con otras alternativas terapéuticas disponibles, o con placebo si no hay tratamiento disponible. Permite por lo tanto establecer la eficacia del nuevo fármaco e identificar y cuantificar los efectos indeseables más frecuentes.

**Fase IV** : Tras el estudio preliminar en las fase I, II y III viene la comercialización y puede convenir conocer mejor el perfil de seguridad, posibles nuevas indicaciones o la eficacia en las condiciones habituales de uso, es decir la efectividad. Son estudios en fase IV todos los realizados sobre un fármaco después de su comercialización.

**Coordinador** : Dr. Eduardo Vergara Fabián

**Comité de redacción** :

Dra. Cires Pujol, Miriam Especialista en Farmacología.- Dr. Silva Herrera, Lázaro Especialista en MGI.- Dr. Vergara Fabián, Eduardo Especialista en MGI.- Dr. Vergel Rivera, Germán Especialista en Farmacología.- Dra. Zapata Martínez, Alicia Especialista en Farmacología.

**Colaboradores** :

Lic. Iliana Martínez Heredia

**Auspicia** :

Organización Panamericana de la Salud (OPS)

Organización Mundial de la Salud (OMS)

Dirección Nacional de Servicios Ambulatorios (DNSA)

