

Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF)

Grupo Nacional de Medicina General Integral

BOLETÍN DE INFORMACIÓN TERAPÉUTICA PARA LA APS

Boletín No. 1 Septiembre - Octubre96

Este boletín está destinado a los médicos de familia, profesores de los grupos básicos de trabajo, farmacólogos y farmacéuticos. Pretende brindar información actualizada y objetiva sobre terapéutica médica, que contribuya a que nuestros profesionales de la Atención Primaria de Salud (APS) hagan una selección adecuada y un uso racional de los medicamentos. Para ello se han realizado algunas actividades como la elaboración de la Guía Terapéutica para la APS en Cuba, diversos talleres de ámbito nacional, regional y municipal, y en la actualidad se realizan tres estudios de utilización de medicamentos (EUM) en el embarazo, en hipertensión y en asma.

USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

El uso racional de los medicamentos se debe basar en la información científica disponible acerca de su eficacia, seguridad, comodidad de administración y coste. Estos criterios son los que deben seguirse para comparar diferentes alternativas terapéuticas y realizar la selección más adecuada para cada paciente.

La prescripción irracional o inadecuada de medicamentos ocurre con frecuencia tanto en los países en vías de desarrollo como en los más desarrollados. Una de las principales causas es que la formación del médico en terapéutica es insuficiente. En ocasiones el prescriptor toma decisiones basadas solamente en su propia y limitada experiencia personal, sin considerar la información obtenida por ensayos clínicos. El difícil acceso a la información científica actualizada contribuye a una deficiente calidad de la prescripción. Otros factores que influyen en la irracionalidad de la prescripción pueden ser las demandas del paciente, las condiciones de trabajo del médico y la situación del mercado farmacéutico.

La prescripción irracional de medicamentos puede ocurrir cuando la selección del medicamento es **incorrecta** (por ej., la selección se basa en un diagnóstico equivocado), **inapropiada** (por ej., cuando no se tienen en cuenta las relaciones beneficio/riesgo y coste/beneficio de los fármacos disponibles), **a dosis inadecuadas** (demasiado altas o - más a menudo - insuficientes) o **innecesaria** (porque la enfermedad o síntoma son autolimitados o bien porque su tratamiento de elección no es farmacológico). Las consecuencias de estas formas de prescripción pueden conducir a un manejo clínico inapropiado del paciente, a un riesgo innecesario de efectos indeseables inducidos por el medicamento y a un gasto excesivo.

RESULTADOS DE INVESTIGACIONES

Investigaciones internacionales : el valor preventivo y terapéutico del ácido acetilsalicílico en patología cardiovascular

En Inglaterra la Asociación de Investigadores sobre Ensayos Clínicos del Tratamiento Antiplaquetario (*Antiplatelet Trialists' Collaboration*) publicó un metanálisis en el que se incluyeron los ensayos clínicos realizados en unos 100.000 pacientes. Se analizó el efecto del tratamiento antiagregante para la prevención de acontecimientos vasculares, es decir, muerte de origen vascular, infarto agudo de miocardio (IAM) y accidente vascular cerebral (AVC). Se analizaron por separado dos grupos de población: por una parte, los 70.000 pacientes que presentaban antecedentes de angina inestable, infarto de miocardio o accidente isquémico transitorio o AVC (prevención secundaria). Por otra parte, también se consideró el efecto preventivo de los antiagregantes plaquetarios en 30.000 sujetos sin antecedentes de IAM o AVC (prevención primaria).

La revisión general confirmó que el tratamiento antiplaquetario, cuando se utiliza como prevención secundaria, disminuye la aparición de acontecimientos vasculares en alrededor de un 25%. El IAM y los AVC no mortales se reducen en un 30% cada uno; la tasa de mortalidad de origen vascular disminuye en un 15%. Estos beneficios son independientes de la edad, sexo, cifra de tensión arterial o presencia de diabetes. El ácido acetilsalicílico (AAS) solo, a dosis de 75 a 325 mg, ha sido el más evaluado y los otros regímenes antiplaquetarios, que incluyen el AAS a dosis más elevadas, no parecen ser más efectivos. No se ha determinado aún la dosis de AAS más efectiva para el tratamiento a largo plazo, pero en caso de emergencia, por ejemplo, de infarto agudo de miocardio, parece prudente administrar una dosis inicial de 160 a 325 mg. Se desconoce la duración óptima del tratamiento en este grupo de pacientes puesto que la duración media de los ensayos analizados fue de 2 años.

Para los pacientes sin antecedentes de riesgos vasculares (prevención primaria) no se demostraron beneficios en cuanto a la aparición de acontecimientos vasculares. De momento no parece prudente recomendar el uso regular de antiagregantes plaquetarios con fines de prevención primaria (*Br Med J* 1994; 308: 81-106).

Investigaciones nacionales : tratamiento de la hipertensión arterial

En un estudio farmaco-epidemiológico realizado en Ciudad de la Habana en los municipios 10 de Octubre (6 Policlínicos) y Guanabacoa (3 Policlínicos) se seleccionaron al azar 54 consultorios de médicos de familia. De los hipertensos dispensariados se entrevistaron 756 pacientes. Los pacientes fueron clasificados en tres grupos según las cifras de presión arterial (Tabla No. 1) y se analizó el cumplimiento del tratamiento farmacológico en los 606 pacientes que lo tenían indicado (Tabla No. 2).

Tabla 1. Clasificación de los pacientes según las cifras de presión arterial.

	N (%)
Pacientes controlados (TA < 140/90. No antecedentes de elevación de la TA en el último año)	123 (16,4)
Pacientes parcialmente controlados (TA < 140/90. Antecedentes de elevación de TA en el último año).	87 (11,3)

Pacientes no controlados (TA ³ 140/90. Antecedentes de elevación de la TA en el último año).	546 (72,3)
--	------------

Tabla 2. Cumplimiento del tratamiento farmacológico.

Pacientes	Controlados	Parcialmente controlados	No controlados	Total N (%)
Cumplidores	37 (6.1%)	32 (5.3 %)	258 (42.6 %)	327 (54)
No cumplidores	46 (7.6 %)	34 (5.6 %)	199 (32.8 %)	279 (46)
Total	83 (13.7 %)	64 (10.9 %)	457 (75.4 %)	606 (100)

El tratamiento farmacológico utilizado parece no ser efectivo para disminuir la presión arterial, un 46% de pacientes no cumplen el tratamiento y la principal causa del no cumplimiento fue la falta de información y/o motivación del paciente. La monoterapia se empleó en un 75% de pacientes controlados y en un 35,8% de los no controlados. Los grupos de fármacos más empleados fueron los sedantes (34,2%), diuréticos (32,9%), simpaticolíticos (23,5%) y vasodilatadores (9,4%). El meprobamato fue el fármaco utilizado con más frecuencia del grupo de los sedantes (81,2%) y dentro de los vasodilatadores se utilizó nifedipina en un 91,7% de los casos.

Conclusiones:

1. La falta de información y/o motivación del paciente es la principal causa del no cumplimiento del tratamiento.
2. Los sedantes son los fármacos empleados con mayor frecuencia en los hipertensos controlados o no.
3. La politerapia, los diuréticos y los simpaticolíticos se indican más en los no controlados. Se considera que el control de la hipertensión no depende sólo del tipo de medicamentos empleados, sino de su individualización.

(Citas Rev. Cubana de Med. Gral. Integral 1995, 11 (2):150-6, Guía terapéutica para la APS en Cuba, 1994).

Guía terapéutica para la APS en Cuba, 1994).

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DE INTERÉS

Interacciones farmacológicas

Es un hecho demostrado que los **anticonvulsivantes** como la fenitoína, la carbamacepina y el fenobarbital incrementan la metabolización de los **contraceptivos orales**. Esto se debe a que aquellos son potentes inductores enzimáticos, que dan lugar a una disminución de la eficacia de los contraceptivos orales y en consecuencia incrementan el riesgo de embarazo. En caso de tratamiento con uno de estos antiepilépticos se recomienda utilizar otros métodos contraceptivos. Si se retira una medicación con efecto inductor enzimático, éste puede persistir hasta cuatro semanas (Compendio de interacciones adversas de medicamentos. *Med Lett Drugs Ther* 1994).

Efectos adversos

El **dextropropoxifeno** es un opioide relacionado con la metadona. Se usa como analgésico narcótico, solo o combinado con ácido acetilsalicílico, dipirona o paracetamol. Además de los efectos adversos conocidos de los derivados opiáceos (depresión respiratoria, náuseas, vómitos y constipación en su uso agudo, dependencia en caso de uso crónico) puede ocasionar hepatotoxicidad a dosis terapéuticas y con tratamientos no prolongados (5 semanas). Por este motivo, se recomienda usar únicamente si no se pueden administrar otros analgésicos alternativos y por períodos cortos, así como evitarlo si se conoce o sospecha daño hepático. En niños son peligrosas dosis de 10 mg/kg al día y en adultos 10-20 tabletas de 65 mg de dextropropoxifeno pueden causar la muerte. La intoxicación aguda por este medicamento es una urgencia médica con peligro de muerte inmediata por depresión respiratoria si no se cuenta con equipos de resucitación (Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana 1994;117:nº 1).

Déficit de vitamina A y predisposición a infecciones

El déficit subclínico de vitamina A puede predisponer a la aparición de infecciones. Las diarreas, las infecciones respiratorias agudas, la varicela y las dietas pobres en grasas pueden favorecer la hipovitaminosis A, especialmente en pacientes con reservas limitadas (Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana 1994;117:nº 6). Es esta una de las razones que hace aconsejable educar a la población para que consuma Multivit mientras se mantengan las limitantes en la calidad de la dieta.

Multivit : vitamina A 5 mg, tiamina clorhidrato (B₁) 2,5 mg, riboflavina (B₂) 1,6 mg, piridoxina (B₆) 2 mg, nicotinamida 20 mg, ácido fólico 0,25 mg y cianocobalamina (B₁₂) 0,006 mg.

MEDICAMENTOS EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL. NIFEDIPINA Y RIESGO DE INFARTO DEL MIOCARDIO

(Información extraída del *Butlletí Groc* 1996;9:1-4)

Algunos estudios recientes sugieren que los bloqueadores de los canales del calcio se asocian a un mayor riesgo de sufrir infarto del miocardio (IM), en comparación con otros antihipertensivos (bloqueadores β -adrenérgicos y diuréticos). Dado que los bloqueadores de los canales del calcio son ampliamente utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA), esta cuestión ha motivado controversias. *En un estudio realizado en 2 municipios de Ciudad de la Habana el vasodilatador más empleado para el tratamiento de la HTA fue la nifedipina (91%).*

En 1988 no se había demostrado en ensayos clínicos controlados la eficacia de los bloqueadores de los canales del calcio para disminuir la morbimortalidad por cardiopatía isquémica y por accidente vascular cerebral en pacientes con hipertensión arterial. A pesar de ello se incluían entre los cuatro grupos de antihipertensivos recomendados como de primera línea (diuréticos, bloqueadores β -adrenérgicos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y bloqueadores de los canales del calcio). Esta recomendación no se basaba en los resultados de los ensayos clínicos sobre la prevención secundaria del IM, pues éstos no sugerían que dichos fármacos redujeran la mortalidad, sino más bien que no afectaban el perfil lipídico (a diferencia de los diuréticos) y prevenían la hipertrofia ventricular izquierda. Estas supuestas ventajas no han sido confirmadas en ensayos clínicos.

Se han realizado ensayos clínicos para evaluar la incidencia de complicaciones y la mortalidad en enfermos con angina inestable e infarto de miocardio tratados con bloqueadores de los canales del calcio. Dado que la mayoría han incluido un número reducido de pacientes y no permiten extraer conclusiones definitivas, se han realizado diversos metanálisis para hacer recomendaciones terapéuticas. Uno de estos metanálisis concluye que los bloqueadores de los canales del calcio no aportan ningún efecto beneficioso sobre la aparición de infarto del miocardio, su extensión, incidencia de reinfarcto, ni sobre la mortalidad. Un metanálisis más reciente sugiere que la mortalidad tiende a ser superior (aunque sin significación estadística) en los pacientes tratados con los bloqueadores de los canales del calcio que aumentan la frecuencia cardíaca (como las dihidropiridinas, grupo que incluye la nifedipina). El riesgo tendía a aumentar a medida que se incrementaba la dosis (>80 mg al día), especialmente en formulaciones farmacéuticas de corta duración, que son las habitualmente utilizadas en Cuba.

Se han sugerido diferentes mecanismos para explicar estos efectos: un efecto proisquémico, el efecto inotrope negativo, el efecto arritmogénico secundario a la estimulación simpática y la hipotensión marcada que estos fármacos pueden ocasionar tras alcanzar concentraciones plasmáticas máximas.

Recientemente se han publicado estudios observacionales con conclusiones parecidas. En un estudio de casos y controles publicado en 1995, en el que se incluyeron 623 enfermos (hipertensos con infarto agudo de miocardio) y 2 032 controles (hipertensos sin infarto), se encontró que el riesgo de infarto era mayor entre los pacientes tratados con bloqueadores de los canales del calcio que entre los tratados con diuréticos y/o bloqueadores β -adrenérgicos. Otro estudio, de cohortes, publicado unos meses después, en el que se siguió durante cuatro años a 906 pacientes hipertensos de más de 70 años mostró resultados similares, con una mortalidad superior en los tratados con nifedipina y un riesgo mayor a medida que aumentaba la dosis.

0000.

Conclusiones y recomendaciones

Por los resultados antes expuestos y hasta que no se publiquen los ensayos clínicos en curso que ofrezcan mayor información sobre la seguridad a largo plazo de los fármacos empleados en el tratamiento de la HTA, se debe seguir considerando que los diuréticos y los bloqueadores β -adrenérgicos son los antihipertensivos de primera línea.

GLOSARIO

Efecto indeseable: Según la OMS, "reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica". El término efecto indeseable es sinónimo de reacción adversa y efecto adverso.

Estudio de casos y controles: Estudio en el que personas con una determinada enfermedad o síntoma (casos) son comparadas con otras que no presentan la enfermedad o síntoma en estudio (controles), en cuanto a exposiciones previas a factores de riesgo. En un estudio de casos y controles se examina una sola enfermedad, pero varios factores de riesgo o exposiciones. Véase también Estudio de cohortes.

Estudio de cohortes: Estudio en el que personas sometidas a una determinada exposición o tratamiento (cohorte tratado) son comparadas con personas no sometidas ni expuestas (cohorte control). El término *cohorte* (del latín *cohors*) significa compañía de soldados. Hay estudios de cohortes prospectivos y estudios de cohortes retrospectivos; por eso el término no es sinónimo de «estudio prospectivo». En un estudio de cohortes se examina un solo fármaco o grupo de fármacos, pero varias enfermedades.

Metanálisis: Integración estructurada y sistemática de la información obtenida en diferentes estudios sobre un problema determinado. Es un tipo de revisión sobre una cuestión que debe dar una estimación cuantitativa sintética de todos los estudios disponibles. Un metanálisis tiene poder estadístico superior al de los ensayos clínicos que incluye.

Uso racional: Obtención del mejor efecto posible con el menor número de medicamentos, en un corto período de tiempo y a un costo razonable.

¡ ATENCIÓN !

La guía terapéutica para la atención primaria de salud en Cuba en el **capítulo 23**, Vacunas e inmunoglobulinas, **tabla 27** presenta un error de edición que debe ser enmendado. Donde se expone que la vacuna contra la hepatitis B (HBV) debe administrarse a los 6 meses "a los hijos de madres AgHBS (+)", debería decir "**a los hijos de madres AgHBS (-)**".

Coordinador : Dr. Eduardo Vergara Fabián

Comité de redacción :

Dra. Cires Pujol, Miriam Especialista en Farmacología.- Lic. Cué Brugueras, Manuel Licenciado en Farmacia.-Dr. Díaz Alonso Guillermo Especialista en MGI.- Dr.Furones Mourelle, Juan Antonio 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 :

En la revisión de este boletín hemos contado con la valiosa colaboración de los Dres. Montserrat Bosch, Eduard Diogène, Joan-Ramon Laporte y Roser Llop, Especialistas en Farmacología Clínica del Instituto Catalán de Farmacología.

Auspicia :

Organización Panamericana de la Salud (OPS)
Organización Mundial de la Salud (OMS)
Dirección Nacional de Servicios Ambulatorios (DNSA)

