



Departamento de Farmacología y Terapéutica
HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

Algunos ejemplos de medicamentos de amplio uso y escaso valor terapéutico I: combinaciones a dosis fijas

Josefina Tarigo, Stephanie Viroga, Carolina Amigo, Maynés López, Noelia Speranza

La Food and Drug Administration (FDA) define como combinaciones de dosis fija a aquellos medicamentos compuestos por cualquier combinación de fármacos o productos biológicos.

Las combinaciones a dosis fija (CDF) deben emplearse sólo cuando se ha demostrado que ofrecen más beneficios que los compuestos administrados por separado, en efecto terapéutico, en seguridad y/o en conveniencia y adherencia.

Para que la asociación de fármacos sea adecuada del punto de vista farmacológico, deben actuar por diferentes mecanismos de acción, la farmacocinética de cada compuesto no debe variar significativamente y la combinación no debe tener toxicidad aditiva. Las principales desventajas de estos medicamentos son que no es posible cambiar la dosificación de uno solo de los compuestos, que las diferencias farmacocinéticas entre ellos puede generar un problema en la frecuencia de administración del medicamento, y aumentar las posibilidades de efectos adversos y de interacciones medicamentosas.

En el listado de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se incluyen como ejemplos racionales de CDF algunos antibióticos (TMP-SMX, amoxicilina-clavulánico, antituberculosos), antirretrovirales, antiparkinsonianos, anticonceptivos orales y hierro asociado con ácido fólico.

Sin embargo en el mercado existen muchos más medicamentos en CFD, y la racionalidad de su uso del punto de vista farmacoterapéutico debería, por lo menos, cuestionarse. Es decir, no alcanza solo con que cumplan con un criterio de "compatibilidad farmacológica" entre los fármacos de la combinación, sino que debe justificarse su asociación por un valor terapéutico adecuado (mayor beneficio clínico que el uso de cada uno por separado) y que supere las desventajas recientemente comentadas.

En nuestro medio se comercializan diversos medicamentos de con estas características, y analizaremos brevemente dos de ellos:

1) La CDF de atropa belladonna, tartrato de ergotamina, y fenobarbital, se comercializa en nuestro medio bajo control medico recomendado según su prospecto disponible, para el tratamiento de: ansiedad, insomnio, angustia, neuro-astenia, sico-neurosis, irritabilidad, estrés post esfuerzo, síndrome vertiginoso, cefaleas, zumbidos, síndrome climáterico, palpitaciones, extrasístoles, erectismos cardíaco, respiración suspirosa, síndrome asmatiforme, náuseas, espasmos gastrointestinales, colon irritable, tensión premenstrual, mastalgia cíclica, dismenorrea, espasmos urinarios, poliaquiria y vejiga irritable.

Atropa belladonna es un derivado natural de un arbusto cuyas principales sustancias activas son los alcaloides hiosciamina, atropina y escopolamina, por lo que sus principales acciones son antimuscarínicas. Se infiere así su amplitud de efectos farmacológicos, como sequedad de boca, retraso en el vaciamiento gástrico, retención aguda de orina, alteración ritmo cardíaco, midriasis, alteración de la acomodación, visión borrosa, fotofobia, piel seca y caliente, ileo intestinal, todos efectos potencialmente adversos dependiendo del uso terapéutico buscado. Estos efectos adversos son dosis dependientes

Ergotamina es un agonista parcial alfa adrenérgico y de algunos receptores de serotonina. Se encuentra aprobada por la FDA sola o en combinación con cafeína para el tratamiento de la migraña o cefalea vascular. La dosis recomendada para este tratamiento es de 1-2 mg día. Genera vasoconstricción intensa y duradera en territorios musculares, coronarios y vasos extracraneales. Sus principales reacciones adversas son: espasmos arteriales que puede llevar a lesión de la íntima, dolor torácico, calambres musculares, crisis anginosas, y ergotismo crónico (cefalea rebote, extremidades frías que pueden terminar en gangrena). Su uso está contraindicado en: embarazadas, hipertensión, patología cardiovascular, pacientes mayores de 55 años. No debe administrarse de forma continua ni con inhibidores del citocromo P450, CYP3A4 por la posibilidad de determinar ergotismo.

Fenobarbital es un barbitúrico. Esta aprobado por la FDA como sedante y antiepiléptico. Actúa potenciando la inhibición sináptica GABA. Se utiliza como anticonvulsivante a menores dosis que las necesarias para producir hipnosis. Dentro de sus principales efectos adversos se describen sedación, nistagmo, ataxia, agitación, confusión y con el uso crónico anemia megaloblastica y osteomalacia, incluso dependencia y adicción. Presenta múltiples interacciones farmacológicas, por ejemplo potencia las sustancias depresoras del SNC como etanol, inhibe el metabolismo de algunos medicamentos a nivel del citocromo P450 como por ejemplo los anticonceptivos orales. La dosis utilizadas como anticonvulsivante es 50-100 mg 2-3 veces por día, como sedante 30-120 mg 2-3 veces por día y como hipnótico 100-320 mg en una única dosis diaria.

Este medicamento como CDF no se encuentra aprobado por la FDA ni por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y tampoco integra el Formulario Terapéutica de Medicamentos (FTM) del Ministerio de Salud Pública.

Las reacciones adversas descritas por su prospecto son: sequedad de boca, trastornos de la acomodación, mareos, somnolencia, y las contraindicaciones: enfermedades vasculares obliterantes, daño miocárdico severo, enfermedad coronaria

avanzada, insuficiencia renal o hepática, glaucoma de ángulo estrecho y porfiria. Se describen como precauciones su uso en pacientes prostáticos y portadores de glaucoma.

Este medicamento no cumple los criterios antes mencionados de racionalidad terapéutica del uso de CDF. Dada la amplitud de las indicaciones hace difícil evaluar la eficacia para cada una de ellas y no existe evidencia que las sustente. Se realizó una búsqueda en PUBMED con las siguientes palabras claves: "atropa belladonna" AND "ergotamine" AND "phenobarbital" se encontró una única cita del año 1977 correspondiente a un ensayo clínico.

2) La CDF de los siguientes principios activos: sulfato de quinina 100 mg, sulfato de quinidina 50 mg, lactato de calcio 400 mg y clorhidrato de piridoxina 5 mg. Se comercializa en Uruguay para las siguientes indicaciones según su prospecto: calambres musculares nocturnos, contracturas y calambres por sobre esfuerzo, afecciones articulares, contracturas, dolor post-traumático o post-ejercicio, síndromes miotónicos y tratamiento de la malaria.

Las reacciones adversas descritas en dicho prospecto son cefalea, acúfenos, vértigos, alteraciones visuales, rash cutáneo, fiebre, prurito, broncoespasmo y trombocitopenia. Esta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a alcaloides de la quina, neuritis óptica, miastenia gravis, úlcera gástrica en actividad y fibrilación auricular.

Esta CDF no se encuentra aprobada por las principales agencias reguladoras internacionales ni está incluida en el FTM de nuestro país.

Quinina es un alcaloide de la quina, cuyo mecanismo de acción no es conocido, planteándose que presenta un efecto similar al curare en la unión neuromuscular. Quinina aumenta el período refractario muscular reduciendo la respuesta ante la estimulación repetitiva, también reduce la excitabilidad de la placa motora por lo que disminuye la respuesta a estimulación nerviosa y a la acetilcolina. Se encuentra aprobado por la FDA para el tratamiento de la malaria no complicada. Existe un alerta específica de la FDA en cuanto al uso de quinina en la prevención o tratamiento de los calambres nocturnos ya que los riesgos superan los eventuales beneficios, estando asociados a este fármaco algunos eventos adversos graves, potencialmente fatales como: púrpura trombocitopénico, púrpura trombótico trombocitopénico (PTT), síndrome hemolítico urémico (SHU) y falla renal aguda asociado al desarrollo de PTT. Está contraindicado su uso en pacientes con prolongación del intervalo QT, deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), hipersensibilidad al fármaco, trombocitopenia, púrpura trombocitopénico autoinmune, PTT, SHU, miastenia gravis, neuritis óptica. Debido a esto la quinina ha sido restringida en su uso desde 1982 hasta 2006 donde queda aprobado únicamente para el tratamiento de la malaria no complicada.

Quinidina es un estereoisómero de la quinina, con un mecanismo de acción similar a quinina. Se utilizaba principalmente como antiarrítmico, ya que bloquea los canales rápidos de sodio, en pacientes con flutter o fibrilación auricular, así como en el

tratamiento de la malaria. El sulfato de quinidina ha sido discontinuado por la FDA debido a problemas de seguridad.

No se encontraron estudios que analicen el sulfato de quinina ni sulfato de quinidina a las dosis en las que se encuentran en la presentación de este medicamento.

Se analizó una revisión Cochrane del año 2009 que evalúa la eficacia y seguridad de quinina en el tratamiento de los calambres musculares. Se incluyeron 23 ensayos clínicos aleatorizados que utilizaron quinina o alguno de sus derivados en el tratamiento de los calambres musculares. El objetivo primario fue la diferencia absoluta en el número de calambres tanto diurnos como nocturnos luego del tratamiento por 2 semanas. Los objetivos secundarios fueron: diferencias en la intensidad de los calambres; diferencias en la duración de los calambres; la presencia de uno o más efectos adversos menores (vómitos, diarrea, constipación); y aparición de efectos adversos mayores como pancitopenia que justificaron la suspensión del tratamiento. La calidad metodológica de los estudios incluidos es limitada y la heterogeneidad de los mismos fue significativa. Existe evidencia de que quinina disminuye la frecuencia e intensidad de los calambres cuando se utilizan dosis de entre 200-500 mg/día. La incidencia de efectos adversos no fue significativamente mayor que cuando se lo comparó con placebo.

Esta combinación tampoco cumple con los criterios de racionalidad terapéutica del uso de CDF. Las indicaciones para las cuales se utiliza en nuestro medio han sido excluidas por las principales agencias reguladoras ya que si bien presentaría un cierto beneficio, los estudios que lo avalan presentan importantes limitaciones metodológicas, exponiendo al paciente a efectos adversos potencialmente graves.

En suma, las CDF mencionadas no cumplen con los criterios de racionalidad terapéutica antedichos y no constituyen medicamentos de valor terapéutico adecuado. Dos de sus principales problemas radican en la gran cantidad de indicaciones para las cuales se pueden utilizar, la dificultad en evaluar su eficacia para cada una de ellas, y la escasa evidencia disponible al respecto en la cual respaldar este tipo de indicaciones; y el perfil de efectos adversos potencialmente graves de la mayoría de estos fármacos. El acceso a este tipo de medicamentos generalmente es amplio (con o sin receta médica), y el uso sintomático que se hace de los mismos colabora en que se minimicen sus riesgos. La automedicación y el riesgo de aumentar la frecuencia de aparición de efectos adversos dosis dependientes también es un problema potencial de este tipo de medicamentos.

El uso de CDF tiene claras ventajas en medicamentos como los incluidos en el listado de la OMS pero mucho más cuestionables en los ejemplos analizados previamente, que no mejoran ni en beneficio terapéutico, ni en seguridad ni en conveniencia a otras alternativas terapéuticas disponibles en nuestro medio.

Bibliografía:

1. Ficha técnica Qualaquin. Food and drugs administration. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021799s008lbl.pdf
2. El-Tawil Sherif, Al Musa Tarique, Valli Haseeb, Lunn Michael PT, El-Tawil Tariq, Weber Markus. Quinine for muscle cramps. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 6, Art. No. CD005044. DOI: 10.1002/14651858.CD005044.pub12
3. Hume J, Grant A. Agents Used in Cardiac Arrhythmias. En: Katzung B, Masters S, Trevor A. Basic & Clinical Pharmacology (12 edición). 2012. Capítulo 14; pág. 227-250.
4. Formulario Terapéutico de Medicamentos, 2012. Disponible en: www.msp.gub.uy
5. Ficha técnica Ergomar. FDA, consultada diciembre 2014. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/20148s7s8lbl.pdf .
6. Ficha técnica Luminal. EMA, consultada en diciembre 2014. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/3905/FT_3905.pdf