

Actualidades farmacológicas

Diversidad de acciones y efectos de los medicamentos

Nicandro Mendoza Patiño,¹ José Luis Figueroa Hernández¹

¹ Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM.

Muchos fármacos que en un principio fueron eficaces y utilizados contra alguna enfermedad, por diversas razones, pero principalmente por efectos tóxicos graves y aun mortales, fueron saliendo de la terapéutica común y se relegaron quedando en el olvido (cuadro 1); sin embargo, algunos médicos, inquietos ante problemas de tratamiento de algunas enfermedades, recordaron viejos medicamentos, y estudiando de nueva cuenta, sus acciones farmacológicas, sus mecanismos de acción y sus efectos colaterales, pensaron en la utilidad contra otras patologías, en condiciones diferentes a las primeras; además, supusieron que no tendrían los efectos deletéreos que les obligaron a retirarlos del uso clínico (cuadro 1).

El caso de la talidomida que ingresó a la terapéutica en 1961, ampliamente recomendada como tranquilizante y sin restricciones en el embarazo presentó un efecto específico, teratogénico raro, la focomelia, sobre todo en Alemania, tras una sola dosis ingerida entre los días 24 y 36 de la gestación.

En Estados Unidos por la neuritis periférica que causaba, no se había autorizado.

De inmediato fue retirada del mercado. El impacto mundial fue enorme, obligó a reconsiderar los requisitos exigibles a un medicamento para ser introducido en la terapéutica. Así, a partir de 1964 los requisitos fueron mayores, la vigilancia gubernamental fue extrema, los fabricantes deberían demostrar que las nuevas sustancias para uso humano tenían eficacia y seguridad. No obstante, hacia la década de los 80, casi 30 años después de su reposo en los anaqueles, otros médicos la estudiaron en “ensayo clínico” contra algunos signos y síntomas de la enfermedad de Hansen o lepra, cuando la diaminodifenilsulfona (Dapsona) era ineficaz. Se demostró la utilidad de la talidomida en la reacción leprosa tipo II, de la lepra lepromatosa, que clínicamente constituye el eritema nodoso leproso acompañado de síntomas generales y de la exacerbación de las manifestaciones neurales, viscerales y cutáneas. Además de carecer de efectos adversos

Cuadro 1. Medicamentos que han modificado su posición en la terapéutica, gracias a la implementación de la farmacovigilancia.

Medicamento	Motivo de cambio	Consecuencias	Nuevas indicaciones
Talidomida	Malformaciones congénitas	Suspensión como hipnótico	Reacción leprosa enfermedades inmunológicas
Fenformina	Acidosis láctica	Retiro del mercado en algunos países	Sustitución por otro medicamento
Metamizol	Agranulocitosis	Retiro del mercado en algunos países. Modificación de la información para prescribir (IPP)	
Tolrestato	Ineficiencia clínica, toxicidad hepática	Retiro del mercado	
Mibefradil	Efectos secundarios al combinarse con otros medicamentos	Retiro del mercado	
Trovafloxacina	Toxicidad hepática	Retiro del mercado	
Troglitazona	Toxicidad hepática	Retiro del mercado	
Cisaprida	Arritmias cardíacas	Modificación de la IPP	
Fenilpropanolamina	Hemorragia cerebral	Retiro del mercado	
Vacuna contra rotavirus (Rotashield)	Intususcepción intestinal	Retiro del mercado	
Sibutramina	Hipertensión y arritmias	Modificación de la IPP Instructivo	
Cerivastatina	Rabdomiólisis	Retiro del mercado	
Rasuvastatina	Toxicidad renal	Modificación de la IPP instructivo	
Rofecoxib	Cardiopatía isquémica	Retiro del mercado	
Valdecocix	Reacciones cutáneas graves	Retiro del mercado	

graves, es ahora, es el fármaco de elección. Su mecanismo de acción preciso se desconoce; sin embargo, se aducen efectos inmunosupresor y antiinflamatorio sobre citocinas; *in vitro* inhibe el factor de necrosis tumoral alfa, quizá acortando la vida media del ARNm implicado en las síntesis de tal factor; este efecto inmunomodulador inhibe la actividad de los neutrófilos, por tanto ha resultado útil contra la enfermedad de Crohn, y se le evalúa contra la artritis reumatoide refractaria. Se afirma que tiene efectos adversos y llega a producir xerostomía, náuseas, estreñimiento, glositis, cefalea, somnolencia, neuropatía periférica y vértigo; es más raro que se presente temblor distal, fatiga, astenia, depresión, alteraciones visuales y auditivas y hepatitis. Otras indicaciones actuales de la talidomida son en el síndrome de desgaste por VIH, en el lupus eritematoso discoide y en la estomatitis aftosa recurrente. Vale destacar que puede enmascarar los síntomas de la tuberculosis y retrasar su diagnóstico. Desde luego que está contraindicada en el embarazo y la lactancia.

Un medicamento con más de 100 años de uso es la aspirina, que no sólo no ha sido retirada del mercado, sino que además de los efectos analgésico, antipirético y antiinflamatorio por inhibición de la ciclooxigenasa 1 y 2 tiene efecto uricosúrico, antiagregante plaquetario por inhibición del tromboxano A₂, por lo que sus indicaciones terapéuticas se han ampliado a la quimioprotección de infartos, sobre todo con dosis bajas. Además la aspirina ha demostrado utilidad para reducir la recurrencia de adenomas precursores de neoplasia maligna del colon y recto; administrada crónicamente reduce el riesgo de enfermedad de Alzheimer. Asimismo, se está estudiando a nivel clínico su efecto protector contra la eclampsia en mujeres que tienen alto riesgo de padecerla. Se sabe que como efecto colateral, la aspirina administrada a la mujer gestante durante el último trimestre del embarazo puede causar cierre prematuro del ducto arteriovenoso. Otro salicilato, la mesalamina (ácido 5-aminosalicílico), se le utiliza contra enfermedad inflamatoria intestinal administrado por vía rectal, en forma de supositorio o en suspensión por enema, contra la proctosigmoiditis y la colitis ulcerativa.

La indometacina, medicamento analgésico, antipirético y antiinflamatorio no esteroide, útil en el tratamiento de la gota aguda, ha demostrado eficacia contra la fiebre refractaria en la enfermedad de Hodgkin, para el tratamiento del síndrome de Barther (hipertrofia del aparato yuxtglomerular con aldosteronismo, tensión arterial normal e hipoprostaglandinismo), como agente tocolítico para suprimir las contracciones uterinas en mujeres con trabajo de parto pretérmino. Asimismo, la insuficiencia cardíaca en neonatos (principalmente en prematuros) causada por la persistencia del conducto arteriovenoso puede ser controlada por la administración de indometacina, con tan sólo tres dosis de 0.1 a 0.2 mg/kg, por vía intravenosa, una cada 12 horas. Así, se ha sustituido con éxito hasta 70% de casos, el cierre quirúrgico del conducto arte-

riovenoso por un cierre químico. El tratamiento con indometacina también puede disminuir la incidencia y severidad de hemorragia intraventricular en neonatos de bajo peso al nacer. La limitación principal a tratar neonatos es la toxicidad renal, lo cual es una contraindicación junto con enterocolitis, trombocitopenia e hiperbilirrubinemia.

La cinchona, utilizada desde hace más de 350 años (desde 1633 se mencionó que el polvo en brebaje curaba las fiebres tercianas), oficialmente ingresó a la farmacopea londinense en 1677. Hasta 1820 se aisló la cinchonina y la quinina, su alcaloide principal, que hoy sigue utilizándose contra malaria *falciparum* resistente a cloroquina y otros antipalúdicos. Hoy se sabe que puede aliviar la sintomatología de la miotonía congénita, por sus efectos sobre el músculo esquelético, los que fundamentaron su utilización contra los calambres nocturnos de las piernas. Unos 250 años después fueron introducidos como magníficos antiarrítmicos, derivados como la quinidina, que incrementa la frecuencia ventricular en el flúter auricular y en torsades de Pointes.

El hecho más reciente es el de los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), como el leuprolide, que en la década de los años 80 fueron autorizados para la castración química paliativa del cáncer de próstata avanzado y manipulación hormonal adicional contra el cáncer de mama, en especial contra las metástasis; posteriormente, hacia el fin del milenio, la agudeza de los médicos clínicos les llevó a ampliar su uso, a validarlo en casos como la endometriosis o leiomiomas uterinos, la anemia secundaria a ellos y la pubertad precoz de origen central en niños y niñas. Además, se ha supuesto que pudiera tener utilidad en el control del síndrome de colon irritable.

La diaminodifenilsulfona o *dapsona*, un potente oxidante, de uso antileproso, que interfiere el proceso biosintético de folatos en bacterias, tiene además actividad inhibitoria de la incorporación de colina en la lectina de las membranas celulares, por tanto disminuye la síntesis de fosfolípidos, por lo que recientemente se le ha combinado con trimetoprim para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis carinii* y se ha propuesto su uso como profiláctico de la misma; además, se utiliza para quimioprofilaxis del paludismo (combinada con clorproguanil, y para tratar el paludismo por *P. falciparum* resistente a otros antipalúdicos); es destacada su utilidad en el tratamiento de la dermatitis herpetiforme y en el eritema *elevatum diutinum*. Los usos anteriores se derivan de un efecto antiinflamatorio y se ha encontrado que inhibe la actividad enzimática lisosomal e interfiere con la mieloperoxidasa del sistema citotóxico de los leucocitos polimorfonucleares; adicionalmente, no inhibe la respuesta de los neutrófilos al estímulo quimiotáctico por inhibir al leucotrieno B₄. También es útil contra artritis reumatoide, acné conglobata, actinomicetoma, pioderma gangrenoso, penfigoide ampolloso, penfigoide cicatrizal, policondritis, erupción

Cuadro 2. Medicamentos retirados o de uso restringido debido a la aparición de efectos adversos.

Fármaco	Año	Reacción adversa
Sulfanilamida	1937	Hepatotoxicidad
Talidomida	1961	Teratogenia
Cloramfenicol	1966	Discrasias hematológicas
Metisergida	1966	Fibrosis retroperitoneal
Clioquinol	1970	Neuropatía mielo-óptica subaguda
Dietilestilbestrol	1970	Carcinoma vaginal de células claras
Practolol	1977	Síndrome oculomucocutáneo
Benoxaprofeno	1982	Hepatotoxicidad
Zimelidina	1983	Alergia
Fenilbutazona	1986	Discrasias hematológicas
Ácido acetilsalicílico	1986	Síndrome de Reye
Nomifensina	1986	Anemia hemolítica
Tocainida	1986	Neutropenia
Cleboprida	1988	Reacciones distónicas agudas
Flecainida	1989	Arritmias cardíacas
Glafenina	1989	Hepatotoxicidad, nefrotoxicidad y alergia
Xamoterol	1990	Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca
Terodilina	1991	Arritmias cardíacas
Gangliósidos	1993	Polirradiculoneuropatías
Bendazaco	1994	Hepatotoxicidad
Droxicam	1995	Hepatotoxicidad
Fenfluramina y dexfenfluramina	1997	Cardiotoxicidad
Mibefradilo	1998	Bradycardia y rbdomiólisis
Ebrotidina	1998	Hepatotoxicidad
Sertindol	1999	Arritmias cardíacas
Tolcapona	1999	Hepatotoxicidad
Amineptina	1999	Farmacodependencia y hepatotoxicidad
Trovafloxacin	1999	Hepatotoxicidad
Cerivastatina	2001	Rbdomiólisis

ampollosa de lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, lupus eritematoso cutáneo subagudo, granuloma facial, dermatosis pustular subcorneana, granuloma anular y algunas formas de vasculitis leucocitoclástica. No obstante, está contraindicada en casos de deficiencia de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, anemia y hemólisis.

En pacientes que tienen un aneurisma roto y sangrante con el consiguiente vasoespasmo que deja una zona cerebral de infarto con el riesgo de daño cerebral permanente, la *dapsone* ha mostrado propiedades neuroprotectoras y es posible que su uso sea ampliado a otras situaciones patológicas diversas que condicionan la presencia de sangre libre dentro de la cavidad craneana con estrés oxidativo masivo, como es el caso del traumatismo craneoencefálico y de la ruptura de un vaso cerebral por aterosclerosis e hipertensión arterial (Figueroa-Hernández, comunicación personal).

Entre los anticoagulantes cumarínicos, la deoxicumarina resultó menos útil que la warfarina, por lo que cayó en

desuso; sin embargo, actualmente está siendo utilizada para el tratamiento del cáncer pulmonar, ya que se ha demostrado que los metabolitos de esa cumarina y derivados, poseen actividad citostática en la línea celular B16-F10 del melanoma murino.

Recuérdese el caso de la amantadina, que surgió inicialmente como medicamento antiviral y que al saberse su capacidad de impedir la biotransformación de la dopamina, se posicionó como un medicamento de base para el tratamiento del mal de Parkinson, con poca eficacia; sin embargo, se ha reforzado su indicación contra los virus de la influenza tipo A y B, tanto como tratamiento cuanto profiláctico estacional y nosocomial y en contactos familiares.

El dextrazoxano, análogo del EDTA (ácido etilendiaminotetracético) originalmente indicado para prevenir la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas (daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina) en pacientes bajo tratamiento antineoplásico, las que generan sobrecarga oxidativa de radicales libres hierro-dependientes, porque (el ion Fe se liga a tres moléculas de antraciclinas y forma un complejo oxidante poderoso que genera radicales superóxido libres, de acuerdo con la reacción de Fenton), actúan sobre el músculo cardíaco relativamente desprotegido. El dextrazoxano administrado por vía IV y su metabolito activo son capaces de quelar iones metálicos como el Fe, e impedir la formación de radicales libres y con ello la cardiotoxicidad. Además, recientemente ha sido postulado como neuroprotector, en un modelo experimental de infarto cerebral por ligadura de una o ambas arterias carótidas (tesis de J. Santiago Mejía).

Es posible que en el futuro podamos observar nuevas indicaciones para medicamentos que, gracias a la farmacovigilancia, han sido retirados del mercado internacional o nacional, o que por lo menos ha debido de modificarse su información para prescribir, que solicita la Secretaría de Salud en nuestro país.

Referencias

1. Meyers FH, Jawetz E, Goldfien A. Farmacología Clínica. 4ª Ed. Manual Moderno Ed. México, 1980.
2. Goth A. Farmacología Médica. 9ª Ed. Mosby Co. Eds.España, 1979.
3. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB et al. Goodman & Gilman. The pharmacological basis of therapeutics. 10th Ed. Mc. Graw-Hill Interamericana, New York, 2001.
4. Luna AB. Capítulo 50 antileproso. En: Farmacología Clínica. Eds. Uriarte Bonilla y Flores Caso ST. Ed. Trillas. México, 2003.
5. Mendoza PN, Figueroa-Hernández JL, de León JA. Perspectivas del uso clínico de la aspirina. Revista Facultad de Medicina UNAM 2004; 47(5): 211-212.
6. McCombs J. Treatment of preeclampsia and eclampsia. Clinical Pharmacy 1992; 11(3): 236-245.
7. Bernheim J. Hypertension in pregnancy. Nephron 1997; 76(3): 254-263.

8. Sungai FC, Malata A, Masanhika R. Preeclampsia/eclampsia: a literature review. *Central African Journal of Medicine* 1998; 44(10): 261-3.
9. Niittyvuopio R, Juvonen E, Kaaja R, Oksanen K, Hallman H, Timonen T, Ruutu T. Pregnancy in essential thrombocythaemia: experience with 40 pregnancies. *European Journal of Haematology*. 2004; 73(6): 431-6.
10. Diccionario terminológico de ciencias médicas. 12 Ed. Salvat México, 1987.
11. Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Philip, AG, Vohr B, Allan W, Duncan CC et al. Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial. *Pediatrics* 1994; 93: 543-550.
12. Mejía JS. Tesis: efecto neuroprotector de los antioxidantes en un modelo de izquemia cerebral aguda. Julio 2005.
13. Barranco VP. Inhibition of lysosomal enzymes by dapsone. *Arch Dermatol* 1974; 110: 563.
14. Maloff BL. Dapsone inhibits LTB4 binding and bioresponse at the cellular and physiologic levels. *Eur J Pharmacol* 1998; 158: 85.
15. Jiménez-Orozco A, Molina-Guarneros JA, Mendoza-Patiño N, León-Cedeño F, Flores-Pérez B, Santos-Santos E, Mandoki JJ. Cytostatic activity of coumarin metabolites and derivatives in the B16-F10 murine melanoma cell line. *Melanoma Research* 1999; 9: 243-247.
16. Stoof JC, Booij J, Drukarch B. Amantadine as N-methyl-D-aspartic acid Receptor antagonist: New possibilities for therapeutic applications? *Clin Neurolog Neurosurg* 1992; 94(Suppl.): S4-S6.
17. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/print/druginfo/uspdi/203662.html>
18. PLM, Diccionario de especialidades farmacéuticas. Dextrazoxano: Información para prescribir amplia, por Laboratorio ASO-FARMA de México, SA de CV, 2006.