

En esta sección, y en los sucesivos números de AFT, incluiremos cinco casos clínicos con énfasis en los fármacos y sus pautas terapéuticas. Cada caso se seguirá de algunas preguntas con sus correspondientes respuestas razonadas. Pueden utilizarse libremente con fines docentes, mencionando la fuente. Estos casos se han tomado de la sección “Problemas de Farmacoterapia” de la web de la Fundación Teófilo Hernando, y han sido redactados por Antonio G. García, de la Fundación Teófilo Hernando y la Universidad Autónoma de Madrid.

Antonio García García

Fundación Teófilo Hernando y la Universidad Autónoma de Madrid.



11-EL ELIXIR DE SULFANILAMIDA

Enero de 2020

El 22 de octubre de 1937, el doctor A.S. Calhoun, un médico que ejercía en Covington County, EEUU, escribió la siguiente carta:

<<Cualquier médico que haya practicado la medicina durante un cuarto de siglo, está familiarizado con la muerte. Pero haber causado la muerte debido a la inocente prescripción de un medicamento, a seis de mis pacientes, uno de ellos mi mejor amigo, me ha ocasionado días y noches de agonía mental y espiritual; nunca pensé que un ser humano podría sobrevivir a dicha situación. He vivido horas en la que deseaba morir para que esa agonía desapareciera>>

La medicina que mató a los pacientes del doctor Calhoun fue el elixir de sulfanilamida. La tal medicina ocasionó más de 100 muertes en 15 estados de los EEUU, entre septiembre y octubre de 1937. Este dramático acontecimiento reforzó la autoridad del organismo regulador de los medicamentos y alimentos en los EEUU (Food and Drug Administration, FDA), con el apoyo de una ley del Congreso, llamada Food, Drug and Cosmetic Act, aprobada en 1938.

Antes de que se fabricara el elixir, ya se disponía de comprimidos y polvo de sulfanilamida, preparados que demostraban una extraordinaria eficacia y seguridad para la curación de infecciones estreptocócicas. En junio

de 1937 un comercial de la empresa Massengill Co, ubicada en Bristol, Tennessee informó a su compañía que en los estados del sur había demanda de una formulación líquida de sulfanilamida para administrarla a bebés y niños pequeños. El director del departamento de química y farmacia, Harold Cole Watkins observó experimentalmente que la sulfanilamida se disolvía bien en dietilenglicol. El laboratorio de control examinó la solución que resultó poseer un aspecto y fragancia satisfactoria, con saber a frambuesas. Inmediatamente, la compañía envió 633 pedidos a todo el país. Por entonces, las leyes sobre el control de alimentos y medicamentos no exigían pruebas de toxicidad. Por tanto, Watkins no se dio cuenta de que el solvente utilizado, dietilenglicol, era un anticongelante altamente tóxico cuya ingestión podía producir la muerte.

Los primeros envíos del elixir se efectuaron a principios de septiembre y tan solo un mes más tarde, la Asociación Médica Americana (en inglés, AMA) tuvo conocimiento de que un preparado de sulfanilamida poco conocido estaba produciendo la muerte de los pacientes que lo ingerían. El análisis del elixir identificó al dietilenglicol como causante de los fallecimientos. Cuando la FDA fue informada del problema por AMA, movilizó a sus 239 inspectores y químicos, para visitar las farmacias y médicos de los estados a los que se habían enviado el elixir, con el fin de recuperarlo. Por su parte, la empresa envió más de 1000 telegramas a sus comerciales, médicos y farmacias exigiendo imperativamente que se recogieran todos los envases del elixir dispensados. El producto puede ser un riesgo para la vida, decían

los telegramas. Las emisoras de radio y los periódicos también anunciaron insistentemente el riesgo de tomar la medicación. Tras este amplio despliegue de medios, la empresa recuperó la mayor parte del elixir distribuido; pero la pequeña parte que se había prescrito y dispensado, ocasionó más de un centenar de muertes, algunas de niños con pocos días o semanas de edad. La indicación de sulfanilamida era correcta, faringitis. Estos niños de 7 a 21 días de edad sufrieron síntomas típicos de fracaso renal, con anuria, dolor abdominal intenso, náuseas, vómitos, estupor y convulsiones.

En 1937 ya había artículos científicos que demostraban el efecto letal del dietilenglicol. Por ello, un sencillo experimento en animales habría descubierto el efecto nefrotóxico del elixir de sulfanilamida, asociado a su solvente dietilenglicol. Sin embargo, no se revisó la literatura ni se hizo el experimento. Pero como en 1937 la ley no prohibía la venta de sustancias no estudiadas experimentalmente, incluso con gran potencial tóxico, amparándose en ella, Samuel Evans Massengill, el propietario de la compañía, hizo la siguiente declaración: <<Mis químicos y yo lamentamos profundamente los fatales resultados de la ingestión del elixir; sin embargo, considero que no hubo error en la fabricación y distribución del elixir de sulfanilamida. Lo hicimos para cubrir una demanda profesional legítima, sin que nadie pudiera predecir los resultados. No creo que hubiera una falta de responsabilidad por nuestra parte>>, concluía. El director químico doctor Watkins, no pareció compartir el contenido de las declaraciones de su jefe, pues se suicidó.

Dos años antes de la tragedia estadounidense, trabajando con colorantes, Gerhard Domagk sintetizó el prontosil rojo, un profármaco que administrado in vivo, liberaría la sulfanilamida, que resultó ser un potente inhibidor del crecimiento bacteriano. Este efecto pronto sería conocido mundialmente pues demostró su eficacia en el tratamiento de faringoamigdalitis y otras infecciones. Pronto se sintetizaron múltiples derivados y fue especialmente interesante la sinergia antibacteriana de la asociación trimetoprima-sulfametoxazol. Sin embargo, con los años, la emergencia de crecientes resistencias bacterianas y la aparición de más y más eficaces antibióticos, reducirían las indicaciones de las sulfamidas en infecciones contadas, por ejemplo, la infección respiratoria por nocardia o las quemaduras infectadas (sulfadiacina de plata por vía tópica)

1. Carol Ballentine, FDA Consumer Magazine, June 1981.
2. Rang and Dale. Farmacología. 7ª Ed, Elsevier España, 2012.

Preguntas de estudio
(V, verdadero; F, falso)

- 11.1. El elixir de sulfanilamida produjo la muerte de más de un centenar de personas. (V)
- 11.2. Ello debido al solvente dietilenglicol, y no a la sulfanilamida. (V)
- 11.3. El prontosil rojo que descubriera Gerhard Domagk poseía actividad antibacteriana in vitro. (F)
- 11.4. El prontosil rojo, administrado in vivo, se comporta como un profármaco que libera el compuesto antibacteriano activo, la sulfanilamida. (V)
- 11.5. Las bacterias rara vez desarrollan resistencias frente a las sulfamidas. (F)
- 11.6. La asociación trimetoprima-sulfametoxazol posee efectos antibacterianos sinérgicos. (V)

12- PARACETAMOL

Enero de 2020

El otro día me pidieron receta del seguro social para dispersarme paracetamol genérico. Lo curioso es que en la farmacia me dijeran que podían darme un paracetamol de marca sin receta; me llevé el Dolostop®, con un precio sustancialmente más caro que el genérico. Por lo visto, la ley prescriptora concede al genérico un riesgo mayor de reacciones adversas (que precisa receta de la seguridad social), en comparación con la marca, que contiene (al parecer) un paracetamol más seguro y que, por tanto, no precisa receta médica. Es un decir.

El paracetamol no pertenece al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), pues está desprovisto de esos efectos. Está considerado como un analgésico febrífugo, con un mecanismo de acción todavía incierto. Dice el Goodman que “el paracetamol (acetaminofeno en los EEUU) es un antiinflamatorio débil; es efectivo como antipirético y analgésico, a dosis que inhiben parcialmente las ciclooxigenasas 1 y 2 (COX1, COX2). Podría inhibir una COX3 identificada en cerebro; pero su mecanismo de acción no está claro.

En un simposio sobre dolor, el doctor B. Bannwartz (Universidad Víctor Segalén de Burdeos, Francia) declaró en Salamanca, cuando finalizada el siglo XX, que *<<tanto los estudios clínicos como la propia práctica diaria indican claramente que el paracetamol es un analgésico efectivo, si es administrado a las dosis adecuadas (1 g cada 6 horas)>>* (Noticias Médicas, Nº 3688, mayo 1998).

La afamada base de datos “Cochrane Library” hizo una concienzuda revisión de los estudios publicados hasta 2017, sobre la eficacia del paracetamol, comparado con placebo, en el tratamiento del dolor lumbar no específico. Los autores de la Cochrane consultaron 4.449 documentos y se quedaron con tres ensayos clínicos de buena factura, que incluyeron 1825 participantes. Ni en el dolor agudo ni en el crónico encontraron diferencias entre paracetamol y placebo en cuanto a calidad de vida, función, impresión global sobre la recuperación, sueño, efecto analgésico y efectos adversos. Algunos estudios recientes también sugieren que el paracetamol posee efectos dudosos en la artrosis.

Estos datos merecen una reflexión. Aunque se comentaran ampliamente en los masivos medios de comunicación, no creo que disminuyera el consumo de

los millones de comprimidos anuales de paracetamol en España; tal es el arraigo que las gentes tienen el efecto analgésico del paracetamol-placebo. Por otra parte, el paracetamol es barato. Cuarenta comprimidos de 1 g del genérico cuestan 2,50 euros; aunque, curiosamente, los 12 comprimidos de 1 g de paracetamol de marca que me dieron en la farmacia me costaron, creo recordar 3,50 euros, unas cuantas veces más. Cabe por último mencionar el paracetamol no es inocuo; a dosis altas, o combinado con alcohol, posee una notable hepatotoxicidad.

Preguntas de estudio

(V, verdadero; F, falso)

- 12.2. El paracetamol está indicado en dolores de leve a moderados. (V)
- 12.3. Sin embargo, algunos estudios recientes demuestran que su potencia analgésica no es mayor que el placebo, en el dolor lumbar agudo, pero no en el crónico. (F)
- 12.4. La dosis correcta de paracetamol es de 1 g cada 6 horas para un adulto. (V)
- 12.5. La sobredosis de paracetamol, o si se toma con alcohol, posee riesgo notable de hepatotoxicidad. (V)

13- HÁBITOS DE PRESCRIPCIÓN

Febrero de 2020

Existe muchas veces un considerable desfase entre la publicación de los resultados de los ensayos clínicos y su implementación en la práctica clínica. Ello se debe, quizás, a la lenta difusión del conocimiento, que lleva su tiempo, y también a la resistencia del médico a cambiar sus hábitos de prescripción.

En 1874, el cirujano de la Armada inglesa James Lindt, tuvo que cuidar de los marineros que padecían escorbuto. En un inteligente estudio llevado a cabo a bordo del Salisbury en altamar, dio seis “brebajes” distintos a seis pares de sus pacientes; solo los dos marineros que bebieron uno de ellos a base de zumo de naranja y limón, sanaron en menos de una semana. Sin embargo, la Armada tardó más de medio siglo en implementar el resultado de Lindt, un adelantado de la metodología del ensayo clínico, en el sentido de que los marineros debían tomar cítricos para prevenir el escorbuto.

No tardaron tanto los neurólogos de hoy en percibir como reales los datos de varios estudios que sugerían que las estatinas disminuían el riesgo de ictus. Pero llevó su tiempo. Así, un metaanálisis de varios estudios que incluyeron 165.793 pacientes demostraba el efecto profiláctico de las estatinas. Y quizás más nítidamente, el ensayo clínico SPARCL (acrónimo del inglés “Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels”), demostraría claramente dicho efecto (Amarencu y col., N Engl J Med 2006; 355:549-559).

La prescripción de estatinas en el paciente que recibe el alta hospitalaria tras superar un ictus, solo se hacía antaño sobre la base de niveles altos de colesterol, más de 130 mg/dL de LDL-C. Sin embargo, un estudio retrospectivo con la colaboración de médicos de atención primaria del Reino Unido, demostraría un llamativo incremento de la prescripción de estatinas, desde el 25% en 2000 al 75% en 2014. Ello se debe seguramente a la demostración de que el perfil farmacodinámico de las estatinas va más allá de su marcado efecto hipocolesterolemiantes; poseen también efectos antiateroscleróticos, antitrombóticos, antioxidantes y antiinflamatorios.

Hasta que las guías académicas recogen e interpretan los resultados de los ensayos clínicos, con las discrepancias inherentes a los expertos que las consensuan y redactan, pasan años y hasta décadas. A ello hay que añadir los intereses de instituciones

públicas (cuanto menos se prescriba, mejor para la economía de la salud) y las empresas farmacéuticas (cuanto más se prescriba, mejor para la economía de la empresa, y la ulterior investigación).

Ahora parece haberse llegado a un consenso reflejado en una contundente hipótesis: cuanto más bajo sea el colesterol LDC-C (menos de 70 mg/dL), menor riesgo de accidente isquémico-cerebral. Esto añade un elemento adicional en el cumplimiento de la norma dictada por la guía académica: hay que prescribir estatinas potentes y eficaces, capaces de reducir hasta un 50% el LDC-C, entre otras, la atorvastatina de 80 mg (la más prescrita), simvastatina o pravastatina. Aun así, muchos pacientes que han sufrido un ictus continúan infratratados. Un ejemplo más de la resistencia del médico a cambiar sus hábitos de prescripción.

Preguntas de estudio

(V, verdadero; F, falso)

- 13.1. El 100% de los pacientes que han sufrido un ictus, toman una estatina de alta potencia a dosis altas. (F)
- 13.2. En la profilaxis secundaria del ictus, la estatina más prescrita es la pravastatina (F).
- 13.3. El estudio “SPARCL” llegó a la conclusión de que la terapia intensiva hipocolesterolemiantes era la más indicada. (V)
- 13.4. Los hábitos de prescripción del médico cambian con gran facilidad. (F)
- 13.5. La traslación de los resultados de los ensayos clínicos a la práctica clínica suele hacerse en pocas semanas. (F)

14 - MIGRAÑA

Marzo de 2020

El científico ruso Rashid Giniatullin, que trabaja en la Universidad del Este de Finlandia, impartió el otro día un “Seminario Teófilo Hernando” sobre su trabajo en migraña. Lo habían invitado los científicos del IFTH Antonio Cuadrado y Manuela García López. Fue una charla amena y original, con espectaculares microfotografías de lo que él llamaba el sistema trigéminovascular.

Si lo entendí bien, la secuencia de eventos que da origen al dolor pulsátil hemicraneal en la clásica migraña con aura es más o menos así: (1) a su paso por los vasos del área de la arteria temporal, la sangre produce una onda de expansión de la pared vascular, provocando un estrés de cizallamiento, (2) que da lugar al estímulo del mastocito próximo, (3) que libera serotonina, (4) que estimula receptores 5-HT₃ en las terminaciones nerviosas trigeminales, (5) que da origen al dolor. Estas señales se transmiten a la corteza cerebral vía locus cereleus y tálamo.

Bueno, en realidad el cuadro patogénico que presentó Rashid era mucho más complicado pues incluyó después otros varios receptores que contribuían a la señal dolorosa, concretamente los vaniloides TRPV1 (sensible al calor y la capsaicina), el TRPM8 (sensible al frío) o el purinérgico P2X₃ cuyo agonista natural es el ATP. Además, Rashid comentó que el neuropéptido CGRP era para él el protagonista número 1 en la patogénesis de la migraña.

Lo curioso es que el sumatriptán, un antagonista de receptores 5-HT_{1D} para a serotonina, sea un fármaco protagonista en el tratamiento de la crisis aguda de migraña. Como lo son sus análogos estructurales naratriptán, rizatriptán, zolmitriptán o frovatriptán. Y digo que es curioso porque los receptores de serotonina 5-HT₃ antes citados, ubicados en el trigémino, se supone que median la señal dolorosa, de acuerdo con Rashid; por ello, un antagonista de estos receptores, por ejemplo el ondasetrón, podría estar indicado en la migraña, cosa que dudo. La farmacología de los receptores de serotonina (una quincena) es, ciertamente, endiabladamente compleja.

Preguntas de estudio

(V, verdadero; F, falso)

- 14.1. La fisiopatología de la migraña entraña la liberación de 5-hidroxi-triptamina (serotonina) del mastocito. (V)
- 14.2. Actuando sobre receptores 5-HT₃ la serotonina estimula las terminaciones del nervio trigésimo, origen de la señal dolorosa. (V)
- 14.3. Sin embargo, la migraña también tiene otros componentes vasculares patogénicos. (V)
- 14.4. Los antagonistas de los receptores 5-HT₃ tipo ondansetrón están indicados en el tratamiento del episodio agudo de migraña. (F)
- 14.5. El sumatriptán y sus análogos naratriptán y zolmitriptán son agonistas 5-HT_{1D} y por ello, están indicados en el tratamiento agudo de la migraña. (V)

15- LA PÍLORA

Marzo de 2020

Leo en la revista “Mujer hoy” que el 70% de las mujeres británicas y estadounidenses menores de 36 años rechazan tomar la píldora contraceptiva. En España, el uso de la píldora entre las mujeres de 20-24 años alcanza el 36,2% y un 28,5% entre las de 25-29 años (encuesta de la Sociedad Española de Contracepción, citada sin referencia por Silvia López, que firma el artículo de “Mujer hoy”, del 1 de junio de 2019. La autora abunda luego en los efectos adversos, dolor de cabeza, aumento de peso, disminución del deseo sexual y depresión. Luego hace énfasis en el mayor riesgo cardiovascular asociado a tromboembolismo, riesgo que se acentúa en mujeres fumadoras que además toman la píldora (5 casos por 100.000 mujeres) y habla incluso de muertes de mujeres jóvenes asociadas al uso de contraceptivos. Hasta aquí, lo que dice Silvia, con la colaboración de dos ginecólogas a las que ha consultado.

En el clásico texto Goodman y Gilman, “Las bases farmacológicas de la terapéutica”, 13ª edición de 2018, se dice que los contraceptivos más utilizados se basan en la combinación de un estrógeno (generalmente el etinilestradiol) y un progestáno (derivado de 19-nortestosterona). Los múltiples preparados disponibles contienen entre 30 y 35 microgramos de estrógeno por comprimido; hay píldoras más modernas con dosis más bajas de estrógeno. La dosis de progestágeno es más variable. Existen parches transdérmicos para su aplicación secuencial una vez a la semana. Estos y otros preparados hormonales (dispositivos intrauterinos, contraceptivos orales bifásicos y trifásicos, inyecciones, implantes subdérmicos, anillos vaginales), poseen en conjunto una eficacia contraceptiva de más del 99%, incluso del 99,9%, según algunos estudios.

En cuanto a los efectos adversos de los contraceptivos orales se han publicado ríos de tinta. Muchos de ellos se observaron con los preparados iniciales; los modernos preparados con dosis bajas poseen mínimos riesgos y, de hecho, ofrecen algunos efectos beneficiosos (Burkman y col. 2004, Am J Obstet Gynecol 190 (suppl 4): S5-S22). Así, en mujeres no fumadoras y sin otros factores de riesgo tipo diabetes o hipertensión, no hay un incremento significativo del riesgo de infarto de miocardio o ictus. Existe un 28% en el riesgo relativo de tromboembolismo, con una matización; en términos absolutos el aumento es mínimo ya que la incidencia de este evento en mujeres sin otro tipo de riesgos es baja, aproximadamente la mitad del riesgo de tromboembolismo inherente al embarazo. En presencia de otros factores predisponentes y exfumadoras, el riesgo se incrementa significativamente (Castello, WP. Am J Obstet Gynecol 1999, 180: 3495-3565).

Los clásicos contraceptivos orales se asociaron a un 4-5% de hipertensión en mujeres normotensas y a un 10-15% de aumento de la presión arterial en mujeres que ya eran hipertensas. Estas cifras son insignificantes en el caso de los contraceptos modernos de bajas dosis. Tampoco estos últimos preparados se han asociado a elevaciones del colesterol sérico ni afectan el perfil de lipoproteínas circulantes; sin embargo, sí que se han asociado a un ligero aumento de los triglicéridos.

La asociación de los contraceptivos con el cáncer ha sido objeto de debate desde que se introdujeran en la clínica en los años de 1960 (Burkman y col., 2004; Westhoff Cl. Contraception 1999, 59 (suppl): 25S-28S). La preocupación mayor se relaciona con el cáncer de mama. Sin embargo, debe tenerse en cuenta

que la incidencia de este cáncer en mujeres en edad fértil es muy baja; y también que el incremento del riesgo relativo es muy bajo, del 1,1 a 1,2, dependiendo de otras variables. Este bajo incremento no se afecta sustancialmente por la duración del uso, la dosis o tipo de componentes de la píldora, o la edad del primer uso. Y lo que es más significativo, a los 10 años de dejar de tomar los contraceptivos orales, la incidencia de cáncer de mama es similar entre las mujeres usuarias y las que nunca lo tomaron (Westhoff, 1999). Por otra parte, los contraceptivos orales reducen un 50% la incidencia de cáncer de endometrio; también reducen la de cáncer de ovario y la de cáncer de colon (Fernández y col. Br. J Cancer 2001, 84: 722-727).

Finalmente, los contraceptivos orales se han asociado también a intolerancia a la glucosa. Sin embargo, con los preparados de bajas dosis no se han observado alteraciones metabólicas o incluso, mejoran la sensibilidad a la insulina.

Ahora ya tienen dos opiniones sobre el uso de contraceptivos orales, la de “Mujer hoy” y la del Goodman y Gilman, la llamada familiarmente biblia farmacológica. Quédense con la que más les guste.

Preguntas de estudio

(V, verdadero; F, falso)

- 15.1. La píldora contraceptiva contiene usualmente un estrógeno y un progestágeno. (V)
- 15.2. El contenido hormonal de la píldora era menor en las etapas iniciales de su utilización. (F)
- 15.3. Las dosis de derivados hormonales de las píldoras más recientes son menores que las de las píldoras clásicas. (V)
- 15.4. Los efectos adversos de píldoras modernas han disminuido con respecto a los clásicos.
- 15.5. El riesgo cardiovascular asociado a la píldora en personas no fumadoras y sin otro tipo de riesgos, es ínfimo.
- 15.6. Con respecto al cáncer de mama asociado al uso de píldoras con dosis bajas de hormonas, el riesgo relativo puede considerarse como mínimo o inexistente. (V)