

## Revisión histórica

# El Efecto de Rebote de las Drogas: Un Riesgo Fatal para el Tratamiento Convencional y una Base Farmacológica para el Tratamiento Homeopático

\*Prof. Dr. Marcus Zulian Teixeira

## Resumen

### PALABRAS CLAVE:

Homeopatía, Ley de similitud, Acción farmacodinámica de los medicamentos homeopáticos, Efecto secundario, Efecto de rebote; Reacción paradójica, Enfermedad iatrogénica.

El modelo homeopático considera la acción secundaria o la reacción vital del organismo como un método terapéutico y, por lo tanto prescribe tratamientos por el principio de similitud; éste consiste en administrar a los individuos enfermos sustancias que han causado síntomas similares en individuos sanos. La reacción vital homeopática o paradójica de un organismo puede ser explicada científicamente en base al efecto de rebote de los medicamentos modernos, el cual puede causar eventos iatrogénicos fatales posteriores a la suspensión de un tratamiento antipático (un término utilizado en medicina alternativa para el tratamiento paliativo, también conocido como enantiopático).

Aunque el efecto de rebote ha sido estudiado por la farmacología moderna, este ha sido poco difundido y discutido entre los profesionales de la salud, quienes en muchas ocasiones han sido privados de información crucial necesaria para el manejo seguro de los medicamentos actuales. En este artículo se presenta una revisión actual sobre el efecto de rebote de los medicamentos modernos que fundamentan el principio homeopático de curación y alerta a los médicos sobre este tipo de efecto adverso que usualmente no se notifica.

El efecto de rebote de los medicamentos modernos paliativos fue señalado por Hahnemann hace más de dos siglos, mencionando que éste puede causar efectos adversos fatales, los cuales pueden ser evidenciados como en el caso del ácido acetilsalicílico, los agentes antiinflamatorios, antidepresivos, broncodilatadores, las estatinas, los inhibidores de la bomba de protones, etc. Aunque el efecto de rebote solamente se presenta en una pequeña fracción de individuos (susceptibles) y puede ser evitado mediante una disminución gradual de los medicamentos antipáticos, este ha demostrado una importancia epidemiológica significativa como resultado del uso masivo de tales drogas paliativas y la falta de conocimiento a este respecto.

\* Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo (FMUSP), São Paulo, Brasil.

Artículo publicado originalmente en el volumen 11, No. 39 (2012), de *International Journal of High Dilution Research*. Se publica en **La Homeopatía de México** con la autorización expresa del autor.

Traducción del inglés al español: Dra. Isis Infante Regalado y Dr. Gustavo Aguilar Velázquez.

**Recibido:** octubre, 2012. **Aceptado:** octubre, 2012.

## Abstract

### KEYWORDS:

Homeopathy, Law of similarity, Pharmacodynamic action of homeopathic medicines, Side effects, Rebound; Paradoxical reaction, Iatrogenic disease

*The homeopathic model considers the secondary action or the organism vital reaction of the body as a therapeutic method and therefore prescribes treatments by the principle of similarity, which consists to administer to the sick person substances that have caused similar symptoms in healthy individuals. The vital homeostatic or paradoxical reaction of an organism may be explained scientifically based on the rebound effect of modern drugs, which can cause fatal iatrogenic events after discontinuation of the antipathic treatment (a term used in alternative medicine for palliative, also known as enantiopathic).*

*Although the rebound effect has been studied by modern pharmacology, this was not widely known and discussed among health professionals, who have often been deprived of crucial information necessary for the safe handling of current medications. This article presents a current review on the rebound effect of modern medicines as a fundament of homeopathic healing, and alert doctors about these side effects usually are not notified.*

*The rebound effect of modern palliative drugs, which was pointed out by Hahnemann more than two centuries ago, might cause fatal adverse events, which might be illustrated with the examples of acetylsalicylic acid, anti-inflammatory agents, bronchodilators, antidepressants, statins, proton-pump inhibitors, etc. Although the rebound effect is expressed by a small fraction of (susceptible) individuals and might be avoided by gradual tapering of antipathic drugs, it exhibits epidemiologic importance as a function of the massive use of such palliative drugs and lack of knowledge in its regard.*

## Introducción

El método homeopático para el tratamiento de las enfermedades está basado en cuatro pilares: el principio de la cura por lo semejante, la experimentación de sustancias medicinales en individuos sanos, el uso de medicinas diluidas y sucucionadas (dinamizada) secuencialmente, y la prescripción de medicinas individualizadas. Aunque se le ha atribuido gran importancia a las “medicinas dinamizadas” (diluciones ultra-altas), las cuales fueron introducidas posteriormente para minimizar la agravación de los síntomas, los dos primeros pilares son propiamente los que fundan el modelo epistemológico homeopático, permaneciendo la individualización del medicamento como la condición esencial para despertar la respuesta terapéutica.

Después de haber probado en él mismo la *Cinchona officinalis*, Samuel Hahnemann trató de confirmar la Ley de los semejantes o de la similitud a través del método científico de la “analogía” y la “enumeración”,

así como del estudio de reportes clínicos llevados a cabo previamente por otros médicos. En estos reportes fue capaz de encontrar innumerables referencias que eventualmente lo llevaron a elevar al principio de similitud a nivel de una “ley natural” que soportaba su uso en la lógica inductiva: para que una sustancia cure los síntomas en un individuo enfermo, debe de causar síntomas similares en individuos sanos.

Inaugurando la Homeopatía en 1796 con la publicación de su trabajo *Ensayo sobre un nuevo principio que determina el poder curativo de las drogas*<sup>1</sup>, Hahnemann describió la acción primaria de los medicamentos y la consecuente acción secundaria del organismo hacia ellos, sistematizando este efecto bifásico farmacológico en docenas de drogas paliativas utilizadas en aquel tiempo. Para ilustrar este aspecto es útil citar el ejemplo de *Agaricus muscarius*:

- **Acción primaria directa:** Aparece manía furiosa, como de borracho (combinada con determinación vengativa y audaz, disposición para hacer versos, profecías, etcétera), exaltación de la fuerza, tem-

blores y convulsiones; una acción directa de entre 12 y 16 horas.

• **Acción indirecta secundaria:** utilizada exitosamente en la epilepsia (causada por miedo), combinada con temblor, cura afecciones mentales y situaciones similares a las que causa.

En la introducción a la primera edición del *Organon de la Medicina*<sup>2</sup>, Hahnemann describió cientos de “ejemplos de curas homeopáticas involuntarias verificadas por los médicos de la vieja escuela”. Así, fue capaz de fundamentar sus observaciones iniciales en relación al principio de la similitud terapéutica en 247 referencias bibliográficas procedentes de diferentes autores.

Para continuar con el ejemplo de *Agaricus muscarius*:

“Los efectos dañinos que algunos autores (Georgi, entre otros) atribuyen al uso de la *Agaricus muscarius* por los habitantes de Kamtschatka, y que consisten en temblores, convulsiones y epilepsia, se convirtieron en un remedio sanador en las manos de C. G. Whistling, quien utilizó este hongo con éxito en los casos de convulsiones acompañadas de temblores. De igual forma, en los casos de J. C. Bernhardt, quien lo utilizó con éxito en varios tipos de epilepsia”.

En los párrafos 63 a 65 del citado *Organon*, Hahnemann sugirió una explicación fisiológica para esta “ley natural de curación”, la cual basó en el principio de similitud de la acción primaria del medicamento y la correspondiente opuesta secundaria a la reacción vital del organismo:

“Cada agente que actúa sobre la vitalidad, cada medicina desarregla más o menos la fuerza vital, y causa una cierta alteración en la salud del individuo por un periodo más corto o más largo. Esto es llamado la acción primaria. [...] A esta acción la fuerza vital se esmera para oponer su propia energía. Esta acción resistente es una propiedad, es un efecto, una acción automática de nuestro poder de auto conservación, que lleva el nombre de acción secundaria o contra-reacción” (*Organon*, parágrafo 63).

Hahnemann ejemplificó este mecanismo “universal” de acción de las medicinas (farmacodinamia “universal”), observada en los diferentes cambios de sensaciones y de funciones orgánicas (signos y síntomas), en los efectos bifásicos farmacológicos de los tratamientos paliativos (antipáticos o enantiopáticos) utilizados en ese tiempo:

“[...] Una mano sumergida en agua caliente está en un principio mucho más caliente que la otra mano que no ha sido tratada (acción primaria), pero cuando se retira del agua caliente y ha sido secada, en un corto tiempo se tornará fría, mucho más fría que la otra, (acción secundaria). Una persona que se calienta por el ejercicio violento (acción primaria), posteriormente es afectada por escalofrío y estremecimiento (acción secundaria). Para quien se calentó el día de ayer tomando mucho vino (acción primaria), el día de hoy en cada respiración siente mucho frío (contra-reac-

ción del organismo, o acción secundaria).

“Un brazo que se ha mantenido mucho tiempo en agua fría estará inicialmente más pálido y frío que el otro (acción primaria), pero posteriormente, fuera del agua fría y ya seco, se tornará no sólo más caliente que el otro, sino que se encontrará hiperémico e inflamado (acción secundaria; la reacción de la fuerza vital). La excitabilidad excesiva que aparece posterior al consumo de café concentrado (acción primaria), se convierte en pereza y somnolencia durante mucho tiempo después (reacción, acción secundaria), y esto no se retira totalmente si luego de un corto tiempo no se absorben nuevos suministros de café (paliativo).

“Después del estupor y el sueño profundo causado por el opio (acción primaria), la noche siguiente será imposible conciliar el sueño (reacción, acción secundaria). Después del estreñimiento producido por el opio (acción primaria), se produce la diarrea (acción secundaria), y después de una purga con medicamentos que irritan los intestinos, sobreviene estreñimiento que dura varios días (acción secundaria). Y en la forma como sucede siempre, después de la acción primaria de un medicamento que produce en grandes dosis un gran cambio en la salud de una persona sana, como se ha observado, luego se produce exactamente lo opuesto durante la acción secundaria por nuestra fuerza vital” (*Organon*, parágrafo 65).

El método homeopático emplea esta acción secundaria o vital del organismo con fines terapéuticos, a través de la administración de medicamentos a las personas enfermas que causan síntomas similares en individuos sanos (principio de semejantes) para despertar una reacción curativa del propio organismo contra la enfermedad.

Para enfatizar que dicha acción secundaria del organismo (opuesto en carácter a la acción primaria del medicamento) se observa “en todas y cada una de las instancias sin excepciones” con dosis ponderables o infinitesimales en individuos sanos y enfermos, Hahnemann planteó el principio de similitud con el nivel de una “ley natural” (*Organon*, párrafos 58, 61 y 110 al 112):

“En esas prescripciones anteriores, a menudo peligrosas de medicamentos ingeridos en dosis excesivamente grandes, notamos ciertos estados producidos, no al comienzo, sino hacia la terminación de estos tristes acontecimientos, y que eran de una naturaleza exactamente opuesta a los que aparecieron por primera vez. Estos síntomas, totalmente contrarios de la acción primaria (§ 63) o la acción apropiada de los medicamentos sobre la fuerza vital, es la reacción de ésta en el organismo, su acción secundaria (§ 62-67), de los cuales, sin embargo, se presentan en muy pocas ocasiones dentro de los experimentos con dosis moderadas en los pacientes sanos, y aún menos en las dosis bajas. En la acción curativa homeopática el organismo vivo reacciona sólo tanto como sea necesario para aumentar la salud de nuevo al estado normal saludable” (*Organon*, parágrafo 112).

Al mencionar a los “tristes resultados” del uso indiscriminado de medicamentos paliativos (*Organon*, párrafos 59 al 61), Hahnemann advierte sobre el riesgo que representa esta indeseable acción secundaria del organismo que puede producir “una enfermedad más grave o, con frecuencia, de peligro para la vida o incluso la muerte misma”. Por lo tanto, además de ne-

gar la eficacia del tratamiento convencional o paliativo (principio de los contrarios), Hahnemann valida el tratamiento homeopático (principio de semejantes) a través del silogismo aristotélico o el modus tollens de la lógica deductiva clásica (modo que afirma a través de la negación, “prueba indirecta” o “hipótesis nula” de bioestadística moderna):

“Si estos efectos negativos se producen tan naturalmente como el empleo antipático de los medicamentos, los médicos ordinarios imaginan que este medicamento puede superar la dificultad administrando, en cada una de las agravaciones renovadas, una dosis más fuerte del remedio, mediante el cual realizan una nueva supresión transitoria; y como es, pues, una gran necesidad dar siempre el aumento de las cantidades de los paliativos, produce otra enfermedad más grave que incluso con frecuencia pone en peligro la vida y trae la muerte, pero no la cura de una enfermedad o su considerable disminución de tiempo padecido” (*Organon*, parágrafo 60).

En los términos de la razón científica moderna y los conceptos fisio-farmacológicos, lo que Hahnemann denomina como acción primaria correspondería a los efectos terapéuticos, efectos adversos y secundarios de los fármacos convencionales. La acción secundaria o vital, a su vez, se corresponde con el efecto rebote o reacción paradójica del organismo, la cual se ha observado después de la interrupción de varias clases de fármacos que actúan contrariamente a los síntomas de enfermedades (medicamentos convencionales, paliativos, enantiopáticos o antipáticos), y que se ilustra en la **figura 1**.

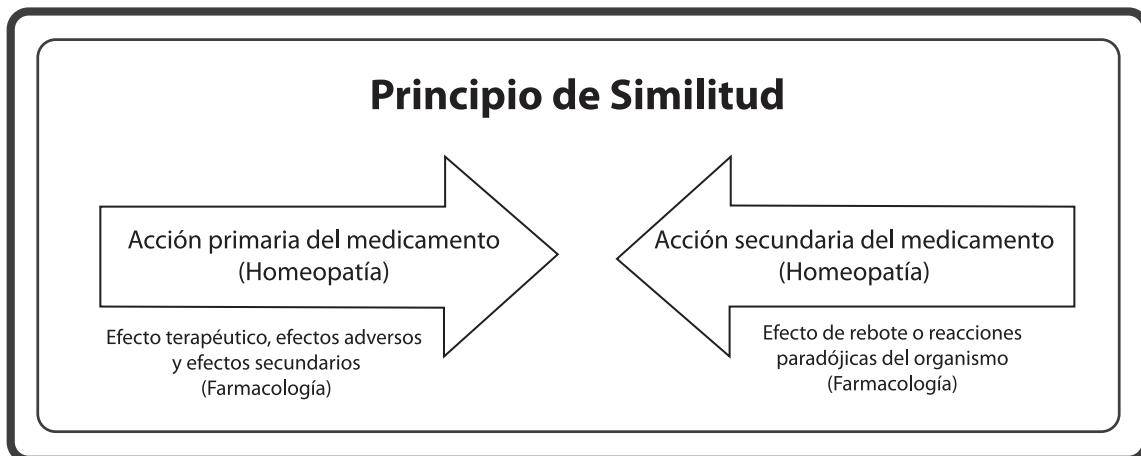
Siguiendo los pasos de Hahnemann, a partir de 1996 hemos estudiado el efecto de rebote de los medicamentos modernos, con la intención de fundamentar, dentro de las nociones de farmacología experimental clínica, el principio homeopático curativo (principio de semejantes, que señala que “lo semejante cura lo semejante”) <sup>3-10</sup>.

En un afán por llamar la atención de la comunidad médica sobre este tipo de eventos adversos que con frecuencia pasan inadvertidos, en esta revisión actualizada hemos documentado las características más importantes de los efectos de rebote que suceden cuando se interrumpen medicamentos convencionales, con el fin minimizar estos acontecimientos iatrogénicos que podrían ser fatales.

## Material y métodos

Con el objetivo de ampliar la comprensión del principio de semejantes de acuerdo con la farmacología moderna, revisamos la bibliografía encontrada en la base de datos PubMed utilizando como términos de búsqueda las siguientes palabras (originalmente en inglés): “rebote” (rebound), “retirada” (withdrawal), “ácido acetilsalicílico” (acetylsalicylic acid), “antiinflamatorio” (anti-inflammatory), “broncodilatador” (bronchodilator), “antidepresivo” (antidepressant), “estatinas” (statin) e “inhibidor de la bomba de protones” (proton pump inhibitor).

Añadiendo otras referencias a los trabajos inicialmente revisados, se seleccionaron los artículos más relevantes para analizar la evidencia científica disponible en relación con los postulados homeopáticos. De esta forma, se obtuvieron las evidencias que soportaban el principio terapéutico de semejanza de Hahnemann, tomando en cuenta cientos de publicaciones en revistas científicas, las cuales incluyeron tanto a los textos clásicos como a las obras más recientes.



**Figura 1.** Mecanismo universal de la acción de los medicamentos: la acción principal del fármaco seguida de la acción secundaria del organismo (principio de similitud).



## Efecto de rebote en la farmacología moderna

Un evento adverso (EA) o una reacción hacia una droga (AR) es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>11</sup> como “una respuesta a un medicamento que es nociva y no intencionada, que se presenta a dosis normalmente aplicadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica”.

A pesar de que el efecto de rebote es un evento adverso que podría tener graves consecuencias, ha sido poco divulgado y discutido por los profesionales de la salud, de tal forma que éstos han sido privados de un conocimiento importante y necesario para el manejo de los medicamentos modernos.

Según el *Nuevo diccionario médico mundial de Webster*<sup>12</sup>, el término “rebote” se define como “la inversión de la respuesta al retiro de un estímulo”, mientras que por “efecto de rebote” se entiende “la producción de un aumento de los síntomas negativos cuando el efecto de un fármaco ha terminado o el paciente ya no responde al medicamento; si un medicamento produce un efecto de rebote, la condición para la cual se utiliza como tratamiento puede reaparecer de una manera más intensa que la que presentaba originalmente, cuando el fármaco se suspende o termina su eficacia”.

A este hecho se le conoce también como “reacción paradójica del organismo”, y una de las ironías de este fenómeno es que provoca en los pacientes una sensación muy similar a los efectos que tenían la esperanza de que desaparecieran con uso de medicamentos paliativos. De esta forma, derrumba el principal pilar de la terapia farmacológica moderna, es decir, el tratamiento basado en el principio de los contrarios.

En términos generales, el efecto de rebote es el resultado de los intentos del organismo para recuperar el equilibrio (homeostasis) después de que se administró un fármaco con el fin de neutralizar los síntomas de cierta enfermedad. Descrito en 1860 por Claude Bernard, profesor de la Sorbona, como “*fixité du milieu intérieur*” (estabilidad del medio interno), el término homeostasis fue acuñado en 1929 por el fisiólogo de Harvard Walter Bradford Cannon para nombrar la tendencia o capacidad de los seres vivos para mantener un ambiente interno constante a través del ajuste autónomo de sus procesos fisiológicos.

Tales procesos fisiológicos o mecanismos homeostáticos están presentes en todos los niveles de la organización biológica, desde la más simple de las células hasta a las funciones mentales y emocionales más complejas.

Aunque el mecanismo exacto no está claro, la principal hipótesis para explicar el efecto de rebote es que éste podría deberse a una mayor sensibilidad (tendencia a la sobre regulación) de los receptores del medicamento utilizado.

De acuerdo con las evidencias farmacológicas, los efectos de rebote se presentan con una mayor intensidad o frecuencia que los síntomas originales correspondientes que fueron suprimidos (lo cual permite distinguir una reacción paradójica de la reaparición natural de la enfermedad después de la suspensión del fármaco), apareciendo nuevamente a intervalos variables después de la interrupción de la droga y, por último, también en períodos de tiempo variables.

En una revisión bibliográfica hecha por Hodding y colaboradores<sup>13</sup>, se describieron los distintos conceptos, criterios de evaluación y evidencias científicas relacionados al síndrome de abstinencia de varios medicamentos modernos (anticoagulantes, anticonvulsivantes, antipsicóticos, barbitúricos, benzodiazepinas, cimetidina, clonidina, corticosteroides, los opiáceos, propranolol y antidepresivos tricíclicos, entre otros). Al igual que en otras revisiones<sup>14-16</sup>, los autores consideraron a los términos síntomas de retiro o síntomas de interrupción como sinónimos de síntomas de rebote.

Asimismo, distinguieron al rebote o síndrome de abstinencia de la evolución natural de la enfermedad y los definieron como “los síntomas resultantes de la interrupción del tratamiento farmacológico, teniendo que ser necesario distinguirlos de la reaparición de los síntomas de la enfermedad o de una ‘recuperación’ de la patología de base, lo cual puede surgir en ausencia de la acción farmacológica del medicamento”.

También coincidieron en que los síntomas de retiro son más severos que los iniciales, por lo que recomiendan la disminución gradual de la dosis cuando un tratamiento debe ser interrumpido.

Por definición<sup>13-16</sup>, los efectos de rebote más evidentes pueden ocurrir después de la interrupción de fármacos paliativos (enantiofármaco o antifármaco), o al disminuir o eliminarse las concentraciones del fármaco en suero y la desocupación parcial o total

consecuente de los receptores (ausencia del efecto biológico). Esta falta del efecto biológico del fármaco permite la manifestación de la reacción paradójica del organismo en el sentido de volver a la homeostasis inicial, alterada por el agente farmacológico mediante la producción de los síntomas con intensidades superiores a los síntomas iniciales suprimidos por los fármacos paliativos.

Otro aspecto del fenómeno que debe analizarse es su desarrollo en el tiempo, ya que podría ayudar a determinar la magnitud real del efecto de rebote, cuya duración, muchas veces, es más prolongada que el metabolismo del fármaco (vida media) o que la regulación de los cambios fisiológicos.

Al estudiar cuidadosamente el efecto de rebote o reacción paradójica del organismo, después de la interrupción o supresión parcial de las distintas clases de medicamentos modernos, hemos encontrado muchas descripciones acerca del aumento en la intensidad y/o frecuencia de los síntomas, en comparación con el estado de los pacientes al inicio del tratamiento, los cuales corresponden a la acción secundaria o reacción vital del organismo (modelo homeopático) para mantener su equilibrio interno después de que ha sido roto por la acción de los medicamentos paliativos.

Para señalar este fenómeno, podríamos analizar el caso de los fármacos clásicamente utilizados en el tratamiento del *angor pectoris* o angina de pecho (beta bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio, nitratos), los cuales inducen a estados benéficos durante su efecto primario (anti-angina de pecho), y podrían generar un incremento paradójico de la frecuencia e intensidad del dolor precordial después de que han sido interrumpidos o cuando se hace un uso irregular de las dosis, sin respuesta a medio terapéutico alguno.

Los fármacos utilizados para el control de la hipertensión arterial (agonistas alfa-2, beta-bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina IECA, inhibidores de la monoamino oxidasa, nitratos, nitroprusiato sódico, hidralazina) pueden inducir hipertensión arterial como reacción paradójica del organismo al estímulo inicial; fármacos antiarrítmicos (amiodarona, adenosina, beta-bloqueadores, bloqueadores del canal de calcio, disopiramida, flecainida, lidocaína, mexiletina, moricizina, procainamida, quinidina, digitales) pueden inducir una exacerbación de las arritmias ventriculares basales cuando se interrumpe el tratamiento.

Los fármacos hipolipemiantes para tratar la hiperlipidemia (clofibrato, colestipol, colestiramina, ácido nicotínico, fluvastatina, lovastatina, pravastatina), debido a su acción primaria, promoverán como efecto de rebote el incremento de los niveles lipídicos después de su interrupción. Fármacos antitrombóticos (argatroban, bezafibrato, heparina, salicilatos, warfarina, clopidogrel) utilizados en la profilaxis de la trombosis, debido a sus efectos primarios, pueden promover, como reacción paradójica del organismo, complicaciones trombóticas.

El uso de medicamentos psiquiátricos como ansiolíticos (barbitúricos, benzodiacepinas, carbamatos), sedantes hipnóticos (barbitúricos, benzodiazepinas, morfina, prometazina, zopiclona), estimulantes del sistema nervioso central (anfetaminas, cafeína, cocaína, mazindol, metilfenidato), antidepresivos (tricíclicos, inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) o antipsicóticos (clozapina, fenotiazinas, haloperidol, pimozida) podrían asociarse con una reacción paradójica del organismo en busca de mantener la homeostasis orgánica y, por lo tanto, inducir la aparición de los síntomas contrarios a los esperados a partir de su uso terapéutico primario. Por consiguiente, provocarían una agravación del estado clínico inicial.

Los fármacos con acción primaria antiinflamatoria (corticoides, ibuprofeno, indometacina, paracetamol, salicilatos) podrían dar lugar a reacciones paradójicas del organismo que aumentan la inflamación junto con la concentración sérica de sus mediadores. Los fármacos con acción primaria analgésica (cafeína, canales de calcio, betabloqueantes, clonidina, ergotamina, metisergida, opiáceos, salicilatos) pueden presentar hiperalgesia significativa como efecto de rebote.

Los diuréticos (furosemida, torasemida, triamtereno) usados enantiopáticamente para disminuir el volumen de plasma (edema, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva) pueden causar como efecto de rebote la retención de sodio y potasio, lo que aumenta el volumen de plasma basal.

Fármacos utilizados principalmente como anti-dispépticos (antiácidos, antagonistas H<sub>2</sub>, misoprostol, sucralfato, inhibidores de la bomba de protones) en el tratamiento de gastritis y úlceras gastroduodenales podrían promover después de la disminución primaria de la acidez un aumento de rebote de la misma y de la producción estomacal de ácido clorhídrico, causando finalmente la perforación y formación de úlceras gastroduodenales crónicas.

Los broncodilatadores (fármacos adrenérgicos, cromoglicato de sodio, epinefrina, ipatropio, nedocromil, formoterol, salmeterol) utilizados en el tratamiento del asma bronquial podrían empeorar la broncoconstricción como respuesta paradójica del organismo a la interrupción o interrupción parcial del tratamiento, y como éstos muchos otros<sup>3-10</sup>.

Además de la necesidad de un periodo de tiempo variable o punto de quiebre (tiempo de latencia que puede ir de unas horas hasta semanas) para que este fenómeno aparezca después de la interrupción del tratamiento, el efecto de rebote o reacción paradójica del organismo también permanece por un periodo de tiempo variable (horas a semanas) en función de las propiedades de los fármacos y sus características individuales.

La farmacología clínica y experimental ha demostrado<sup>5-10</sup> que algunas de las propiedades del efecto de rebote o reacción paradójica del organismo manifestadas por todas las clases de medicamentos son:

- I. Aparecen sólo en los individuos susceptibles (idiosincrasia) que presentan síntomas similares a los efectos primarios del medicamento.
- II. No dependen de la droga, de la repetición de las dosis ni del tipo de síntomas (enfermedad).
- III. Sucede posterior a la acción primaria del fármaco (suspensión), como una manifestación automática del organismo.
- IV. Induce un estado orgánico (síntomas) opuesto de una mayor intensidad y/o duración a los de la acción primaria del fármaco.
- V. La magnitud de su efecto es proporcional a la intensidad de la acción primaria del fármaco.

A pesar de la naturaleza idiosincrática del efecto de rebote, el cual se aprecia en una pequeña fracción de los individuos, evidencias científicas actuales apuntan a la aparición de los “eventos iatrogénicos graves y mortales” como parte de la reacción paradójica del organismo después de la interrupción de los diferentes tipos de medicamentos paliativos modernos

## Efecto de rebote de los fármacos antiplaquetarios<sup>5, 6</sup>.

Analicemos a fondo dos casos en este grupo de medicamentos.

### a) El ácido acetilsalicílico (ASA)

El ácido acetilsalicílico (ASA) es un medicamento antiinflamatorio no esteroide (AINES) que pertenece a la clase de los inhibidores no selectivos de la enzima ciclooxigenasa (COX), el cual cataliza la transformación del ácido araquidónico en prostaglandinas (COX-2) y tromboxanos (COX-1). Es ampliamente utilizado para prevenir eventos tromboembólicos, y en su efecto inicial es capaz de prevenir la formación de coágulos por la acción inhibitoria del ASA sobre la COX-1 (un mediador de la actividad plaquetaria en sangre que estimula la síntesis de tromboxano o TXA<sub>2</sub>) y la agregación plaquetaria.

Estudios experimentales<sup>17-24</sup> han demostrado que después de la interrupción de los fármacos utilizados en la profilaxis del tromboembolismo, el organismo podría reaccionar por medio de un efecto de rebote o de una reacción paradójica en la producción de COX-1, así como en la actividad de las plaquetas (TXA<sub>2</sub>) a niveles superiores a los iniciales, lo que aumenta la producción de coágulos y la probabilidad de accidentes cerebrovasculares: angina inestable (AI), infarto agudo de miocardio (IAM), accidente vascular cerebral (AVC) y otros, en individuos susceptibles.

En un estudio retrospectivo<sup>25</sup> se interrogó a un total de 1,236 pacientes hospitalizados por síndrome coronario agudo (SCA) para determinar si se había interrumpido la ingesta profiláctica de ASA. Los resultados señalaron que 51 de estos casos de SCA, es decir, el 4.1% de los eventos coronarios, así como el 13.3% de las recaídas, se produjeron en un periodo de un mes posterior a la interrupción de la aspirina.

Dentro de los pacientes que presentaron recaídas, la incidencia de SCA con elevación del segmento ST fue mayor en aquellos que habían interrumpido el ASA en comparación con 332 pacientes que no lo habían hecho (39% vs 18%, P= 0.001). La media de tiempo transcurrido entre la interrupción del ASA y el evento coronario agudo fue de 10 ± 1.9 días. Estos resultados apoyan la hipótesis de que la suspensión del ASA en pacientes con síndrome coronario puede representar un riesgo real para la aparición de un nuevo evento coronario.

Investigando la interrupción del tratamiento con ASA como factor de riesgo para el ictus isquémico (IS), Maulaz y colaboradores<sup>26</sup> llevaron a cabo un estudio de control de casos con 309 pacientes con IS o ataque isquémico transitorio (AIT), sometidos a tratamiento a largo plazo con ASA antes de su episodio, cotejándolo con otro grupo de 309 casos que no habían tenido episodios en los últimos seis meses; se comparó la frecuencia de la interrupción del tratamiento con ASA durante 4 semanas antes de un evento isquémico cerebral en los pacientes, y en los controles, 4 semanas antes de la entrevista.

La suspensión del tratamiento con ASA se asoció a un rango de posibilidad u oportunidad relativa (OR) de 3.4 para IS o TIA (OR 3.4, IC 95% 1.08-10.63,  $P < 0.005$ ). En otras palabras, en pacientes que interrumpieron el tratamiento se presentó un riesgo 3.4 veces mayor de padecer accidentes isquémicos. Estos resultados enfatizan la importancia de llevar a cabo adecuadamente la terapia con ASA e informar a los pacientes con compromiso de IS una estimación del riesgo asociado a la interrupción del tratamiento con ASA, especialmente a aquellos con enfermedad coronaria.

Se realizó una revisión sistemática y un meta-análisis<sup>27</sup> con 50,279 pacientes (seis estudios) en situación de riesgo de enfermedad arterial coronaria (CAD), acerca de los peligros de interrumpir, o no, el cumplimiento del tratamiento con ASA. Uno de los estudios (31,750 pacientes) se centró en el apego a la terapia con aspirina para la prevención secundaria de la enfermedad coronaria; los otros dos (2,594 pacientes) fueron sobre la interrupción aguda de la aspirina en CAD.

Dos estudios más (13,706 pacientes) se relacionaron con el apego a la terapia con ácido acetilsalicílico, antes o poco después de la cirugía de injerto para revascularización coronaria y, por último, uno que incluyó a 2,229 pacientes se basó en la suspensión de la aspirina en los pacientes sometidos a la colocación de un stent coronario liberador de fármaco.

En general, la falta de adherencia o la suspensión de la aspirina se asoció a un riesgo hasta tres veces mayor para la presentación de eventos cardíacos adversos mayores (OR= 3.14, IC 95% 1.75-5.61,  $P = 0.0001$ ). Este riesgo es mayor en pacientes con stents intracoronarios; así mismo, la interrupción del tratamiento antiplaquetario se asoció a un riesgo aún mayor de eventos adversos (OR= 89.78, IC 95%; 29.90 a 269.60).

Para evaluar el riesgo de un infarto de miocardio y muerte por una enfermedad coronaria después de

la interrupción de la dosis bajas de aspirina en pacientes que presentaban antecedentes de eventos cardiovasculares, se diseñó recientemente en el Reino Unido un estudio de control de casos con 39,513 personas, las cuales recibieron una prescripción inicial de ASA (75-300 mg/día) para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares.

Se les dio seguimiento a los individuos durante una media de 3.2 años para identificar casos de infarto al miocardio no fatal o muerte por enfermedad coronaria, dentro de los cuales se encontraron 876 infartos al miocardio no mortales.

Las personas que habían dejado de tomar ASA recientemente tuvieron un riesgo significativamente mayor a un infarto al miocardio no fatal o muerte por enfermedad coronaria combinados (RR 1.43, IC 95%, 1.12-1.84) o únicamente infarto al miocardio no fatal en comparación con los usuarios corrientes (RR 1.63, IC del 95%, 1.23 a 2.14).

No se encontró una asociación significativa entre la suspensión reciente de las dosis bajas de ASA y el riesgo de muerte por enfermedad coronaria (RR 1.07, IC del 95%, 0.67 a 1.69).

Durante un año, por cada 1,000 pacientes, hubo alrededor de cuatro casos más de infarto al miocardio no fatal entre los pacientes que suspendieron el tratamiento con ASA a dosis bajas (interruptores recientes), que con los pacientes que continuaron el tratamiento<sup>28, 29</sup>.

En el estudio sobre la frecuencia de accidentes cerebrovasculares que se producen después de la interrupción de los fármacos antiplaquetarios (APD), Sibon y colaboradores<sup>30</sup> encontraron que sólo el 4.49% de los accidentes cerebrovasculares están relacionados con la interrupción reciente de APD. Todos los casos se produjeron entre el sexto y décimo día después de la interrupción del tratamiento ( $P < 0.0001$ ).

De esta forma se ha venido confirmando a través de innumerables evidencias, como un fenómeno natural y universal, que todas las clases de fármacos antiplaquetarios (aspirina, heparina, warfarina, clopidogrel y otros) pueden inducir tromboembolismo de rebote tras su suspensión, pudiendo causar accidentes cardiovasculares<sup>31-37</sup>.

En vista de la conocida importancia del uso de la aspirina para prevenir el tromboembolismo, cuyos beneficios pueden superar a los riesgos, los médicos y los pacientes deben ser alertados sobre el peligro de



la suspensión abrupta del ASA con el fin de los minimizar acontecimientos iatrogénicos tromboembólicos graves en consecuencia del efecto de rebote<sup>38-40</sup>.

## b) Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Los mecanismos exactos por los cuales los AINES, incluyendo los inhibidores COX-2, aumentan el riesgo de un evento cardiovascular no son claros: han sido implicados factores como la reducción en la producción de prostaciclina en el endotelio vascular, la supresión de la síntesis de óxido nítrico, la disminución de la neo vascularización, la supresión de la actividad de la adrenomedulina y el aumento de la producción de radicales libres.

Es importante señalar que las plaquetas desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de estos eventos cardiovasculares, y todos estos mecanismos también afectan la actividad plaquetaria.

De manera similar al ASA, otros tipos de AINES no selectivos, como los inhibidores de la COX, aumentan el riesgo de IAM después de la interrupción del tratamiento. En un análisis de casos y controles realizado en el *British General Practice Research Database*<sup>43</sup>, con 8,688 casos y 33,923 controles, se estudió el riesgo de IAM durante el tratamiento con AINES (diclofenaco), tanto durante la exposición como después de la interrupción de la terapia con este fármaco, y se confirmó el resultado de los estudios experimentales en donde se observa que los AINES estimulan la agregación plaquetaria y la actividad de la trombina<sup>41, 42</sup>.

Los resultados mostraron que el riesgo de IAM fue superior en un índice de 1.52 (95% CI 1.33-1.74) en los sujetos que habían suspendido el AINE 29 días antes del evento, en comparación con los no usuarios del medicamento. Estos resultados sugieren que el riesgo de IAM se incrementa durante varias semanas después del cese de la terapia con AINES.

El retiro de ibuprofeno provoca una agregación plaquetaria de rebote con aumento de la formación de trombos y la frecuencia de los eventos cardiovasculares (IAM)<sup>44</sup>. El uso de AINES también parece estar relacionado de forma independiente con un mayor riesgo de eventos cerebrovasculares en pacientes con aterotrombosis estable<sup>45</sup>.

Para evaluar el riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de la COX-2, un estudio de tipo retrospectivo analizó la historia clínica de 1.4 millones de usuarios de medicamentos (1999-2001)<sup>46</sup>, y se

demonstró que 8,199 pacientes (0.58%) sufrieron un ataque al corazón durante el uso de rofecoxib. Antes de este estudio, otras investigaciones habían demostrado que el consumo repetido de rofecoxib a dosis altas (> 50 mg/día) podría elevar el riesgo de padecer graves problemas cardiovasculares, lo cual fue confirmado por otros estudios<sup>47-50</sup>.

Tratando de correlacionar el efecto de rebote en la actividad plaquetaria, y considerando que el tratamiento con ASA está asociado a una mortalidad reducida en los accidentes vasculares, Serebruan y colaboradores<sup>51</sup> se dieron a la tarea de determinar el efecto del uso y la suspensión de los AINES en la actividad plaquetaria.

Se compararon las características de las plaquetas de 34 voluntarios sanos que estuvieron recibiendo AINES o inhibidores selectivos de la COX-2 con 138 controles libres de fármaco, y se analizaron las plaquetas en 2 ocasiones a nivel basal y después de 14 días.

La actividad plaquetaria durante el tratamiento fue similar y sin diferencia en ambos grupos, aunque se presentó un aumento altamente significativo de la actividad plaquetaria después del retiro de los AINES no selectivos y de los inhibidores selectivos de la COX-2.

Los autores concluyeron que la suspensión de los medicamentos, más que la terapia continua con ellos, podría asociarse con una activación plaquetaria de rebote y, por ende, predispondría a un mayor riesgo de eventos vasculares. Experimentos *in vitro* también han demostrado que mecanismos trombogénicos como los previamente mencionados para otros AINES también ocurren con el rofecoxib<sup>52</sup>.

Confirmando esta hipótesis, estudios previos demostraron un riesgo particularmente alto de IAM para los nuevos usuarios del rofecoxib<sup>53, 54</sup>; estos eventos aparecieron poco después de la suspensión de las dosis bajas de la terapia con este fármaco, probablemente como una dinámica del efecto de rebote.

Un estudio de control de casos del mismo grupo, que utilizó los datos recogidos y se basó en la población anterior<sup>55</sup>, valoró la naturaleza temporal del riesgo de un primer IAM asociado con el uso de rofecoxib y celecoxib.

Los resultados permitieron observar que el riesgo de IAM fue mayor en los casos en los que rofecoxib se usó como primera opción durante algún tiempo.

po (RR 1.67, IC del 95%, 1.21 a 2.30), ya que se presentaron eventos dentro de una media de 9 días (6-13) después del inicio de la terapia con estos fármacos.

La duración del tratamiento no se pudo asociar a un riesgo mayor, y éste se mantuvo elevado durante los primeros 7 días después de que se suspendió el rofecoxib (RR 1.23, IC del 95%, 1.05 a 1.44), pero parecía volver al nivel inicial entre los días 8 y 30 después de la suspensión del fármaco (RR 0.82, IC del 95 %, CI 0.61 a 1.09), observándose así el fenómeno de rebote<sup>56</sup>.

Asimismo, se realizó una importante revisión sistemática en la que se analizaron 23 estudios observacionales sobre los efectos de los AINES (inhibidores tanto selectivos como no selectivos de la COX-2) en los eventos cardiovasculares (17 sobre control de casos y 6 estudios de cohorte) en una población de 1.6 millones de pacientes<sup>57</sup>.

En esta revisión fue evidente la presencia de un riesgo relacionado a la dosis de rofecoxib. El riesgo relativo (RR) de 1.33 (IC 95%, 1.00-1.79; 6 estudios) con 25 mg/día o menos, aumentó a 2.19 (IC del 95%, 1.64-2.91; 7 estudios) con más de 25 mg/día.

Entre los medicamentos antiguos no selectivos con mayores riesgos se encontraron: el diclofenaco, que apareció como el de mayor riesgo, ya que presentó un RR de 1.40 (IC del 95%, 1.16-1.70; 9 estudios); el meloxicam, con un RR de 1.25 (IC del 95%, 1.00-1.55; 3 estudios), y la indometacina, con un RR de 1.30 (IC del 95%, 1.07-1.60; 6 estudios). Estos datos indican que el riesgo es mayor al iniciar el tratamiento (los primeros 30 días) tras el primer evento cardiovascular.

En un estudio de 33,309 casos (138,949 controles) sobre el riesgo de presentar hospitalización por infarto de miocardio y el uso de los AINES<sup>58</sup>, las estimaciones del RR fueron las siguientes: para rofecoxib, 1.36 (95% CI, 1.18-1.58; 12 estudios); para diclofenaco, 1.40 (IC 95%, 1.19-1.65; 10 estudios); para meloxicam, 1.24 (IC del 95%, 1.06-1.45; 4 estudios), y para indometacina, 1.36 (IC del 95%, 1.15-1.61; 7 estudios).

En otro de meta-análisis, Kearney y colaboradores<sup>59</sup> estudiaron los efectos de los AINES selectivos y no selectivos en relación con el riesgo de eventos vasculares graves durante un período de al menos cuatro semanas de duración (145,373 participantes). Se revisaron los datos de 138 ensayos aleatorios y se estimó un RR para el rofecoxib de 1.42 (95%, CI 1.13 a 1.78), y para el diclofenaco de 1.63 (95%, CI 1.12-2.37).

Aumentando la validez y la causalidad del fenómeno de rebote, estudios recientes han demostrado resultados similares<sup>60-64</sup>. Análogamente al ASA, los médicos y los pacientes deben de ser alertados sobre el peligro que ocasiona la suspensión abrupta de los AINES, con el objeto de reducir eventos cardiovasculares mortales<sup>65-70</sup>.

---

## Efecto de rebote de los fármacos broncodilatadores<sup>5, 7</sup>

---

A lo largo de las últimas décadas, varios estudios de observación clínica y experimental han confirmado que se produce una “broncoconstricción de rebote” posterior a la interrupción parcial o total de los broncodilatadores, con una “agravación del asma” y un aumento en la “reactividad bronquial”<sup>71-82</sup>.

Debido a los informes sobre episodios graves de broncoespasmo y efectos paradójicos asociados al uso de los agonistas beta-2 de acción prolongada (LABA, por sus siglas en inglés), salmeterol, y las epidemias anteriores de muertes por asma en pacientes que toman otros beta agonistas de acción prolongada, la FDA (*Food and Drug Administration* o Administración de Medicamentos y Alimentos, de Estados Unidos) solicitó a los laboratorios GlaxoSmithKline un ensayo aleatorio (que inicio en 1996) para comparar el salmeterol con el placebo (*Salmeterol multicenter asthma trial research, SMART*).

Dicho estudio se suspendió prematuramente en septiembre de 2002, después de que un análisis preliminar sugirió un mayor riesgo de muerte por asma en los pacientes que habían utilizado el fármaco comparado con el grupo placebo.

Desde 2005, la FDA advirtió a través de uno de sus avisos de salud pública (*public health advisory*) sobre el peligro en la utilización de los LABA (salmeterol, formoterol), incluso cuando se administran combinados con esteroides como la fluticasona (“los LABA se han asociado a un mayor riesgo de exacerbaciones asmáticas graves, y en ocasiones hasta con la muerte relacionada con el asma”).

En un principio se le ordenó al laboratorio GlaxoSmithKline colocar en el envase del medicamento una alerta especial (*black box warning*), advir-

tiendo a los médicos que dicho fármaco podría tener efectos secundarios mortales<sup>83</sup>.

Después de una cantidad innumerable de protestas de la comunidad científica<sup>84</sup>, desde que GlaxoSmithKline presentó los datos parciales del SMART en la 69ª Asamblea Anual Internacional Científica del Colegio Estadounidense de Médicos Especialistas del Tórax o American College of Chest Physicians (CHEST 2003), en el que se argumentó que “el análisis preliminar no era concluyente”, los resultados del análisis general de 26,355 individuos aleatorizados fueron publicados en el 2006<sup>85</sup>.

Posteriormente a la revisión del análisis preliminar, se llevaron a cabo estudios exploratorios en cada evento que surgió dentro de las subpoblaciones, encontrándose un aumento significativo en los decesos vinculados a eventos respiratorios (RR 2.16, IC 95%; 1.06 a 4.41) al asma (RR 4.37, IC del 95%; 1.25 a 15.34) y en los eventos graves o fallecimientos (RR 1.71, IC 95%; 1.01-2.89) de quienes habían recibido salmeterol, en relación con quienes tomaron el placebo.

El desequilibrio ocurrió especialmente en las subpoblaciones afroamericanas (en comparación con sujetos de raza caucásica): se encontraron índices más elevados de muertes relacionadas con eventos del sistema respiratorio o situaciones potencialmente mortales (RR 4.10, IC 95%; 1.54-10.90) y la combinación de muertes relacionadas con el asma o potencialmente mortales (RR 4,92, IC 95%; 1,68 a 14,45) en los sujetos que recibieron salmeterol en relación con el placebo.

En 2006, Salpeter y colaboradores<sup>86</sup> publicaron un meta-análisis de 19 estudios controlados contra placebo que incluyó a 33,826 participantes con asma seguidos durante 16,848 años/paciente (la duración promedio del ensayo fue de 6 meses).

En números redondos, el 15% de los individuos eran afroamericanos. Los LABA utilizados en los estudios fueron salmeterol, formoterol, y eformoterol.

Durante los estudios se utilizaron corticosteroides inhalados concomitantes en aproximadamente el 53% de los participantes de ambos grupos. El propósito del trabajo fue evaluar los efectos de los LABA en las exacerbaciones del asma severa que requirieron hospitalización, ataques de asma potencialmente mortales, así como en muertes relacionadas con el asma.

Los análisis de los subgrupos se utilizaron para comparar los resultados para el salmeterol y el formoterol entre niños y adultos. La OR para la hospitalización fue de 2.6 (IC 95%, 1.6 a 4.3) para los beta-agonistas de acción prolongada en comparación con el placebo.

Los autores no incluyeron el SMART en este análisis debido a que los investigadores no habían proporcionado información sobre las hospitalizaciones debida al asma, más que en las exacerbaciones que ponían en peligro la vida. No obstante, cuando se incluyeron los datos del SMART en las exacerbaciones amenazantes para la vida, la OR fue de 2.1 (IC 95%, 1.5-3.0).

El riesgo de hospitalización fue mayor con el salmeterol (OR 1.7, IC 95% 1.1-2.7), formoterol (OR 3.2, IC 95%; 1.7-6.0), en los niños (OR 3.9, IC 95%; 1.7 a 8.8) y adultos (OR 2.0, IC 95%; 1.0 a 3.9). La OR para los ataques de asma potencialmente mortales atribuidas a LABA fue de 1.8 (IC 95%, 1.1-2.9), el cual no difirió significativamente entre los ensayos de salmeterol y el formoterol, o entre niños y adultos. La OR para las muertes relacionadas con asma se obtuvo de SMART (OR 3.5, IC 95%; 1.3-9.3, P= 0.013). En su conjunto, los riesgos para una exacerbación severa y muertes relacionadas con el asma aumentaron de 2 a 4 veces.

A pesar del conocido efecto protector de los corticosteroides inhalados, aquellos autores que evaluaron por separado los estudios en los cuales más del 75% de los participantes estaban recibiendo corticoides inhalados concomitantemente, encontraron que el riesgo de hospitalización se incrementó aún dos veces más (OR 2.1, IC 95%; 1.3-3.4), evidenciando así la importancia del efecto de rebote en la fisiología orgánica.

En relación con la explicación fisiológica del fenómeno de rebote, los autores han correlacionado el uso regular de los beta-agonistas (asociados o no con corticosteroides inhalados) con la aparición de una tolerancia a los efectos de los medicamentos y un empeoramiento en el control de la enfermedad<sup>87-92</sup>.

Los resultados de la tolerancia al mecanismo de retroalimentación negativa aparecen por medio del sistema beta-adrenérgico, lo cual es una respuesta adaptativa a la estimulación de los receptores.

De esta forma, se causa un desacoplamiento e internalización de los receptores, que se conoce como desensibilización, a lo que le sigue una dismi-

nución en la densidad de los receptores y una baja en la expresión genética de los mismos, es decir, una regulación negativa (down regulation)<sup>93</sup>.

Se ha demostrado que el uso regular de beta-agonistas aumenta la hiperreactividad bronquial a pesar de mantener cierto grado de broncodilatación.

Este efecto, junto con una reducción a la respuesta de los beta-agonistas de rescate subsecuente, hace difícil el control del asma sin que se presente alguna advertencia o aumento de los síntomas<sup>92, 94</sup>. Como se ha citado en los estudios anteriores<sup>71-82</sup>, la hiperreactividad bronquial es lo mismo que la hiperreactividad de rebote o la broncoconstricción de rebote<sup>95</sup>.

En un meta-análisis reciente que incluyó a 17 estudios controlados aleatorizados (ECA) y a un total de 7,032 participantes, se compararon la eficacia y el perfil de seguridad en niños y adultos con asma que incorporaron diariamente un LABA o un anti-leucotrieno (RTAL, por sus siglas en inglés), siempre y cuando fueran asintomáticos durante el tratamiento regular de corticosteroides inhalados (ICS).

Los resultados demostraron la presencia de más eventos adversos serios posteriores al uso de LABA que con los RTAL (RR 1.35, IC del 95%; 1.00 a 1.82), y que el riesgo de la suspensión del medicamento por cualquier razón en los adultos fue significativamente menor con los LABA e ICS que con los RTAL e ICS (RR 0.84, IC del 95%; 0.74 a 0.96)<sup>96</sup>.

En un estudio reciente de cohorte retrospectivo en el cual se estudió el riesgo de exacerbaciones asmáticas graves asociadas con LABA en 940,449 pacientes con asma, se demostró que el uso de LABA se asocia significativamente con las hospitalizaciones y las intubaciones, comparado con los beta-agonistas de corta acción<sup>97</sup>.

Otros estudios han confirmado una broncoconstricción severa de rebote después de la suspensión de los LABA, lo que ha requerido una evaluación de riesgo y una estrategia de atenuación del medicamento para facilitar el uso seguro de estos productos, que incluya una guía de medicación para los pacientes y un plan para la capacitación de los profesionales de la salud sobre el uso apropiado de estos fármacos<sup>98-101</sup>.

## Efecto de rebote de los medicamentos antidepresivos<sup>5, 8</sup>

Como en otros tipos de medicamentos paliativos o antiopáticos, los antidepresivos también presentan un efecto rebote de los síntomas depresivos después de la suspensión del tratamiento (cesar la medicación o alterar las dosis, incluyendo incluso el olvido de una sola dosis en constituciones susceptibles y/o medicamentos con una corta vida media), con cambios evidentes en los mediadores involucrados (sensibilización de receptores y de los niveles de ciertos neurotransmisores).

En una revisión realizada por Wolfe sobre este tema<sup>12</sup>, se plantea que al suspender la administración de los antidepresivos se puede generar una amplia variedad de reacciones, "las cuales se presentan desde algunos días hasta algunas semanas después de suspender la medicación, y luego persistir durante días o semanas".

Tanto los antidepresivos tricíclicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, por sus siglas en inglés) causan síndromes similares, principalmente caracterizados por alteraciones gastrointestinales o somáticas, trastornos del sueño, cambios de humor y desórdenes en el movimiento. El tratamiento para estos eventos implica reiniciar su administración y disminuirla con mayor lentitud.

Otra revisión, esta vez a cargo de Lader<sup>102</sup>, perfeccionó el entendimiento del síndrome de suspensión de los antidepresivos (fenómeno de rebote) con mayores datos y estudios: "Se ha postulado que el fenómeno puede estar asociado con los síntomas de rebote, como la reaparición de la depresión después de la interrupción abrupta.

Estos síntomas de la suspensión se asocian con la mayoría de las clases de antidepresivos, siempre que se detenga la medicación sin una apropiada reducción de la dosis y/o la frecuencia de la misma.

El fenómeno asociado a la suspensión de casi todos los antidepresivos, incluyendo los SSRI, son resultado no de una verdadera dependencia, sino de una reducción en los niveles de serotonina intra sináptica (5-HT) que se presenta posteriormente a una regulación a la baja del receptor".



Este síndrome se caracteriza por un punto de aparición de síntomas claramente definidos y cuantificables, los cuales se desarrollan al suspender o reducir un antidepresivo que ha sido tomado por más de algunas semanas<sup>103</sup>.

Típicamente, los pacientes describen síntomas transitorios que comienzan y hacen pico en una semana posterior a la interrupción del tratamiento, son leves en su severidad y siguen un patrón definido a lo largo del tiempo, que suele durar entre un día y tres semanas<sup>104</sup>.

A pesar de los datos publicados en la literatura, en donde se demuestra que la incidencia de los síntomas de rebote leves y autolimitados es generalmente menor a 5%<sup>104, 105</sup>, datos recientes indican que ocurren síndromes severos e incapacitantes después del retiro del fármaco hasta en el 5% de los pacientes, lo que exige una pronta modificación de la estrategia de manejo en estos individuos idiosincráticos<sup>106</sup>.

La literatura revela que la paroxetina está especialmente asociada a reacciones de interrupción (alrededor de 5%), más que los otros SSRI (fluoxetina, por ejemplo), con un deterioro de diversos aspectos de la salud y la función<sup>104, 107-110</sup>.

Esta diferencia se explica principalmente por la mayor vida media del principal metabolito de la fluoxetina, el cual disminuye paulatinamente<sup>111</sup>.

Así como en otras clases de fármacos las reacciones de rebote no son específicas de aquella condición particular (enfermedad) en que se utilizan, los síndromes de interrupción de los antidepresivos son similares tanto en la incidencia como en la naturaleza y la extensión a lo largo de la depresión, los trastornos de pánico, los trastornos de ansiedad generalizada, los trastornos de ansiedad social y los trastornos obsesivo-compulsivos. De la misma manera, la duración del tratamiento no influye en las reacciones de suspensión<sup>112</sup>.

En una revisión de los mecanismos neurobiológicos del síndrome de suspensión de los antidepresivos, Harvey y colaboradores<sup>113</sup> sugieren una perspectiva preliminar molecular y una hipótesis sobre las consecuencias neuronales de la interrupción de la medicación, y han descrito las evidencias que fundamentan la asociación entre el efecto de rebote del antidepresivo y la actividad del glutamato del cerebro, así como con la síntesis del óxido nítrico y del ácido gamma-amino butírico: "una interrupción inadecuada del tratamiento con los medicamentos y un

incumplimiento del mismo son la causa principal de la morbilidad a largo plazo durante el tratamiento de la depresión.

Cada vez hay más evidencia que fundamenta la asociación entre la enfermedad depresiva y las alteraciones en la actividad cerebral del glutamato, la síntesis del óxido nítrico y del ácido gamma-amino butírico.

Los modelos animales también confirman que la supresión de la actividad del receptor del glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) de la vía del óxido nítrico-cíclico guanosin monofosfato, así como el aumento de los niveles cerebrales del ácido gamma-amino butírico, pueden ser elementos clave en la acción antidepresiva.

Estudios de imagenología demuestran, en su mayor parte, la disminución del volumen del hipocampo en pacientes con depresión, lo cual se puede agravar después de episodios depresivos recurrentes.

Los modelos preclínicos relacionan esta patología potencialmente neurodegenerativa con una remodelación sináptica inducida por un estrés continuo, derivado de la liberación de glucocorticoides, glutamato y óxido nítrico. Estos cambios estructurales inducidos por estrés pueden ser revertidos por el tratamiento con medicamentos antidepresivos.

En pacientes con depresión, la suspensión del medicamento antidepresivo después de la administración crónica del mismo se asocia a una respuesta de estrés, así como con cambios funcionales y neuroquímicos.

Los datos preclínicos muestran, también, que la interrupción del antidepresivo provoca una respuesta conductual similar a la del estrés, la cual se asocia con el aumento de la densidad del receptor NMDA en el hipocampo, siendo ambas respuestas dependientes de la activación del receptor de NMDA".

Los síntomas que siguen a la interrupción de los antidepresivos incluyen mareos, náuseas, molestias gastrointestinales, cefalea, inestabilidad de la marcha, letargo, parestesia, ansiedad, irritabilidad, sueños vívidos y estado de ánimo disminuido, entre otros.

Mientras que la suspensión de los antidepresivos tricíclicos puede explicarse por un exceso de colinérgicos, muchos de estos síntomas sugieren

que existe un aumento de la excitabilidad de las neuronas serotoninérgicas.

De la misma manera en que los tratamientos crónicos con antidepresivos llevan a una desensibilización de los receptores de la serotonina post y pre-sináptica (5-HT<sub>1A</sub>), la interrupción brusca esta inhibición de la recaptación de la 5-HT disponible causará un déficit temporal de 5-HT (reguladas por receptores) intrasináptica, provocando un patrón neuroquímico y conductual causado por la pérdida del inhibidor de 5-HT<sub>1A</sub> mediada por el control sináptico y el aumento de la 5-HT circulante<sup>113-115</sup>.

En los síndromes severos e incapacitantes por suspensión (alrededor de 5% de los pacientes)<sup>102</sup>, observamos niveles de 5-HT sináptica francamente elevados, los cuales pueden ser perjudiciales para la integridad de la función neuronal, debido al aumento en la eficacia de la función del receptor NMDA glutamato cerebral.

Reiterando las premisas anteriormente mencionadas sobre el efecto de rebote, estos fenómenos severos se determinan por varios factores, tales como el perfil farmacológico del antidepresivo, el punto de quiebre y la duración del retiro del medicamento, la forma de la interrupción o el incumplimiento, y fenómenos como la constitución genética y los factores ambientales (constitución idiosincrásica)<sup>114</sup>.

En los últimos años han llamado la atención numerosos estudios sobre la relación entre los antidepresivos y la tendencia al suicidio.

Como una hipótesis inicial al respecto, se ha planteado que el retiro de los antidepresivos provoca un empeoramiento significativo de los síntomas depresivos que fueron inicialmente suprimidos (por ejemplo, la ideación, los comportamientos y los intentos suicidas) como consecuencia del efecto de rebote<sup>8, 116-120</sup>.

En el primer meta-análisis realizado para investigar la relación entre los antidepresivos y los intentos de suicidio en pacientes pediátricos que han participado en ensayos controlados con placebo, Hammad y colaboradores<sup>121</sup> incluyeron todos los estudios que se habían enviado hasta ese momento a la FDA.

Los datos evaluados se derivaron de 4,582 pacientes en 24 estudios: 16 investigaciones estudiaron pacientes con desorden depresivo mayor (MDD,

por sus siglas en inglés), 4 analizaron pacientes con desorden obsesivo-compulsivo (TOC por sus siglas en inglés) y 4 estudios más fueron con pacientes con desorden de ansiedad no obsesivo-compulsivo. Sólo 20 estudios se incluyeron en el análisis de frecuencia de riesgo de conducta suicida, ya que en 4 no se presentaron eventos tanto en los grupos que tomaron medicamento como en los grupos que tomaron placebo.

El estudio multicéntrico TADS<sup>122</sup> fue el único estudio individual que demostró una frecuencia de riesgo (RR, por sus siglas en inglés) estadísticamente significativa (RR 4.62, IC 95%; 1.02 a 20.92). El coeficiente del riesgo general para los SSRI en los estudios de depresión fue de 1.66 (IC 95%; 1.02-2.68) y para todos los medicamentos en todas las indicaciones fue de 1.95 (IC 95%; 1.28-2.98).

La diferencia del riesgo general (RD por sus siglas en inglés) para todos los medicamentos en todas las indicaciones fue de 0.02 (IC 95%; 0.01 a 0.03). La FDA concluyó que estos tratamientos poseen el doble de riesgo (el 4% de verum frente al 2% del placebo) para el comportamiento suicida “o una ideación suicida”, y un ligero aumento en el riesgo de suicidio.

Vale la pena destacar que los eventos adversos documentados por estos meta-análisis fueron aquellos que ocurrieron durante o inmediatamente después del período de tratamiento doble ciego, por lo que se subestimó el efecto de rebote de los antidepresivos con una vida media mayor.

Algunos estudios han demostrado que una interrupción abrupta de un tratamiento continuo con SSRI de 3 a 8 días se asoció a un mayor surgimiento de síntomas somáticos y psicológicos de rebote (por ejemplo, empeoramiento de la depresión y aumento de las tendencias suicidas) en los pacientes tratados con antidepresivos de vida media corta (paroxetina, sertralina, venlafaxina) que en aquellos tratados con fluoxetina (antidepresivo de vida media más larga)<sup>116, 117, 120, 123-125</sup>.

Otro meta-análisis reciente y estudio multicéntrico prospectivo también valoró el riesgo de las tendencias suicidas en jóvenes y adultos, encontrando resultados similares y advirtiendo tanto a médicos como a pacientes sobre el cuidado especial que requiere la suspensión de los SSIR<sup>126-132</sup>.

## Efectos de rebote de los fármacos antihipercolesterolémicos (estatinas)<sup>9</sup>

Las estatinas son los fármacos más ampliamente prescritos para reducir el colesterol y se consideran como la primera línea terapéutica para la prevención de la enfermedad cardíaca coronaria y la aterosclerosis (la causa principal de muerte en los países desarrollados). Las estatinas actúan inhibiendo la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa (HMG-CoA), la cual es una enzima limitante de la velocidad en la biosíntesis de colesterol endógeno, que cataliza la reducción de la HMG-CoA hacia ácido mevalónico.

La inhibición de esta enzima ha demostrado ser efectiva para disminuir los niveles totales plasmáticos de colesterol, las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y los niveles de triglicéridos en los seres humanos, y por lo tanto puede ser muy útil en los tratamientos de los trastornos ateroscleróticos y dislipidémicos.

Empero, los beneficios clínicos de las estatinas se extienden más allá de sus efectos sobre la disminución de los lípidos. Además de reducir la biosíntesis del colesterol, la inhibición del mevalonato también conduce a una reducción en la síntesis de compuestos importantes intermedios, tales como los isoprenoides (farnesil pirofosfato, pirofosfato de geranilgeranilo, coenzima Q10, dolicol, isopenteniladenosina).

Estos compuestos intermedios están implicados en la prenilación postraduccional de diferentes proteínas (por ejemplo, Ras, Rho, Rac) que modulan una variedad de procesos celulares incluyendo la señalización, la diferenciación y la proliferación celular.

Dado el papel central de estas proteínas isopreniladas en la función endotelial, la estabilidad de la placa aterosclerótica, la actividad plaquetaria, la coagulación, la oxidación, la inflamación y las respuestas inmunológicas, se reconoce que estos compuestos pueden ejercer múltiples efectos beneficiosos primarios en un amplio espectro de trastornos, incluyendo la enfermedad cardiovascular, la osteoporosis, la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular, las infecciones virales y bacterianas, y otros.

Estos efectos independientes a los de reducción del colesterol de las estatinas se denominan efectos pleiotrópicos, y abarcan una serie de acciones vasculoprotectoras que incluyen la mejora de la función endotelial y un aumento en la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO), así como propiedades antioxidantes, inhibición de respuestas inflamatorias y trombogénicas, acciones inmunomoduladoras, regulación de células progenitoras y estabilización de las placas ateroscleróticas<sup>133-135</sup>.

Independientemente del aumento en el rebote de la biosíntesis del colesterol, hay evidencia científica que sugiere que una interrupción repentina del tratamiento con estatinas puede llevar a una alteración de rebote de la función vascular con un aumento de la morbilidad y mortalidad de los pacientes con enfermedades vasculares. La suspensión del tratamiento con estatinas conduce a un exceso de la activación de las proteínas heterotriméricas G, como son Rho y Rac, provocando una producción de especies reactivas del oxígeno y la supresión de la biodisponibilidad del óxido nítrico.

En los seres humanos, la interrupción de la terapia con estatinas lleva a un estado prooxidante, proinflamatorio y protrombótico con la alteración de la función endotelial.

Los estudios epidemiológicos han indicado que la suspensión de la medicación con estatinas en el IAM y pacientes con accidente cerebral isquémico genera una posibilidad significativamente mayor de deterioro temprano cardiológico y neurológico, respectivamente, con una pobre evolución. En resumen, la suspensión de la terapia con estatinas resulta en una provocación de un rápido retorno a la disfunción endotelial y la amplificación de los procesos oxidativos e inflamatorios, que pueden aumentar el riesgo cardíaco y cerebrovascular<sup>136-139</sup>.

En los estudios experimentales se han descrito los mecanismos fisiológicos y moleculares presentes en el síndrome de suspensión de las estatinas, ampliándose el conocimiento sobre el radio de acción del efecto de rebote en cuatro áreas:

- I. Aumento de los marcadores de la biosíntesis del colesterol<sup>140-144</sup>.
- II. Empeoramiento de la función endotelial<sup>141, 145-147</sup>.
- III. Incremento de la inflamación y el estrés oxidativo<sup>148-151</sup>.
- IV. Estimulación de la respuesta trombogénica<sup>141-144</sup>.

Los estudios clínicos han encontrado que la interrupción de las estatinas (fenómeno de rebote), especialmente después de eventos agudos (por ejemplo, IAM o ACV) tiene un efecto dañino sobre los resultados cardiovasculares y en la mortalidad de todo tipo: los pacientes que han suspendido su tratamiento con estatinas han tenido peores resultados que los que nunca recibieron tratamiento con ellas.

Los estudios observacionales<sup>152-157</sup> mostraron que la interrupción de las estatinas dio lugar a un mayor riesgo de mortalidad (secundaria a eventos vasculares mortales) en comparación con el tratamiento de mantenimiento (2.3 a 7.5 veces) o la falta (1.25 a 1.69 veces) de tratamiento.

Los estudios intervencionales mostraron que la suspensión de las estatinas nos lleva a un aumento significativo del riesgo de mortalidad en relación con el tratamiento de mantenimiento (4.66 veces)<sup>160</sup>, y un aumento significativo en el riesgo de eventos vasculares fatales en comparación con el mantenimiento (2.27 a 8.67 veces)<sup>158, 160</sup> y la ausencia de tratamiento (19.01 veces)<sup>160</sup>, así como con el placebo<sup>158</sup>. La interrupción del tratamiento con estatinas también se ha considerado como un predictor independiente de mortalidad de todo tipo a un año<sup>159</sup>.

Otros estudios recientes en individuos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular han ampliado la evidencia, y demuestran que la suspensión de las estatinas causa una alteración de rebote en la función vascular y predispone a enfermedades coronarias y cerebrovasculares. Consecuentemente, se recomienda que los médicos estén más alerta a este tipo de efectos y aconsejen a sus pacientes que se adhieran al tratamiento con estatinas<sup>161-172</sup>.

## Efecto de rebote de los medicamentos antisecretores de ácidos gástricos (antiácidos)<sup>10</sup>

De acuerdo con la FDA<sup>173</sup>, la hipersecreción ácida de rebote se define como un aumento de la secreción del ácido gástrico (basal y/o estimulada) por arriba de los niveles previos al tratamiento, después de la interrupción del tratamiento antisecretor. El efecto de rebote fue inicialmente informado en los estudios tras la ad-

ministración de antagonista de los receptores H<sub>2</sub> de histamina, y se pensó que se debía a un aumento en la gastrina sérica y/o a la regulación aumentada de los receptores H<sup>2</sup>.

Los niveles elevados de gastrina o la hipergastrinemia es un efecto secundario que se produce durante la inhibición crónica de la secreción del ácido gástrico, tal como ocurre con el tratamiento antisecretor por largo tiempo. En los seres humanos, la gastrina es el principal regulador de la secreción de ácido gástrico, la cual es mediada por la histamina liberada por las células tipo enterocromafines (ECL, por sus siglas en inglés).

El aumento en la gastrina plasmática estimula a las células ECL a producir y liberar más histamina con el fin de estimular a las células parietales. Además, un aumento de la masa celular parietal se puede presentar conjuntamente con el uso crónico de agentes antisecretores, y esto podría ser un mecanismo adicional que explica el aumento de la secreción de ácido que ocurre después de la interrupción del tratamiento. Otra posible causa de la secreción ácida de rebote es un aumento de la sensibilidad hacia la histamina<sup>174</sup>.

La neutralización de la acidez gástrica por antiácidos (hidróxido de aluminio/magnesio o carbonato de calcio), aunque no es un tratamiento antisecretor, también podría causar un fenómeno de rebote después de interrumpir su administración. Estudios clínicos han confirmado esta hipótesis después de observar la ocurrencia de efectos de rebote en voluntarios sanos una hora después de una dosis estándar de antiácidos<sup>175-176</sup>.

De manera similar a otros fármacos antagonistas competitivos, los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> (cimetidina, famotidina, nizatidina y ranitidina) causan como efecto de rebote la hipersecreción ácida después de la suspensión del medicamento.

Aunque el mecanismo exacto permanece poco claro, las hipótesis principal es que el fenómeno de rebote puede ser causado por un aumento en la reactividad (sobre regulación) de los receptores H<sub>2</sub> a la estimulación de histamina después de la inhibición crónica competitiva, o bien, porque la estructura inhibitoria de la secreción ácida se deteriora<sup>177</sup>.

Los estudios con pacientes e individuos sanos han demostrado que la hipersecreción ácida de rebote después de la interrupción de los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> ocurre desde los 2 ó 3 días



hasta las 4 semanas después del tratamiento, y dura aproximadamente 10 días<sup>178-183</sup>.

Los inhibidores de la bomba de protones (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol y pantoprazol) bloquean el paso final en la secreción del ácido, lo que resulta en una hipoacididad gástrica severa y persistente con un aumento de la liberación concomitante de la gastrina.

Esta hipergastrinemia de rebote es un resultado de la estimulación continua de las células ECL y una consecuente hiperhistaminemia, la cual no conduce a un aumento de la secreción ácido gástrica debido a que la bomba de protones está bloqueada.

Además, la estimulación de la proliferación de las células ECL induce a un aumento de su masa, la cual permanece por más tiempo que el efecto de los inhibidores de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés) cuando el fármaco se interrumpe. Como en cualquier circunstancia de un fenómeno de rebote, la hipersecreción ácida es evidente en un cierto punto de quiebre después de la suspensión del tratamiento y se relaciona con la vida media de los fármacos (ausencia de efectos biológicos).

La hipersecreción ácida de rebote después de un período suficiente de tratamiento con PPI se produce a partir de la segunda semana (vida media de los PPI) hasta la normalización de la masa celular de ECL (alrededor de 2 meses), es decir, 2 o 3 meses después de interrumpir el tratamiento. Este fenómeno es prolongado y dura por lo menos 2 meses después de un tratamiento de 60 días, con una persistencia o elevación significativa de la hipersecreción ácida submáxima o máxima<sup>184-190</sup>.

La gastrina tiene efectos tróficos sobre muchos tejidos y estimula una serie de líneas de células tumorales en cultivo, incluyendo las células cancerosas de colon. Aunque de acuerdo con algunas sugerencias la hipergastrinemia se asocia con un aumento en el riesgo de cáncer de colon, 2 estudios caso-control en la población, llevados a cabo en el Reino Unido (1987-2002) y Dinamarca (1989-2005), no encontraron evidencia alguna de tal aumento en los pacientes que utilizaban los PPI<sup>191, 192</sup>.

Además, hay razones para creer que los pacientes con enfermedad de reflujo están más afectados durante el período de rebote por la hipersecreción ácida después del curso del tratamiento con PPI que antes. El aumento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico observado en las últimas décadas

podría deberse al uso excesivo de los PPI para tratar los síntomas de reflujo.

Por tal razón, la hipergastrinemia podría tener un posible efecto sobre la progresión del esófago de Barrett hacia el cáncer, como una función de un marcado aumento en la incidencia de adenocarcinoma en la unión gastroesofágica durante las últimas dos décadas, en la medida en que la terapia ácido supresiva para la enfermedad por reflujo gastroesofágico ha aumentado considerablemente<sup>193-196</sup>.

Un estudio de cohorte realizado en Dinamarca, basado en la población (1990-2003), demostró que entre los usuarios de los PPI, en comparación con los no usuarios, existe una mayor incidencia de cáncer gástrico mientras más prescripciones o mayor tiempo de uso de los fármacos antagonistas de los receptores del H<sub>2</sub><sup>197</sup>.

De acuerdo con los autores, estos datos sugieren que la hipergastrinemia puede ser un factor de riesgo para el desarrollo del cáncer gástrico, como consecuencia del uso excesivo de PPI por parte de la población.

Los tumores carcinoides han sido reconocidos desde hace mucho tiempo como una consecuencia de hipergastrinemia en el síndrome de Zollinger-Ellison y la gastritis atrófica<sup>198</sup>.

De la misma manera que la sugestión antes descrita, el aumento en la incidencia de carcinoides gástricos en las últimas 3 décadas (400% en varones y 900% en mujeres) también se ha asociado con la expansión de la venta de los PPI<sup>199-201</sup>. Según McCarthy<sup>196</sup>, las bases científicas para esperar que el uso a largo plazo de los PPI pueda causar tumores carcinoides son muy fuertes y se merecen una consideración seria. La hipergastrinemia también puede estimular el desarrollo de los tumores carcinoides o su crecimiento en otros sitios.

Para evaluar la presencia y la relevancia clínica de la hipersecreción ácida de rebote después de haber descontinuado un PPI, Hunfeld y colaboradores<sup>202</sup> realizaron una revisión sistemática que incluyó 8 estudios (tamaño de la muestra, 6-32). De ellos, 5 (incluyendo 4 estudios clínicos aleatorizados) no encontraron ninguna evidencia para hipersecreción ácida de rebote después del retiro de los PPI. De los 3 estudios no controlados, 2 sugieren que la hipersecreción ácida de rebote puede ocurrir en pacientes negativos para *Helicobacter pylori* después de 8 semanas de tratamiento con PPI.

Estos autores concluyeron que no hay evidencia fuerte para el aumento clínicamente relevante de la producción de ácido después del retiro de la terapia con PPI.

Además de criticar los estudios incluidos en esta revisión sistemática, la cual no tuvo en cuenta la necesidad de una terapia prolongada con PPI para permitir el desarrollo de una hiperplasia significativa de las células ECL con el subsecuente rebote ácido, Fossmark y Waldum<sup>203</sup> reiteraron posteriormente que es imposible evaluar la hipersecreción ácida de rebote después de una dosis única de PPI, ni después de 25-días de uso, aunque los estudios incluidos tenían un diseño aleatorizado: “estos 5 estudios sólo demuestran que los PPI deben utilizarse más de 1 a 25 días para inducir la hipersecreción ácida de rebote”.

Se encontraron evidencias clínicas de hipersecreción ácida de rebote después del retiro de PPI en los últimos estudios intervencionales<sup>204-208</sup>.

Al evaluar indirectamente si la hipersecreción ácida de rebote también ocurría en pacientes sin enfermedad por reflujo gastroesofágico, en algunos estudios se describió una recaída de los síntomas en aproximadamente el 70% de quienes usaron algún PPI por tiempo prolongado, después de suspender la terapia<sup>204, 207</sup>.

Los inhibidores de la bomba de protones son algunos de los fármacos más utilizados en todo el mundo y representan una carga financiera importante para el sistema de salud de muchos países, ya que se prescriben para una amplia variedad de síntomas gastrointestinales superiores, pretendidamente inducidos por ácido<sup>209-213</sup>.

Por ejemplo, el uso total de los IPP aumentó 7 veces entre 1993 y 2007 en Dinamarca, y las dosis diarias definidas por cada 1,000 habitantes aumentaron sustancialmente en el período comprendido entre 2003 y 2007, pasando de 20 a 33.

En 2006, aproximadamente el 7% de la población danesa fue tratada con un PPI<sup>214-216</sup>. Asimismo, mientras que el uso de los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> declinó 72% entre 1995 y 2006 en Australia, el uso de PPI combinado aumentó en 1,318%<sup>217</sup>.

Entre 1999 y 2004, el uso de los PPI en los Estados Unidos aumentó constantemente, mientras que el uso de los antagonistas de los receptores antagonistas H<sub>2</sub> también disminuyó de manera constante. En 2007, el esomeprazol, el lansoprazol, y el pantoprazol ocuparon los lugares 4, 8 y 14 entre los medicamentos prescritos más vendidos en Estados Unidos, reportando 26.4, 20.4, y 16.1 millones de recetas, respectivamente.

En comparación, la ranitidina y la famotidina fueron clasificadas en los lugares 47 y 120 entre los medicamentos genéricos, con 13 y 3 millones de recetas surtidas, respectivamente. Ni la cimetidina ni la nizatidina se encontraban entre los 200 medicamentos más vendidos en 2007<sup>218</sup>.

Aunque este uso liberal de los PPI ha sido recientemente recomendado por muchas guías médicas para la dispepsia<sup>219, 220</sup>, está bien documentado que estos fármacos a menudo se prescriben inadecuadamente para síntomas menores y sin una clara indicación, donde los efectos de la terapia de supresión ácida es controversial<sup>212, 214, 221-225</sup>.

Como resultado, una gran proporción de pacientes que actualmente se prescriben con los PPI no tienen síntomas relacionados con acidez y, por lo tanto, no tienen ninguna indicación real para dicha terapia.

Algunos estudios también han demostrado que hasta un 33% de los pacientes que inician el tratamiento con algún PPI resurten prescripciones en varias ocasiones, sin ninguna indicación obvia para un tratamiento de mantenimiento<sup>212, 226</sup>.

Este comportamiento empírico puede complicar la interrupción de los PPI debido al desarrollo de una hipersecreción ácida de rebote, llevando a la recaída de los síntomas de la enfermedad relacionada con el ácido (sensación de quemadura retroesternal, ardor de estómago, regurgitación ácida y dispepsia) que podrían resultar en una reanudación del tratamiento<sup>204, 205</sup>.

Otros estudios recientes concluyeron que la existencia del fenómeno de rebote tras la suspensión del PPI debe advertir a los médicos para que reflexionen sobre los riesgos y beneficios antes de iniciar una terapia con estos medicamentos<sup>227-232</sup>.

# Uso de medicamentos Homeopáticos convencionales: aplicación terapéutica del efecto de rebote<sup>233-236</sup>

Se han documentado en la literatura científica algunas situaciones de tratamiento homeopático involuntarios con medicamentos convencionales.

Anticonceptivos bifásicos (anteovin) han sido utilizados para estimular la ovulación de rebote y el consecuente embarazo en mujeres con esterilidad funcional; estimulantes del sistema nervioso central (como el metilfenidato) se utiliza para calmar y mejorar la atención en niños con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH); los estimulantes del factor liberador de la hormona gonadotropina (como la leuprorelina) han sido utilizados en el tratamiento de tumores de próstata dependientes de testosterona; inmunosupresores (como la tiomorfolina análoga a la prazosina) induce una inmunoestimulación de rebote después de la inmunosupresión primaria, y así sucesivamente<sup>3, 4</sup>.

Volviendo sobre los pasos de la Homeopatía clásica, a fin de concluir las ideas mencionadas al inicio del presente estudio<sup>233-236</sup>, en nuestro grupo de trabajo sistematizamos el uso de los medicamentos modernos de acuerdo con el principio de similitud terapéutica.

Consecuentemente, sugerimos que la reacción curativa paradójica (reacción vital) del organismo puede estimularse por medio de drogas (en dosis infinitesimales) que han causado síntomas similares en seres humanos.

Para que esta propuesta resultara factible, fue necesaria la realización de una Materia Médica Homeopática de los medicamentos modernos que agrupa para los efectos primarios (terapéuticos, adversos y colaterales), tal como se describe en *The United States Pharmacopoeia Dispensing Information* (USP DI, 2004) de acuerdo al esquema tradicional de capítulos de trabajo sobre Materia Médica Homeopática.

Para facilitar la selección de la medicina individualizada (similar a la totalidad de los síntomas del paciente), lo cual es una premisa esencial para

un tratamiento homeopático exitoso, la segunda etapa de nuestro trabajo consistió en la elaboración de un Repertorio Homeopático de los medicamentos modernos, donde los síntomas y sus medicamentos correspondientes se ordenan como en los repertorios homeopáticos clásicos.

Este proyecto de investigación se titula *Nuevos Medicamentos Homeopáticos: El uso de medicamentos modernos de acuerdo con el principio de similitud*, y fue dividido en tres grandes volúmenes: Bases Científicas del Principio de Similitud en la Farmacología Moderna, Materia Médica Homeopática de las Drogas Modernas y El Repertorio Homeopático de las Drogas Modernas. Con la finalidad de divulgar este proyecto entre los homeópatas de todo el mundo, así como para permitir su mejora, está disponible en línea, en la dirección electrónica: <http://www.newhomeopathicmedicines.com/><sup>237</sup>.

## Discusión

La noción de una acción secundaria de la reacción vital incluida en el modelo terapéutico homeopático está apoyada por estudios sobre el efecto de rebote, o las reacciones paradójicas del organismo que se asocian a fármacos modernos utilizados de acuerdo con el principio terapéutico de los contrarios (efectos paliativos, enantiopáticos o antipáticos).

Sujeto a investigación por la fisiología integral a través del complejo sistema psico-neuro-inmuno-endocrino-metabólico, la homeostasis (“el poder preservador de vida”) promueve reacciones orgánicas para restablecer el equilibrio del medio interno alterado por las drogas, los estímulos externos o factores psicológicos.

En busca de extender la reacción paradójica (homeostático o vital) del organismo hacia factores psicológicos (es decir, mental, emocional o característicos del comportamiento), algunos estudios experimentales han demostrado que por medio de “la supresión del pensamiento” (por ejemplo, en la terapia cognitiva) podrían presentarse efectos paradójicos que resulten en el subsecuente aumento de las ideas reprimidas.

Estos efectos podrían estar implicados en la etiología o el empeoramiento de las obsesiones (trastorno obsesivo-compulsivo, etcétera), fobias (fobia social, agorafobia), adicciones (tabaquismo, ingesta compulsiva) u otras condiciones psicopatológicas<sup>238, 245</sup>.

Estas evidencias fundamentan la aplicación terapéutica del principio de similitud en los aspectos mentales de la individualidad.

La severidad de las reacciones paradójicas mencionadas anteriormente, y que eventualmente conducirá a los eventos iatrogénicos graves o mortales, está en concordancia con la noción farmacológica del efecto de rebote, en donde la reacción paradójica del organismo es a veces mayor que el fenómeno similar inicialmente suprimido.

Aunque el efecto de rebote se manifiesta en pequeña proporción en individuos en verdadera función de su naturaleza idiosincrática, estos eventos paradójicos graves o mortales representan una importancia epidemiológica si tenemos en cuenta el enorme consumo actual de estas drogas enantiopáticas o paliativas.

En los estudios controlados con placebo mencionados anteriormente, el riesgo de accidentes isquémicos fue 3.4 veces mayor después de la interrupción del ASA, 1.52 veces mayor después de la suspensión de los AINES, 1.67 veces mayor después del retiro del rofecoxib, y 1.69 veces mayor después de la cesación de estatinas.

El riesgo de conductas suicidas fue 6 veces mayor tras la detención de los antidepresivos SSRI, mientras que el riesgo de un broncoespasmo paradójico fatal fue 4 veces mayor después del retiro de un LABA.

El tiempo de aparición de la reacción paradójica no muestra una variación significativa tras discontinuar el uso de los medicamentos paliativos: fue de un promedio de 10 días para el ASA, 14 días para los AINES, 9 días para el rofecoxib, 7 días para los SSRI, 7 días para las estatinas, y 7 a 14 días para los PPI.

La duración del efecto de rebote fue de 30 días con rofecoxib, 21 días con SSRI y 30 días con IBP. La duración del tratamiento antes de la interrupción de los fármacos no demostró una asociación con el riesgo de inducir eventos paradójicos.

De manera similar a los efectos fatales iatrogénicos de los medicamentos antes mencionados, las tasas de mortalidad por asma han aumentado a nivel mundial desde 1960, cuando los beta-agonistas inhalados se introdujeron en el mercado<sup>246-248</sup>, y aumentaron todavía más en la última década, después de que se introdujeron los LABA<sup>249-251</sup>.

Los LABA causan aproximadamente 1 caso de broncoespasmo de rebote seguido de muerte por cada 1,000 pacientes por año<sup>86</sup>, lo que correspondió a entre 4,000 y 5,000 muertes en los Estados Unidos, sólo en 2004 (el estimado para todo el mundo es de 40,000 a 50,000 decesos)<sup>7</sup>.

Los SSRI causan alrededor de 5 eventos de rebote de tendencias suicidas por cada 1,000 adolescentes por año de uso<sup>252</sup>, lo que corresponde a 16,500 casos de comportamientos o ideas suicidas en los Estados Unidos en 2007<sup>8</sup>. El ASA causa aproximadamente 4 infartos agudos de miocardio de rebote por cada 1,000 pacientes año-uso<sup>28, 29</sup>.

Algunos estudios han reportado una mayor incidencia de tumores carcinoides gástricos en las últimas décadas (400% en los hombres y 900% en las mujeres) asociados con el aumento en el consumo de los PPI.

Además de los fármacos mencionados anteriormente, en estudios recientes se advierte sobre los riesgos asociados con la suspensión de los analgésicos<sup>253-255</sup> y los fármacos psiquiátricos<sup>256-259</sup>, también en relación con su enorme crecimiento y consumo.

En este contexto, vale la pena mencionar que la interrupción del natalizumab (un anticuerpo monoclonal humanizado) en el tratamiento de la esclerosis múltiple, además de empeorar la actividad de la enfermedad, eleva la posibilidad de que el paciente desarrolle el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS), el cual se confunde con la leucoencefalopatía progresiva multifocal (LMP)<sup>260-265</sup>.

Ampliamente utilizados en el tratamiento de la osteoporosis y la prevención de fracturas, los bifosfonatos (alendronato, etidronato, zoledronato) aumentan la densidad ósea, dificultando la disolución de los cristales de hidroxapatita e inhibiendo la actividad de los osteoclastos (células óseas que reabsorben los cristales).

Recientemente, varios estudios han demostrado el efecto de rebote tras la interrupción de los bifosfonatos (y de otros tratamientos, como los que emplean estrógeno y denosumab) con aumento de la actividad de los osteoclastos, causando fracturas paradójicas atípicas de fémur, de tipo diafisarias y subtrocantéricas<sup>266-277</sup>.



## Conclusión

Un gran número de enfermedades iatrogénicas se podría evitar si se le informara a los médicos sobre el mantenimiento de la homeostasis en relación con el efecto de rebote o la reacción vital del organismo, y así se prevendría el empeoramiento paradójico de la condición clínica de los pacientes al suspender lenta y gradualmente los medicamentos utilizados según el principio de los contrarios.

A pesar de que no se les considera como eventos adversos convencionales, “los efectos producidos por la interrupción de los medicamentos son parte de la farmacología de un medicamento”<sup>16</sup>, y deben incorporarse rutinariamente en la enseñanza de la farmacología moderna.

En concordancia con las observaciones de Hahnemann citadas al principio de este artículo sobre “los tristes resultados del uso de los medicamentos antagonistas”, los investigadores y médicos de renombre han puntualizado cada vez más los riesgos asociados con el efecto rebote de los tratamientos paliativos modernos. Así, confirman la validez de la aplicación del principio de semejanza o similitud a través del *modus tollens* (modo que afirma a través de la negación o prueba indirecta) de la lógica aristotélica deductiva:

“Si los médicos hubiesen sido capaces de reflexionar sobre los tristes resultados del empleo de los remedios antipáticos, hace mucho tiempo que hubieran descubierto esta gran verdad: que el verdadero arte de la curación radical se debe encontrar en el opuesto exacto del tratamiento antipático de los síntomas de la enfermedad. Se hubieran convencido de que así como una acción medicinal antagónica a los síntomas de la enfermedad (un medicamento utilizado antipáticamente) es seguida sólo por el alivio transitorio, y de que su efecto es seguido invariablemente por una agravación, del mismo modo lo contrario de este procedimiento, es decir, el método homeopático del empleo de los medicamentos de acuerdo a la similitud de los síntomas, debe efectuar una curación permanente y perfecta[...]” (*Organon*, parágrafo 61).

Después de observar los efectos iatrogénicos de la interrupción del ASA en pacientes con enfermedad coronaria<sup>25</sup>, Emilio Ferrari dijo que “la terapia de aspirina no puede interrumpirse con seguridad en cualquier caso, pero especialmente en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria”, y destacó que nos sirve “como un recordatorio para todos los profesionales médicos que tratan a pacientes coronarios, que la interrupción de la aspirina no debe

aconsejarse y que otras recomendaciones alternativas deberían considerarse”<sup>38</sup>.

En la misma entrevista, Richard Irwin, presidente del Colegio Estadounidense de Médicos Especialistas del Tórax, concluyó que “este estudio no sólo refuerza la importancia del cumplimiento de la terapia con aspirina en pacientes con enfermedad coronaria, sino que también envía un mensaje a todos los profesionales médicos en cuanto a que la decisión de suspender la terapia de aspirina no debe tomarse a la ligera”.

Análogamente, McColl y Gillen<sup>228</sup> señalaron que “la evidencia de que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones induce los síntomas para los que se utilizan”, y añadieron que esto significa que su prescripción “probablemente crea la enfermedad para la que estos tratamientos fueron diseñados, y ocasionan que los pacientes sin antecedentes necesiten del tratamiento intermitente o de larga duración de dicha terapia”.

Además de confirmar el principio de similitud o semejanza como una “ley natural”, los informes actuales continuos de mayor cantidad de eventos iatrogénicos después de la suspensión de los fármacos paliativos modernos demuestran la importancia del fenómeno de rebote (reacción vital homeopática) para promover alteraciones profundas del equilibrio orgánico. Contrariamente, mediante el efecto de rebote para conseguir curas, la Homeopatía estimula al organismo para reaccionar contra la enfermedad.

Con base en la observación pura, Hahnemann fue más allá del pensamiento científico de su época y escribió directrices que, incluso en la actualidad, siguen siendo eficaces para el tratamiento de las enfermedades, a pesar de que son despreciadas por las corrientes médicas convencionales:

“Estas verdades incontrovertibles que la naturaleza y la experiencia presentan espontáneamente a nuestra expectativa, nos explican la acción benéfica que tiene lugar bajo el tratamiento homeopático, mientras que, por otra parte, demuestran la no inocuidad del tratamiento antipático y paliativo de las enfermedades con la acción antagónica de los medicamentos” (*Organon*, parágrafo 67).

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hahnemann S. Essay on a new principle for ascertaining the curative power of drugs, with a few glances at those hitherto employed. En: Dudgeon RE. The lesser writings of Samuel Hahnemann. India: B. Jain Publishers, 1995.
2. Hahnemann S. *Organon of medicine*. 6a ed. India: B Jain Publishers, 1991.

3. Teixeira MZ. Semelhante cura semelhante: o princípio de cura homeopático fundamentado pela racionalidade médica e científica [Like cures like: the homeopathic cure principle based on medical and scientific reason]. Brasil: Editorial Petrus, 1998.
4. Teixeira MZ. Similitude in modern pharmacology. *Homeopathy*. 1999; 88 (3): 112-120.
5. Teixeira MZ. Evidence of the principle of similitude in modern fatal iatrogenic events. *Homeopathy*. 2006; 95 (4): 229-236.
6. Teixeira MZ. NSAIDs, Myocardial infarction, rebound effect and similitude. *Homeopathy*. 2007; 96 (1): 67-68.
7. Teixeira MZ. Bronchodilators, fatal asthma, rebound effect and similitude. *Homeopathy*. 2007; 96 (2): 135-137.
8. Teixeira MZ. Antidepressants, suicidality and rebound effect: evidence of similitude? *Homeopathy*. 2009; 98 (1): 114-121.
9. Teixeira MZ. Statins withdrawal, vascular complications, rebound effect and similitude. *Homeopathy*. 2010; 99 (4): 255-262.
10. Teixeira MZ. Rebound acid hypersecretion after withdrawal of gastric acid suppressing drugs: new evidence of similitude. *Homeopathy*. 2011; 100 (3): 148-156.
11. Organización Mundial de la Salud (OMS), The Uppsala Monitoring Centre. The importance of pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products. Reino Unido: OMS, 2002.
12. Webster's New World Medical Dictionary. 3a ed. Estados Unidos: Wiley Publishing, 2008.
13. Hodding GC, Jann M, Ackerman IP. Drug withdrawal syndromes - A literature review. *West J Med*. 1980; 133: 383-391.
14. Wolfe RM. Antidepressant withdrawal reactions. *Am Fam Physician*. 1997; 56 (2): 455-462.
15. Oniani TN, Akhvediani GR. Influence of some monoamine oxidase inhibitors on the sleep-wakefulness cycle of the cat. *Neurosci Behav Physiol*. 1988; 18 (4): 301-306.
16. Reidenberg MM. Drug discontinuation effects are part of the pharmacology of a drug. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011; 339 (2): 324-328.
17. Mousa SA, Forsythe MS, Bozarth JM, Reilly TM. Effect of single oral dose of aspirin on human platelet functions and plasma plasminogen activator inhibitor-1. *Cardiology*. 1993; 83 (5-6): 367-373.
18. Beving H, Eksborg S, Malmgren RS, Nordlander R, Ryden L, Olsson P. Inter-individual variations of the effect of low dose aspirin regime on platelet cyclooxygenase activity. *Thromb Res*. 1994; 74 (1): 39-51.
19. Raskob GE, Durica SS, Morrissey JH, Owen WL, Comp PC. Effect of treatment with low-dose warfarin-aspirin on activated factor VII. *Blood*. 1995; 85 (11): 3034-3039.
20. Schulman SP, Goldschmidt-Clermont PJ, Topol EJ, Califf RM, Navetta FI, Willerson JT, et al. Effects of integrilin, a platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist, in unstable angina. A randomized multicenter trial. *Circulation*. 1996; 94(9): 2083-2089.
21. Aguejouf O, Belougne-Malfati E, Doutremepuich F, Belon P, Doutremepuich C. Tromboembolic complications several days after a single-dose administration of aspirin. *Thromb Res*. 1998; 89 (3): 123-127.
22. Main C, Palmer S, Griffin S, Jones L, Orton V, Sculpher M, et al. Clopidogrel used in combination with aspirin compared with aspirin alone in the treatment of non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2004 Oct;8(40):iii-iv, xv-xvi, 1-141.
23. Cundiff DK. Clinical evidence for rebound hypercoagulability after discontinuing oral anticoagulants for venous thromboembolism. *Medscape J Med*. 2008; 10 (11): 258.
24. Lordkipanidzé M, Diodati JG, Pharand C. Possibility of a rebound phenomenon following antiplatelet therapy withdrawal: a look at the clinical and pharmacological evidence. *Pharmacol Ther*. 2009; 123 (2): 178-186.
25. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 456-459.
26. Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, Bogousslavsky J. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol*. 2005; 62 (8): 1217-1220.
27. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006; 27 (22): 2667-2674.
28. Rodríguez LA, Cea-Soriano L, Martín-Merino E, Johansson S. Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care. *BMJ*. 2011; 343: d4094.
29. García Rodríguez LA, Cea Soriano L, Hill C, Johansson S. Increased risk of stroke after discontinuation of acetylsalicylic acid: a UK primary care study. *Neurology*. 2011 22; 76 (8): 740-746.
30. Sibon I, Orgogozo JM. Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke. *Neurology*. 2004; 62 (7): 1187-1189.
31. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Golmard JL, Choussat R, et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004; 110 (16): 2361-2367.
32. Ho PM, Peterson ED, Wang L, Magid DJ, Fihn SD, Larsen GC, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA*. 2008; 299 (5): 532-539.
33. Kim YD, Lee JH, Jung YH, Cha MJ, Choi HY, Nam CM, et al. Effect of warfarin withdrawal on thrombolytic treatment in patients with ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2011; 18 (9): 1165-1170.
34. Sambu N, Warner T, Curzen N. Clopidogrel withdrawal: is there a "rebound" phenomenon? *Thromb Haemost*. 2011; 105 (2): 211-220.
35. Mahla E, Metzler H, Tantry US, Gurbel PA. Controversies in oral antiplatelet therapy in patients undergoing aortocoronary bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2010; 90 (3): 1040-1051.
36. Mylotte D, Peace AJ, Tedesco AT, Mangiacapra F, Dicker P, Kenny D, et al. Clopidogrel discontinuation and platelet reactivity following coronary stenting. *J Thromb Haemost*. 2011; 9 (1): 24-32.
37. Václavík J, Táborský M. Antiplatelet therapy in the perioperative period. *Eur J Intern Med*. 2011; 22 (1): 26-31.
38. Aetna IntelliHealth [Internet]. Aspirin withdrawal may pose risk to coronary patients. Hartford: Aetna, Harvard Medical School; 1996 [publicado 30 oct 2003]. Disponible en: <http://www.intellihealth.com/IH/ihtIH/WSAZR000/333/341/371250.html>.
39. Pijak MR. Rebound inflammation and the risk of ischemic stroke after discontinuation of aspirin therapy. *Arch Neurol*. 2006; 63 (2): 300-301.
40. Lotrionte M, Biondi-Zoccai GG. The hazards of discontinuing acetylsalicylic acid therapy in those at risk of coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol*. 2008; 23 (5): 487-493.
41. Andrioli G, Lussignoli S, Ortolani R, Minuz P, Vella F, Bellavite P. Dual effects of diclofenac on human platelet adhesion in vitro. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996; 7 (2): 153-156.
42. Andrioli G, Lussignoli S, Gaino S, Benoni G, Bellavite P. Study on paradoxical effects of NSAIDs on platelet activation. *Inflammation*. 1997; 21 (5): 519-530.
43. Fischer LM, Schlienger RG, Matter CM, Jick H, Meier CR. Discontinuation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs is associated with an increased risk of acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 2472-2476.
44. Goldenberg NA, Jacobson L, Manco-Johnson MJ. Brief communication: duration of platelet dysfunction after a 7-day course of ibuprofen. *Ann Intern Med*. 2005; 142 (7): 506-509.
45. Barthélémy O, Limbourg T, Collet JP, Beygui F, Silvain J, Bellemain-Appaix A, et al. Impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on cardiovascular outcomes in patients with stable atherothrombosis or multiple risk factors. *Int J Cardiol*. 28 jun 2011 [De próxima aparición].
46. Griffin MR, Stein CM, Graham DJ, Daugherty JR, Arbogast PG, Ray WA. High frequency of use of rofecoxib at greater than recommended doses: cause for concern. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004; 13 (6): 339-343.

47. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med.* 2000; 343 (21): 1520-1528.
48. Clark DW, Layton D, Shakir SA. Do some inhibitors of COX-2 increase the risk of thromboembolic events?: Linking pharmacology with pharmacoepidemiology. *Drug Saf.* 2004; 27 (7): 427-456.
49. Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet.* 2005; 365 (9458): 475-481.
50. Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ.* 2005; 330 (7504): 1366.
51. Serebruany VL, Malinin AI, Bhatt DL. Paradoxical rebound platelet activation after painkillers cessation: missing risk for vascular events? *Am J Med.* 2006; 119 (8): 707. e 11-6.
52. Hernandez MR, Tonda R, Pino M, Serradell M, Arderiu G, Escolar G. Evaluation of effects of rofecoxib on platelet function in an in vitro model of thrombosis with circulating human blood. *Eur J Clin Invest.* 2004; 34 (4): 297-302.
53. Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, Hall K, Arbogast PG, Griffin MR. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet.* 2002; 360 (9339): 1071-1073.
54. Johnsen SP, Larsson H, Tarone RE, McLaughlin JK, Norgard B, Friis S, et al. Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2005; 165 (9): 978-984.
55. Levesque LE, Brophy JM, Zhang B. The risk for myocardial infarction with cyclooxygenase-2 inhibitors: a population study of elderly adults. *Ann Intern Med.* 2005; 142 (7): 481-489.
56. Levesque LE, Brophy JM, Zhang B. Time variations in the risk of myocardial infarction among elderly users of COX-2 inhibitors. *CMAJ.* 2006; 174 (11): 1563-1569.
57. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA.* 2006; 296 (13): 1633-1644.
58. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, Grönroos JM, Klaukka T, Idänpään-Heikkilä JE, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J.* 2006; 27 (14): 1657-1663.
59. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2006; 332 (7553): 1302-1308.
60. Cunningham M, Webb D, Qizilbash N, Blum D, Mander A, Funk MJ, et al. Risk of ischaemic cardiovascular events from selective cyclooxygenase-2 inhibitors in osteoarthritis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008; 17 (6): 601-608.
61. Layton D, Souverein PC, Heerdink ER, Shakir SA, Egberts AC. Evaluation of risk profiles for gastrointestinal and cardiovascular adverse effects in nonselective NSAID and COX-2 inhibitor users: a cohort study using pharmacy dispensing data in The Netherlands. *Drug Saf.* 2008; 31 (2): 143-158.
62. Ray WA, Varas-Lorenzo C, Chung CP, Castellsague J, Murray KT, Stein CM, et al. Cardiovascular risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients after hospitalization for serious coronary heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009; 2 (3): 155-163.
63. Roumie CL, Choma NN, Kaltenbach L, Mitchel EF Jr, Arbogast PG, Griffin MR. Non-aspirin NSAIDs, cyclooxygenase-2 inhibitors and risk for cardiovascular events-stroke, acute myocardial infarction, and death from coronary heart disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009; 18 (11): 1053-1063.
64. Bavy AA, Khaliq A, Gong Y, Handberg EM, Cooper-Dehoff RM, Pepine CJ. Harmful effects of NSAIDs among patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med.* 2011; 124 (7): 614-620.
65. Ritter JM, Harding I, Warren JB. Precaution, cyclooxygenase inhibition, and cardiovascular risk. *Trends Pharmacol Sci.* 2009; 30 (10): 503-508.
66. Hunt RH, Lanus A, Stichtenoth DO, Scarpignato C. Myths and facts in the use of anti-inflammatory drugs. *Ann Med.* 2009; 41 (6): 423-437.
67. Fosbøl EL, Folke F, Jacobsen S, Rasmussen JN, Sørensen R, Schramm TK, et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs among healthy individuals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010; 3 (4): 395-405.
68. Amer M, Bead VR, Bathon J, Blumenthal RS, Edwards DN. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular disease: a cautionary tale. *Cardiol Rev.* 2010; 18 (4): 204-212.
69. Fosbøl EL, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs among healthy individuals. *Expert Opin Drug Saf.* 2010; 9 (6): 893-903.
70. Lordkipanidzé M, Harrison P. Beware of being caught on the rebound. *J Thromb Haemost.* 2011; 9 (1): 21-23.
71. Newcomb R, Tashkin DP, Hui KK, Conolly ME, Lee E, Dauphinee B. Rebound hyperresponsiveness to muscarinic stimulation after chronic therapy with an inhaled muscarinic antagonist. *Am Rev Respir Dis.* 1985; 132 (1): 12-15.
72. Vathenen AS, Knox AJ, Higgins BG, Britton JR, Tattersfield AE. Rebound increase in bronchial responsiveness after treatment with inhaled terbutaline. *Lancet.* 1988; 1 (8585): 554-558.
73. Cochrane GM. Bronchial asthma and the role of beta 2-agonists. *Lung.* 1990; 168 Suppl: 66-70.
74. Svedmyr N. The current place of beta 2-agonists in the management of asthma. *Lung.* 1990; 168 Suppl: 105-110.
75. Beach JR, Young CL, Harkawat R, Gardiner PV, Avery AJ, Coward GA, et al. Effect on airway responsiveness of six weeks treatment with salmeterol. *Pulm Pharmacol.* 1993; 6 (2): 155-157.
76. Yates DH, Sussman HS, Shaw MJ, Barnes PJ, Chung KF. Regular formoterol treatment in mild asthma. Effect on bronchial responsiveness during and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152 (4 Pt 1): 1170-1174.
77. de Jong JW, van der Mark TW, Koëter GH, Postma DS. Rebound airway obstruction and responsiveness after cessation of terbutaline: effects of budesonide. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153 (1): 70-75.
78. Kozlik-Feldmann R, von Berg A, Berdel D, Reinhardt D. Long-term effects of formoterol and salbutamol on bronchial hyperreactivity and beta-adrenoceptor density on lymphocytes in children with bronchial asthma. *Eur J Med Res.* 1996; 1 (10): 465-470.
79. Wilding PJ, Clark MM, Osborne J, Bennett JA, Tattersfield AE. Effect of regular terbutaline on the airway response to inhaled budesonide. *Thorax.* 1996; 51 (10): 989-992.
80. Bennett JA, Thompson Coon J, Pavord ID, Wilding PJ, Tattersfield AE. The airway effects of stopping regular oral theophylline in patients with asthma. *Br J Clin Pharmacol.* 1998; 45 (4): 402-404.
81. Hancox RJ, Cowan JO, Flannery EM, Herbison GP, McLachlan CR, Taylor DR. Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment. *Respir Med.* 2000; 94 (8): 767-771.
82. van Schayck CP, Cloosterman SG, Bijl-Hofland ID, van den Hoogen H, Folgering HT, van Weel C. Is the increase in bronchial responsiveness or FEV1 shortly after cessation of beta2-agonists reflecting a real deterioration of the disease in allergic asthmatic patients? A comparison between short-acting and long-acting beta2-agonists. *Respir Med.* 2002; 96 (3): 155-162.
83. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Public Health Advisory: Long-Acting Beta Agonist (LABA) Information. Silver



- Spring: U.S. Food and Drug Administration; cc 1996 [publicado 18 feb 2010]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm199565.htm>.
84. Lurie P, Wolfe SM. Misleading data analyses in salmeterol (SMART) study. *Lancet*. 2005; 366 (9493): 1261-1262; discussion 1262.
85. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*. 2006; 129 (1):15-26.
86. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med*. 2006; 144 (12): 904-912.
87. Kraan J, Koeter GH, vd Mark TW, Sluiter HJ, de Vries K. Changes in bronchial hyperreactivity induced by 4 weeks of treatment with antiasthmatic drugs in patients with allergic asthma: a comparison between budesonide and terbutaline. *J Allergy Clin Immunol*. 1985; 76 (4): 628-636.
88. Sears MR, Taylor DR, Print CG, Lake DC, Li QQ, Flannery EM, et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet*. 1990; 336 (8728): 1391-1396.
89. Lipworth BJ. Risks versus benefits of inhaled beta 2-agonists in the management of asthma. *Drug Saf*. 1992; 7 (1): 54-70.
90. Wahedna I, Wong CS, Wisniewski AF, Pavord ID, Tattersfield AE. Asthma control during and after cessation of regular beta 2-agonist treatment. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 148 (3): 707-712.
91. Suissa S, Blais L, Ernst P. Patterns of increasing beta-agonist use and the risk of fatal or near-fatal asthma. *Eur Respir J*. 1994; 7 (9): 1602-1609.
92. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: respiratory tolerance to regular beta2-agonist use in patients with asthma. *Ann Intern Med*. 2004; 140 (10): 802-813.
93. Johnson M. The beta-adrenoceptor. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158 (5 Pt 3): S146-153.
94. van Schayck CP, Bijl-Hofland ID, Cloosterman SG, Folgering HT, van der Elshout FJ, Van Weel C. Potential masking effect on dyspnoea perception by short- and long-acting beta2-agonists in asthma. *Eur Respir J*. 2002; 19 (2): 240-245.
95. Hancox RJ. Concluding remarks: can we explain the association of beta-agonists with asthma mortality? A hypothesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2006; 31 (2-3): 279-288.
96. Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (5): CD003137.
97. Guo JJ, Tsai K, Kelton CM, Bian B, Wigle PR. Risk of serious asthma exacerbations associated with long-acting beta agonists among patients with asthma: a retrospective cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011; 106 (3): 214-222.
98. Robinson CA. FDA's recommendations on the use of long-acting {beta}2 agonists in the management of asthma. *Ann Pharmacother*. 2010; 44 (10): 1651-1654.
99. Williams D. Long-acting beta<sub>2</sub> agonists for asthma: a clinical paradox. *Consult Pharm*. 2010; 25 (11): 756-759.
100. Bian B, Kelton CM, Wigle PR, Guo JJ. Evaluating safety of long-acting beta agonists (LABAs) in patients with asthma. *Curr Drug Saf*. 2010; 5 (3): 245-250.
101. Hirst C, Calingaert B, Stanford R, Castellsague J. Use of long-acting beta-agonists and inhaled steroids in asthma: meta-analysis of observational studies. *J Asthma*. 2010; 47 (4): 439-446.
102. Lader M. Pharmacotherapy of mood disorders and treatment discontinuation. *Drugs*. 2007; 67 (12): 1657-1663.
103. Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM, Lejoyeux M, Rosenbaum JF, Young AH, et al. Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a hypothetical definition. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58 (Suppl. 7): 5-10.
104. Tamam L, Ozpoyraz N. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a review. *Adv Ther*. 2002; 19 (1): 17-26.
105. Price J, Waller P, Wood S, MacKay AV. A comparison of the post-marketing safety of four selective serotonin re-uptake inhibitors including the investigation of symptoms occurring on withdrawal. *Br J Clin Pharmacol*. 1996; 42 (6): 757-763.
106. Haddad P, Anderson I, Rosenbaum JF. Antidepressant discontinuation syndromes. En: Haddad P, Dursun S, Deakin B, editores. *Adverse syndromes and Psychiatric drugs*. Oxford: Oxford University Press, 2004: 184-205.
107. Weller I. Report of the Committee on Safety of Medicines Expert Working Group on the safety of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. London: London Stationery Office, 2005.
108. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomised clinical trial. *Biol Psychiatry*. 1998; 44 (2): 77-87.
109. Hindmarch I, Kimber S, Cockle S. Abrupt and brief discontinuation of antidepressant treatment: effects on cognitive function and psychomotor performance. *Int Clin Psychopharmacol*. 2000; 15 (6): 305-318.
110. Judge R, Parry M, Quail D, Jacobson JG. Discontinuation symptoms: comparison of brief interruption in fluoxetine and paroxetine treatment. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002; 17 (5): 217-225.
111. Zajecka J, Fawcett J, Amsterdam J, Quitkin F, Reimherr F, Rosenbaum J, et al. Safety of abrupt discontinuation of fluoxetine: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 1998; 18 (3): 193-197.
112. Baldwin D, Montgomery SA, Nil R, Lader M. Discontinuation symptoms in depression and anxiety disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007; 10 (1): 73-84.
113. Coupland NJ, Bell CJ, Potokar JP. Serotonin reuptake inhibitor withdrawal. *J Clin Psychopharmacol*. 1996; 16 (5): 356-362.
114. Harvey BH, Retief R, Korff A, Wegener G. Increased hippocampal nitric oxide synthase activity and stress responsiveness after imipramine discontinuation: role of 5HT 2A/C-receptors. *Metab Brain Dis*. 2006; 21 (2-3): 211-220.
115. Howland RH. Potential adverse effects of discontinuing psychotropic drugs: part 2: antidepressant drugs. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2010; 48 (7): 9-12.
116. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry*. 1998; 44 (2): 77-87.
117. Judge R, Parry MG, Quail D, Jacobson JG. Discontinuation symptoms: comparison of brief interruption in fluoxetine and paroxetine treatment. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002; 17 (5): 217-225.
118. Yerevanian BI, Koek RJ, Feusner JD, Hwang S, Mintz J. Antidepressants and suicidal behaviour in unipolar depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2004; 110 (6): 452-458.
119. Dopheide JA. Recognizing and treating depression in children and adolescents. *Am J Health Syst Phar*. 2006; 63 (3): 233-243.
120. Tint A, Haddad PM, Anderson IM. The effect of rate of antidepressant tapering on the incidence of discontinuation symptoms: a randomised study. *J Psychopharmacol*. 2008; 22 (3): 330-332.
121. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63 (3): 332-339.
122. March J, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, et al. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292 (7): 807-820.
123. Gury C, Cousin F. Pharmacokinetics of SSRI antidepressants: half-life and clinical applicability. *Encephale*. 1999; 25 (5):470-476.
124. Sánchez C, Hyttel J. Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding. *Cell Mol Neurobiol*. 1999; 19 (4): 467-489.
125. Hiemke C, Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther*. 2000; 85 (1): 11-28.
126. Sharp SC, Hellings JA. Efficacy and safety of selective sero-



- tonin reuptake inhibitors in the treatment of depression in children and adolescents: practitioner review. *Clin Drug Invest.* 2006; 26 (5): 247-255.
127. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2007; 297 (15): 1683-1696.
128. Hetrick S, Merry S, McKenzie J, Sindahl P, Proctor M. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (3): CD004851.
129. Stone M, Laughren T, Jones ML, Levenson M, Holland PC, Hughes A, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ.* 2009; 339: b2880.
130. Seemüller F, Riedel M, Obermeier M, Bauer M, Adli M, Mundt C, et al. The controversial link between antidepressants and suicidality risks in adults: data from a naturalistic study on a large sample of in-patients with a major depressive episode. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009; 12 (2): 181-189.
131. Kraus JE, Horrigan JP, Carpenter DJ, Fong R, Barrett PS, Davies JT. Clinical features of patients with treatment-emergent suicidal behavior following initiation of paroxetine therapy. *J Affect Disord.* 2010; 120 (1-3): 40-47.
132. Carpenter DJ, Fong R, Kraus JE, Davies JT, Moore C, Thase ME. Meta-analysis of efficacy and treatment-emergent suicidality in adults by psychiatric indication and age subgroup following initiation of paroxetine therapy: a complete set of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry.* 2011; 72 (11): 1503-1514.
133. Zhou Q, Liao JK. Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy. *Curr Pharm Des.* 2009; 15 (5): 467-478.
134. Ludman A, Venugopal V, Yellon DM, Hausenloy DJ. Statins and cardioprotection—more than just lipid lowering? *Pharmacol Ther.* 2009; 122 (1): 30-43.
135. Bełowski J, Wójcicka G, Jamroz-Wiśniewska A. Adverse effects of statins—mechanisms and consequences. *Curr Drug Saf.* 2009; 4 (3): 209-228.
136. Endres M, Laufs U. Discontinuation of statin treatment in stroke patients. *Stroke.* 2006; 37 (10): 2640-2643.
137. Biccari BM. A peri-operative statin update for non-cardiac surgery. Part I: The effects of statin therapy on atherosclerotic disease and lessons learnt from statin therapy in medical (non-surgical) patients. *Anaesthesia.* 2008; 63 (1): 52-64.
138. Williams TM, Harken AH. Statins for surgical patients. *Ann Surg.* 2008; 247 (1): 30-37.
139. Fuentes B, Martínez-Sánchez P, Díez-Tejedor E. Lipid-lowering drugs in ischemic stroke prevention and their influence on acute stroke outcome. *Cerebrovasc Dis.* 2009; 27 Suppl 1: 126-133.
140. Stone BG, Evans CD, Prigge WF, Duane WC, Gebhard RL. Lovastatin treatment inhibits sterol synthesis and induces HMG-CoA reductase activity in mononuclear leukocytes of normal subjects. *J Lipid Res.* 1989; 30 (12): 1943-1952.
141. Puccetti L, Pasqui AL, Pastorelli M, Bova G, Di Renzo M, Leo A, et al. Platelet hyperactivity after statin treatment discontinuation. *Thromb Haemost.* 2003; 90 (3): 476-482.
142. Pappu AS, Bacon SP, Illingworth DR. Residual effects of lovastatin and simvastatin on urinary mevalonate excretions in patients with familial hypercholesterolemia. *J Lab Clin Med.* 2003; 141 (4): 250-256.
143. Chen H, Ren JY, Xing Y, Zhang WL, Liu X, Wu P, et al. Short-term withdrawal of simvastatin induces endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease: a dose-response effect dependent on endothelial nitric oxide synthase. *Int J Cardiol.* 2009; 131 (3): 313-320.
144. Chu CS, Lee KT, Lee MY, Su HM, Voon WC, Sheu SH, et al. Effects of atorvastatin and atorvastatin withdrawal on soluble CD40L and adipocytokines in patients with hypercholesterolemia. *Acta Cardiol.* 2006; 61 (3): 263-269.
145. Laufs U, Endres M, Custodis F, Gertz K, Nickenig G, Liao JK, et al. Suppression of endothelial nitric oxide production after withdrawal of statin treatment is mediated by negative feedback regulation of rho GTPase gene transcription. *Circulation.* 2000; 102 (25): 3104-3110.
146. Gertz K, Laufs U, Lindauer U, Nickenig G, Böhm M, Dirnagl U, et al. Withdrawal of statin treatment abrogates stroke protection in mice. *Stroke.* 2003; 34 (2): 551-557.
147. Chen H, Ren JY, Xing Y, Zhang WL, Liu X, Wu P, et al. Short-term withdrawal of simvastatin induces endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease: a dose-response effect dependent on endothelial nitric oxide synthase. *Int J Cardiol.* 2009; 131 (3): 313-320.
148. Lee KT, Lai WT, Chu CS, Tsai LY, Yen HW, Voon WC, et al. Effect of withdrawal of statin on C-reactive protein. *Cardiology.* 2004; 102 (3): 166-170.
149. Li JJ, Li YS, Chu JM, Zhang CY, Wang Y, Huang Y, et al. Changes of plasma inflammatory markers after withdrawal of statin therapy in patients with hyperlipidemia. *Clin Chim Acta.* 2006; 366 (1-2): 269-273.
150. Thomas MK, Narang D, Lakshmy R, Gupta R, Naik N, Maulik SK. Correlation between inflammation and oxidative stress in normocholesterolemic coronary artery disease patients 'on' and 'off' atorvastatin for short time intervals. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2006; 20 (1): 37-44.
151. Sposito AC, Carvalho LS, Cintra RM, Araújo AL, Ono AH, Andrade JM, et al. Rebound inflammatory response during the acute phase of myocardial infarction after simvastatin withdrawal. *Atherosclerosis.* 2009; 207 (1): 191-194.
152. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Böhm M, White HD. Withdrawal of statins in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2003; 107 (3): e27.
153. Spencer FA, Fonarow GC, Frederick PD, Wright RS, Every N, Goldberg RJ, et al. Early withdrawal of statin therapy in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: national registry of myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2004; 164 (19): 2162-2168.
154. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, Fredrick PD, Dong W, Every N, et al. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol.* 2005; 96 (5): 611-616.
155. Schouten O, Hoeks SE, Welten GM, Davignon J, Kastelein JJ, Vidakovic R, et al. Effect of statin withdrawal on frequency of cardiac events after vascular surgery. *Am J Cardiol.* 2007; 100 (2): 316-320.
156. Curbuddu LX, Seamon MJ. Statin withdrawal: clinical implications and molecular mechanisms. *Pharmacotherapy.* 2006; 26 (9): 1288-1296.
157. Risselada R, Straatman H, van Kooten F, Dippel DW, van der Lugt A, Niessen WJ, et al. Withdrawal of statins and risk of subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2009; 40 (8): 2887-2892.
158. Lesaffre E, Kocmanová D, Lemos PA, Disco CM, Serruys PW. A retrospective analysis of the effect of noncompliance on time to first major adverse cardiac event in LIPS. *Clin Ther.* 2003; 25 (9): 2431-2447.
159. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. *Stroke.* 2007; 38 (10): 2652-2657.
160. Blanco M, Nombela F, Castellanos M, Rodríguez-Yáñez M, García-Gil M, Leira R, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology.* 2007; 69 (9): 904-910.
161. Daskalopoulou SS. When statin therapy stops: implications for the patient. *Curr Opin Cardiol.* 2009; 24 (5): 454-460.
162. Morrissey RP, Diamond GA, Kaul S. Statins in acute coronary syndromes: do the guideline recommendations match the evidence? *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (15): 1425-1433.
163. Laufs U, Custodis F, Böhm M. Who does not need a statin:

- too late in end-stage renal disease or heart failure? *Postgrad Med J*. 2009; 85 (1002): 187-189.
164. Meier N, Nedelchev K, Brekenfeld C, Galimanis A, Fischer U, Findling O, et al. Prior statin use, intracranial hemorrhage, and outcome after intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2009; 40 (5): 1729-17237.
165. Rashtchizadeh N, Argani H, Ghorbanihaghjo A, Nezami N, Safa J, Montazer-Saheb S. C-reactive protein level following treatment and withdrawal of lovastatin in diabetic nephropathy. *Iran J Kidney Dis*. 2009; 3 (2): 93-98.
166. Ruiz-Bailén M. Effect of delay statins withdrawal during admission in medical units. *Med Intensiva*. 2010; 34 (4): 268-272.
167. Skrlin S, Hou V. A review of perioperative statin therapy for noncardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010; 14 (4): 283-290.
168. Corrao G, Conti V, Merlino L, Catapano AL, Mancina G. Results of a retrospective database analysis of adherence to statin therapy and risk of nonfatal ischemic heart disease in daily clinical practice in Italy. *Clin Ther*. 2010; 32 (2): 300-310.
169. Pineda A, Cubeddu LX. Statin rebound or withdrawal syndrome: does it exist? *Curr Atheroscler Rep*. 2011; 13 (1): 23-30.
170. Westover MB, Bianchi MT, Eckman MH, Greenberg SM. Statin use following intracerebral hemorrhage: a decision analysis. *Arch Neurol*. 2011; 68 (5): 573-579.
171. Flaster M, Morales-Vidal S, Schneck MJ, Biller J. Statins in hemorrhagic stroke. *Expert Rev Neurother*. 2011; 11 (8): 1141-1149.
172. Chen YX, Wang XQ, Fu Y, Yao YJ, Kong MY, Nie RQ, et al. Pivotal role of inflammation in vascular endothelial dysfunction of hyperlipidemic rabbit and effects by atorvastatin. *Int J Cardiol*. 2011; 146 (2): 140-144.
173. U.S. Food and Drug Administration. Rebound of gastric acid secretion [Internet]. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration; Disponible en: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3650b1a\\_11.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3650b1a_11.pdf).
174. Waldum HL, Qvigstad G, Fossmark R, Kleveland PM, Sandvik AK. Rebound acid hypersecretion from a physiological, pathophysiological and clinical viewpoint. *Scand J Gastroenterol*. 2010; 45 (4): 389-394.
175. Decktor DL, Robinson M, Maton PN, Lanza FL, Gottlieb S. Effects of aluminum/magnesium hydroxide and calcium carbonate on esophageal and gastric pH in subjects with heartburn. *Am J Ther*. 1995; 2 (8): 546-552.
176. Monés J, Carrio I, Sainz S, Bernà L, Clavé P, Liszka M, et al. Gastric emptying of two radiolabelled antacids with simultaneous monitoring of gastric pH. *Eur J Nucl Med*. 1995; 22 (10): 1123-1128.
177. el-Omar E, Banerjee S, Wirz A, Penman I, Ardill JE, McColl KE. Marked rebound acid hypersecretion after treatment with ranitidine. *Am J Gastroenterol*. 1996; 91 (2): 355-359.
178. Mohammed R, Holden RJ, Hearn JB, McKibben BM, Buchanan KD, Crean GP. Effects of eight weeks' continuous treatment with oral ranitidine and cimetidine on gastric acid secretion, pepsin secretion, and fasting serum gastrin. *Gut*. 1983; 24 (1): 61-66.
179. Frislid K, Aadland E, Berstad A. Augmented postprandial gastric acid secretion due to exposure to ranitidine in healthy subjects. *Scand J Gastroenterol*. 1986; 21 (1): 119-122.
180. Fullarton GM, McLaughlan G, Macdonald A, Crean GP, McColl KE. Rebound nocturnal hypersecretion after four weeks treatment with an H2 receptor antagonist. *Gut*. 1989; 30 (4): 449-454.
181. Fullarton GM, Macdonald AM, McColl KE. Rebound hypersecretion after H2-antagonist withdrawal—a comparative study with nizatidine, ranitidine and famotidine. *Aliment Pharmacol Ther*. 1991; 5 (4): 391-398.
182. Nwokolo CU, Smith JT, Sawyerr AM, Pounder RE. Rebound intragastric hyperacidity after abrupt withdrawal of histamine H2 receptor blockade. *Gut*. 1991; 32 (12): 1455-1460.
183. Smith AD, Gillen D, Cochran KM, El-Omar E, McColl KE. Dyspepsia on withdrawal of ranitidine in previously asymptomatic volunteers. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94 (5): 1209-1213.
184. Solcia E, Rindi G, Silini E, Villani L. Enterochromaffin-like (ECL) cells and their growths: relationships to gastrin, reduced acid secretion and gastritis. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1993; 7 (1): 149-165.
185. Håkanson R, Chen D, Tielemans Y, Andersson K, Ryberg B, Sundler F, et al. ECL cells: biology and pathobiology. *Digestion*. 1994; 55 Suppl 3: 38-45.
186. Driman DK, Wright C, Tougas G, Riddell RH. Omeprazole produces parietal cell hypertrophy and hyperplasia in humans. *Dig Dis Sci*. 1996; 41 (10): 2039-2047.
187. Waldum HL, Arnestad JS, Brenna E, Eide I, Syversen U, Sandvik AK. Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut*. 1996; 39 (5): 649-653.
188. Gillen D, Wirz AA, Ardill JE, McColl KE. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and *Helicobacter pylori* status. *Gastroenterology*. 1999; 116 (2): 239-247.
189. Gillen D, Wirz AA, McColl KE. *Helicobacter pylori* eradication releases prolonged increased acid secretion following omeprazole treatment. *Gastroenterology*. 2004; 126 (4): 980-988.
190. Fossmark R, Johnsen G, Johannessén E, Waldum HL. Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21 (2): 149-154.
191. Yang YX, Hennessy S, Probert K, Hwang WT, Sedarat A, Lewis JD. Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2007; 133 (3): 748-754.
192. Robertson DJ, Larsson H, Friis S, Pedersen L, Baron JA, Sørensen HT. Proton pump inhibitor use and risk of colorectal cancer: a population-based, case-control study. *Gastroenterology*. 2007; 133 (3): 755-760.
193. Hatlebakk JG, Hyggen A, Madsen PH, Walle PO, Schulz T, Mowinckel P, et al. Heartburn treatment in primary care: randomised, double blind study for 8 weeks. *BMJ*. 1999; 319 (7209): 550-553.
194. Loffeld RJ, van der Putten AB. Rising incidence of reflux oesophagitis in patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy. *Digestion*. 2003; 68 (2-3): 141-144.
195. Wang JS, Varro A, Lightdale CJ, Lertkowitz N, Slack KN, Fingerhood ML, et al. Elevated serum gastrin is associated with a history of advanced neoplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105 (5): 1039-1045.
196. McCarthy DM. Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: clues and conclusions. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010; 26 (6): 624-631.
197. Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, Thomsen RW, Sørensen HT, Olsen JH, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2009; 100 (9): 1503-1507.
198. Hung PD, Schubert ML, Mihás AA. Zollinger-Ellison Syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2003; 6 (2): 163-170.
199. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem? *Am J Gastroenterol*. 2004; 99 (1): 23-32.
200. Hodgson N, Koniaris LG, Livingstone AS, Franceschi D. Gastric carcinoids: a temporal increase with proton pump introduction. *Surg Endosc*. 2005; 19 (12): 1610-1612.
201. Waldum HL, Gustafsson B, Fossmark R, Qvigstad G. Antiulcer drugs and gastric cancer. *Dig Dis Sci*. 2005; 50 Suppl 1: S39-44.
202. Hunfeld NG, Geus WP, Kuipers EJ. Systematic review: Rebound acid hypersecretion after therapy with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25 (1): 39-46.
203. Fossmark R, Waldum H. Rebound acid hypersecretion. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25 (8): 999-1000.
204. Björnsson E, Abrahamsson H, Simrén M, Mattsson N, Jensen C, Agerforz P, et al. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24 (6): 945-54.
205. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volun-

- teers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology*. 2009; 137 (1): 80-87.
206. Niklasson A, Lindström L, Simrén M, Lindberg G, Björnsson E. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105 (7): 1531-1537.
207. Reimer C, Bytzer P. Discontinuation of long-term proton pump inhibitor therapy in primary care patients: a randomized placebo-controlled trial in patients with symptom relapse. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 22 (10): 1182-1188.
208. Juul-Hansen P, Rydning A. Clinical and pathophysiological consequences of on-demand treatment with PPI in endoscopy-negative reflux disease. Is rebound hypersecretion of acid a problem? *Scand J Gastroenterol*. 2011; 46 (4): 398-405.
209. Bashford JN, Norwood J, Chapman SR. Why are patients prescribed proton pump inhibitors? Retrospective analysis of link between morbidity and prescribing in the General Practice Research Database. *BMJ*. 1998; 317 (7156): 452-456.
210. Nardino RJ, Vender RJ, Herbert PN. Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95 (11): 3118-3122.
211. Pillans PI, Kubler PA, Radford JM, Overland V. Concordance between use of proton pump inhibitors and prescribing guidelines. *Med J Aust*. 2000; 172 (1): 16-18.
212. Raghunath AS, O'Morain C, McLoughlin RC. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22 Suppl 1: 55-63.
213. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ*. 2008; 336 (7634): 2-3.
214. Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky De Muckadell OB. Use of anti-secretory medication: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20 (5): 577-583.
215. Danish Medicines Agency. Medicinal product statistics in Denmark 2007. Copenhagen: Danish Medicines Agency. 2008.
216. Reimer C, Bytzer P. Clinical trial: long-term use of proton pump inhibitors in primary care patients - a cross sectional analysis of 901 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 30 (7): 725-732.
217. Hollingworth S, Duncan EL, Martin JH. Marked increase in proton pump inhibitors use in Australia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010; 19 (10): 1019-1024.
218. Ramser KL, Sprabery LR, Hamann GL, George CM, Will A. Results of an intervention in an academic Internal Medicine Clinic to continue, step-down, or discontinue proton pump inhibitor therapy related to a tennessee Medicaid formulary change. *J Manag Care Pharm*. 2009; 15 (4): 344-350.
219. Talley NJ, Vakili N; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100 (10): 2324-2337.
220. Barton PM, Moayyedi P, Talley NJ, Vakili NB, Delaney BC. A second-order simulation model of the cost-effectiveness of managing dyspepsia in the United States. *Med Decis Making*. 2008; 28 (1): 44-55.
221. Naunton M, Peterson GM, Bleasel MD. Overuse of proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther*. 2000; 25 (5): 333-340.
222. Limmer S, Ittel TH, Wietholtz H. Secondary and primary prophylaxis of gastropathy associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs or low-dose-aspirin: a review based on four clinical scenarios. *Z Gastroenterol*. 2003; 41 (8): 719-728.
223. Marie I, Moutot A, Tharrasse A, Hellot MF, Robaday S, Hervé F, et al. Validity of proton pump inhibitors' prescriptions in a department of internal medicine. *Rev Med Interne*. 2007; 28 (2): 86-93.
224. Ntaios G, Chatzinikolaou A, Kaiafa G, Savopoulos C, Hatzitolios A, Karamitsos D. Evaluation of use of proton pump inhibitors in Greece. *Eur J Intern Med*. 2009; 20 (2): 171-173.
225. Adamopoulos AB, Sakizlis GN, Nasothimiou EG, Anastasopoulou I, Anastasakou E, Kotsi P, et al. Do proton pump inhibitors attenuate the effect of aspirin on platelet aggregation? A randomized crossover study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009; 54 (2): 163-168.
226. Van Soest EM, Siersema PD, Dieleman JP, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Persistence and adherence to proton pump inhibitors in daily clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24 (2): 377-385.
227. Mathieu N. Risk of long-term treatment with proton pump inhibitors. *Rev Prat*. 2008; 58 (13): 1451-1454.
228. McColl KE, Gillen D. Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat. *Gastroenterology*. 2009; 137 (1): 20-22.
229. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med*. 2009; 122 (10): 896-903.
230. Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol*. 2010; 16 (19): 2323-2330.
231. Oh S. Proton pump inhibitors - uncommon adverse effects. *Aust Fam Physician*. 2011; 40 (9): 705-708.
232. Niv Y. Gradual cessation of proton pump inhibitor (PPI) treatment may prevent rebound acid secretion, measured by the alkaline tide method, in dyspepsia and reflux patients. *Med Hypotheses*. 2011; 77 (3): 451-452.
233. Teixeira MZ. Homeopathic use of modern medicines: utilisation of the curative rebound effect. *Med Hypotheses*. 2003; 60 (2): 276-283.
234. Teixeira MZ. 'Paradoxical strategy for treating chronic diseases': a therapeutic model used in homeopathy for more than two centuries. *Homeopathy*. 2005; 94 (4): 265-266.
235. Teixeira MZ. New homeopathic medicines: use of modern drugs according to the principle of similitude. *Homeopathy*. 2011; 100 (4): 244-252.
236. Teixeira MZ. Homeopathic use of modern drugs: therapeutic application of the paradoxical reaction of the organism or rebound effect. *Int J High Dilution Res*. 2011; 10 (37): 338-352.
237. Novos medicamentos homeopáticos: uso dos fármacos modernos segundo o princípio da similitude / New homeopathic medicines: use of modern drugs according to the principle of similitude [Internet]. São Paulo: Marcus Zulian Teixeira; 2010. Disponible en: <http://www.newhomeopathicmedicines.com>.
238. Rassin E, Merckelbach H, Muris P. Paradoxical and less paradoxical effects of thought suppression: a critical review. *Clin Psychol Rev*. 2000; 20 (8): 973-995.
239. Enticott PG, Gold RS. Contrasting the ironic monitoring and motivational explanations of postsuppressional rebound. *Psychol Rep*. 2002; 90 (2): 447-450.
240. Fehm L, Margraf J. Thought suppression: specificity in agoraphobia versus broad impairment in social phobia? *Behav Res Ther*. 2002; 40 (1): 57-66.
241. Erskine JA, Georgiou GJ, Kvavilashvili L. I suppress, therefore I smoke: effects of thought suppression on smoking behavior. *Psychol Sci*. 2010; 21 (9): 1225-1230.
242. Erskine JA, Georgiou GJ. Effects of thought suppression on eating behaviour in restrained and non-restrained eaters. *Appetite*. 2010; 54 (3): 499-503.
243. Denzler M, Förster J, Liberman N, Rozenman M. Aggressive, funny, and thirsty: a Motivational Inference Model (MIMO) approach to behavioral rebound. *Pers Soc Psychol Bull*. 2010; 36 (10): 1385-1396.
244. Geeraert N, Van Boven L, Yzerbyt VY. Similarity on the rebound: inhibition of similarity assessment leads to an ironic post-suppressional rebound. *Q J Exp Psychol (Colchester)*. 2011; 64 (9): 1788-1796.
245. Bryant RA, Wyzenbeek M, Weinstein J. Dream rebound of suppressed emotional thoughts: the influence of cognitive load. *Conscious Cogn*. 2011; 20 (3): 515-522.
246. Stolley PD. Asthma mortality. Why the United States was spared an epidemic of deaths due to asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1972; 105 (6): 883-890.
247. Keating G, Mitchell EA, Jackson R, Beaglehole R, Rea H.



- Trends in sales of drugs for asthma in New Zealand, Australia, and the United Kingdom, 1975-81. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984; 289 (6441): 348-351.
248. Mormile F, Chiappini F, Feola G, Ciappi G. Deaths from asthma in Italy (1974-1988): is there a relationship with changing pharmacological approaches? *J Clin Epidemiol*. 1996; 49 (12): 1459-1466.
249. Pearce N, Beasley R, Crane J, Burgess C, Jackson R. End of the New Zealand asthma mortality epidemic. *Lancet*. 1995; 345 (8941): 41-44.
250. Beasley R, Pearce N, Crane J, Burgess C. Beta-agonists: what is the evidence that their use increases the risk of asthma morbidity and mortality? *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104 (2 Pt 2): S18-30.
251. Hussey PS, Anderson GF, Osborn R, Feek C, McLaughlin V, Millar J, et al. How does the quality of care compare in five countries? *Health Aff (Millwood)*. 2004; 23 (3): 89-99.
252. U.S. Food and Drug Administration. Public Health Advisory: FDA proposes new warnings about suicidal thinking, behavior in young adults who take antidepressant medications. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration; cc 1996 [publicado 2 may 2007]. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108905.htm>.
253. Garza I, Schwedt TJ. Diagnosis and management of chronic daily headache. *Semin Neurol*. 2010; 30 (2): 154-166.
254. Couch JR. Update on chronic daily headache. *Curr Treat Options Neurol*. 2011; 13 (1): 41-55.
255. Cevoli S, Cortelli P. Italian Law "measures to guarantee the access to palliative and pain treatments": rebound on headaches' management. *Neurol Sci*. 2011; 32 Suppl 1: S77-79.
256. Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry*. 2010; 25 Suppl 2: S12-21.
257. Howland RH. Potential adverse effects of discontinuing psychotropic drugs. Part 1: Adrenergic, cholinergic, and histamine drugs. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2010; 48 (6): 11-14.
258. Howland RH. Potential adverse effects of discontinuing psychotropic drugs: part 2: antidepressant drugs. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2010; 48 (7): 9-12.
259. Howland RH. Potential adverse effects of discontinuing psychotropic drugs. Part 3: Antipsychotic, dopaminergic, and mood-stabilizing drugs. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2010; 48 (8): 11-14.
260. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol*. 2010; 9 (4): 438-446.
261. Coyle PK. The role of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis. *Am J Manag Care*. 2010; 16 (6 Suppl): S164-170.
262. West TW, Cree BA. Natalizumab dosage suspension: are we helping or hurting? *Ann Neurol*. 2010; 68 (3): 395-399.
263. Tan IL, McArthur JC, Clifford DB, Major EO, Nath A. Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML. *Neurology*. 2011; 77 (11): 1061-1067.
264. Schaaf SM, Pitt D, Racke MK. What happens when natalizumab therapy is stopped? *Expert Rev Neurother*. 2011; 11 (9): 1247-1250.
265. O'Connor PW, Goodman A, Kappos L, Lublin FD, Miller DH, Polman C, et al. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2011; 76 (22): 1858-1865.
266. Agarwal S, Agarwal S, Gupta P, Agarwal PK, Agarwal G, Bansal A. Risk of atypical femoral fracture with long-term use of alendronate (bisphosphonates): a systemic review of literature. *Acta Orthop Belg*. 2010; 76 (5): 567-571.
267. Giusti A, Hamdy NA, Papapoulos SE. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy: A systematic review of case/ case series studies. *Bone*. 2010; 47 (2): 169-180.
268. Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Buc-ci-Rechtweg C, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med*. 2010; 362 (19): 1761-1771.
269. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2010; 25 (11): 2267-2294.
270. Girgis CM, Sher D, Seibel MJ. Atypical femoral fractures and bisphosphonate use. *N Engl J Med*. 2010; 362 (19): 1848-1849.
271. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Cumulative alendronate dose and the long-term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95 (12): 5258-5265.
272. Rizzoli R, Akesson K, Bouxsein M, Kanis JA, Napoli N, Papapoulos S, et al. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. *Osteoporos Int*. 2011; 22 (2): 373-390.
273. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA*. 2011; 305 (8): 783-789.
274. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med*. 2011; 364 (18): 1728-1737.
275. Kim SY, Schneeweiss S, Katz JN, Levin R, Solomon DH. Oral bisphosphonates and risk of subtrochanteric or diaphyseal femur fractures in a population-based cohort. *J Bone Miner Res*. 2011; 26 (5): 993-1001.
276. Thompson RN, Phillips JR, McCauley SH, Elliott JR, Moran CG. Atypical femoral fractures and bisphosphonate treatment: Experience in two large United Kingdom teaching hospitals. *J Bone Joint Surg Br*. 2012; 94 (3): 385-390.
277. Vanderschueren D, Cosman F. Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives: Effects of discontinuation or long-term continuation on bone turnover and fracture risk-a perspective. *J Bone Miner Res*. 2012; 27 (5): 963-974.