

Bases científicas del principio de curación homeopática en la farmacología moderna

Marcus Zulian Teixeira*

*MD,BC en homeopatía; PhD, catedrático e investigador, materia de Fundamentos de la Homeopatía, Escuela de Medicina, Universidad de São Paulo (FMUSP); miembro de la Cámara Técnica de Homeopatía, Consejo Médico Regional del Estado de São Paulo (CREMESP), Brasil. Correo: marcus@homeozulian.med.br

Resumen

Antecedentes: La homeopatía emplea el denominado ‘principio de similares’ como método terapéutico – el cual consiste en administrar medicamentos que provocan ciertos síntomas en individuos sanos para tratar síntomas similares en individuos enfermos (*similia similibus curantur*) - para inducir una reacción curativa secundaria del cuerpo en contra de sus propios trastornos. Esta reacción secundaria (vital, homeostática o paradójica) del cuerpo se basa en el ‘efecto de rebote’ de los fármacos modernos, un tipo de evento adverso que se produce después de interrumpir varias clases de fármacos prescritos según el ‘principio de los contrarios’ (contraria contrariis curantur). **Objetivo:** La presente revisión ha buscado justificar científicamente el principio de curación homeopática frente a la farmacología clínica y experimental a través de un estudio sistemático del efecto de rebote de los fármacos modernos o reacción paradójica del cuerpo. **Métodos:** Empleando como referencia estudios y revisiones sobre el tema publicados a partir de 1998, actualizamos los datos añadiendo estudios recientes incluidos en la base de datos PubMed. **Resultados:** El efecto de rebote se produce después de interrumpir varias clases de fármacos con acción contraria a los síntomas de las enfermedades, exacerbándolos a niveles superiores a aquellos previos al tratamiento. Independientemente de la enfermedad, fármaco, dosis y duración del tratamiento, el fenómeno del rebote se manifiesta en una pequeña proporción de los individuos susceptibles. Siguiendo las premisas homeopáticas, los fármacos modernos también podrían usarse según el principio de la similitud terapéutica, empleando entonces el efecto de rebote (reacción paradójica) con propósito curativo. **Conclusiones:** Evidenciado por cientos de estudios que constatan la similitud de conceptos y manifestaciones, el efecto de rebote de los fármacos modernos justifica científicamente el principio de la cura homeopática. Aunque el fenómeno de rebote es un evento adverso estudiado por la farmacología moderna, no es conocido por los profesionales de la atención médica, lo cual priva a los médicos de un conocimiento indispensable para el manejo seguro de los fármacos.

PALABRAS CLAVE:

Homeopatía; Farmacología; Efectos fisiológicos de los fármacos; Ley de los similares; Acción farmacodinámica de los remedios homeopáticos; Acción secundaria; Efecto de rebote.

Abstract

Background: Homeopathy employs the so-called 'principle of similars' as therapeutic method - which consists in administering medicines that cause certain symptoms in healthy individuals to treat similar symptoms in sick individuals (*similia similibus curantur*) - to induce a secondary and healing reaction by the body against its own disorders. This secondary (vital, homeostatic or paradoxical) reaction of the body is based on the 'rebound effect' of modern drugs, a type of adverse event that occurs following discontinuation of several classes of drugs prescribed according to the 'principle of contraries' (*contraria contrariis curantur*). **Aim:** The present review sought to scientifically substantiate the homeopathic healing principle vis-à-vis experimental and clinical pharmacology through a systematic study of the rebound effect of modern drugs or paradoxical reaction of the body. **Methods:** Employing as reference studies and revisions on the subject published since 1998, we updated the data adding recent studies included in database PubMed. **Results:** The rebound effect occurs after discontinuation of several classes of drugs with action contrary to the symptoms of diseases, exacerbating them to levels above the ones before treatment. Regardless of disease, drug, dose and duration of treatment, the rebound phenomenon manifests in a small proportion of susceptible individuals. Following the homeopathic premises, modern drugs might also be used according to the principle of therapeutic similitude, thus employing the rebound effect (paradoxical reaction) with curative intent. **Conclusions:** Evidenced by hundreds of studies that attest to the similarity of concepts and manifestations, the rebound effect of modern drugs scientifically substantiates the principle of homeopathic cure. Although the rebound phenomenon is an adverse event studied by modern pharmacology, it is not known by health care professionals, thus depriving doctors of knowledge indispensable for safe management of drugs.

KEYWORDS:

Homeopathy; Pharmacology; Physiological effects of drugs; Law of similars; Pharmacodynamic action of homeopathic remedies; Secondary action; Rebound effect.

Reedición de "Teixeira MZ. Scientific basis of the homeopathic healing principle in modern pharmacology. Rev Homeopatia (São Paulo). 2017;80(3/4):36-81". Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/hom-12033?lang=en>

Introducción

Tan tempranamente como en la antigua Grecia, Hipócrates, el 'Padre de la Medicina', enseñó que las enfermedades podían ser tratadas según el principio de los contrarios (*contraria contrariis curantur*) o de los similares (*similia similibus curantur*). Estas recomendaciones fueron seguidas por escuelas de medicina posteriores [1-3].

En la actualidad, el principio de los contrarios es empleado de forma extensiva en la terapéutica convencional. Se utilizan medicamentos cuya acción primaria es contraria ('anti') a los signos o síntomas de las enfermedades para neutralizar o paliar sus manifestaciones. A su vez, el principio de los similares se aplica en la terapéutica homeopática. Se utilizan medicamentos cuya acción primaria es similar (*homeo*) a los signos y síntomas de las enfermedades para disparar una reacción en el cuerpo en contra de tales manifestaciones, es decir, la enfermedad.

El método homeopático de tratamiento se basa en cuatro pilares: 1) principio de similitud terapéutica; 2) medicamentos probados en individuos sanos (estudios patogénicos homeopáticos – HPT (por sus si-

glas en inglés)); 3) prescripción de medicamentos individualizados; y 4) uso de medicamentos agitados y diluidos en serie (potenciados) (diluciones altas – HD (por sus siglas en inglés)). Aunque se atribuye gran relevancia a las HD – introducidas posteriormente en el modelo homeopático inicialmente para reducir al mínimo posible el empeoramiento (‘agravación’) de los síntomas resultantes de la aplicación del principio de similitud – los primeros dos pilares representan en sí el cimiento del modelo epistemológico homeopático (el núcleo duro, en términos de Lakatos) [4]. A su vez, los medicamentos deben ser individualizados (seleccionados conforme a todas los signos y síntomas característicos que presentan los pacientes) como condición indispensable para disparar una respuesta terapéutica.

Dada la relevancia epistemológica de la similitud terapéutica frente al resto de los supuestos homeopáticos, en 1998 este autor inició un proyecto con el objetivo de proporcionar bases científicas para este principio a través del estudio sistemático del ‘efecto de rebote’ de los fármacos modernos (‘reacción paradójica’ del cuerpo) [7-23]. El efecto de rebote consiste en la aparición de una reacción secundaria opuesta y posterior al final de la acción primaria de innumerables categorías de fármacos paliativos convencionales. Este fenómeno es análogo a aquel descrito en la homeopatía, como se muestra a continuación.

A lo largo de la década pasada, los farmacólogos sugirieron una estrategia terapéutica denominada ‘farmacología paradójica’. Similar a aquella aplicada en la homeopatía durante más de dos siglos, propone el uso de los fármacos convencionales que provocan una exacerbación a corto plazo de la enfermedad para tratar la misma enfermedad a largo plazo [24-36]. De forma análoga, desde el inicio de la investigación [7-9] hemos propuesto el uso de los fármacos modernos siguiendo el principio de similitud terapéutica; en otras palabras, utilizar fármacos que provocan eventos adversos similares a las manifestaciones de la enfermedad para su tratamiento homeopático. Esto significa emplear el efecto de rebote (reacción paradójica) con propósito curativo [37-46]. Los resultados son prometedores y las indicaciones son innumerables. Uno de los ejemplos es el uso de estrógeno potenciado para el tratamiento del dolor pélvico relacionado con la endometriosis [44-46].

La presente revisión del efecto de rebote de los fármacos modernos busca proporcionar bases científicas al principio de curación homeopática (similitud terapéutica) frente a la farmacología clínica y

experimental, demostrando las propiedades, particularidades y similitudes entre ambos fenómenos.

Materiales y métodos

Los estudios de referencia fueron estudios y revisiones sobre el efecto de rebote que hemos publicado desde 1998 [7-23,37-46]. Los datos fueron actualizados a través de una búsqueda de estudios recientes incluidos en la base de datos PubMed usando las palabras clave ‘rebote’, ‘retirada’, ‘paradójico’, ‘ácido acetilsalicílico’, ‘antiinflamatorio’, ‘broncodilatador’, ‘antidepresivo’, ‘estatina’, ‘inhibidor de la bomba de protones’, ‘bisfosfonato’, ‘terapia biológica’ y ‘fármaco inmunomodulador’. También describimos sugerencias de uso de los fármacos modernos con base en el principio de similitud terapéutica [24-36,37-46], es decir, aplicando el efecto de rebote (reacción paradójica) con propósito curativo. Se proporcionan ejemplos de la práctica clínica actual.

El principio de similitud según la homeopatía

En el desarrollo del enfoque homeopático del tratamiento, Samuel Hahnemann (1755- 1843) recurrió al método fenomenológico de la investigación cualitativa para describir los efectos de los fármacos contemporáneos sobre la fisiología humana y fundamentar el principio de similitud terapéutica. Hahnemann advirtió primero que, en individuos sanos, los medicamentos provocan signos y síntomas similares a los que presentan los pacientes curados con los mismos medicamentos. Buscó después confirmar esta observación empírica a través de la analogía y enumeración. Estudió la literatura y encontró cientos de reportes clínicos de médicos de todo tiempo y lugar, los cuales involucraban muchas categorías distintas de fármacos (argumento fuerte) que confirmaron su hallazgo [*“Examples of homeopathic cures performed unintentionally by physicians of the old school of medicine”*]; Ejemplos de curas homeopáticas realizadas accidentalmente por médicos de la vieja escuela de medicina, 47]. Con estas evidencias disponibles y a través de la aplicación del razonamiento inductivo aristotélico (modus ponens), Hahnemann describió el principio de curación homeopática: **para que cualquier medicamento cure los síntomas del enfermo, éste debe inducir síntomas similares en el sano:**

“Y de dónde podría provenir ese poder curativo que éste [arsénico] presenta en ciertas clases de fiebres intermitentes (una virtud atestigüada por tantos miles de ejemplos, pero en cuya aplicación práctica no se ha observado aún una precaución suficiente, así como cuya virtud fuere proclamada hace siglos por Nicholas Myrepsus y posteriormente puesta fuera de duda por el testimonio de Slevogt, Molitor, Jacobi, J.C. Bernhardt, Jüngken, Fauve, Brera, Darwin, May, Jackson y Fowler) si no procediera de **su peculiar facultad de provocar la fiebre** que ha sido subrayada por casi todos los observadores de los inconvenientes que son resultado de esta sustancia, en particular Amatus Lusitanus, Degner, Buchholz, Heun y Knape. Podemos dar crédito seguro a E. Alexander, cuando nos dice que el **arsénico** es un remedio supremo en algunos casos de angina de pecho, dado que Tachenius, Guilbert, Preussius, Thilenius, y Pyl le han visto provocar una fuerte **opresión del pecho**; Gresselius, una **disnea que llegaba casi a la sofocación**; y Majault, en particular, lo ha visto producir **ataques repentinos de asma estimulados por caminar, acompañados de gran postración de las energías vitales** (énfasis del original)” [47, p. 81-2].

Tradicionalmente se afirma que la homeopatía comenzó con la publicación de Hahnemann de *Essay on a new principle to ascertaining the curative powers of drugs* [Ensayo sobre un nuevo principio para determinar los poderes curativos de los fármacos] [48], en 1796. En este ensayo, Hahnemann describió los efectos farmacológicos de docenas de medicamentos contemporáneos, distinguiendo entre sus ‘acciones directas primarias’ y las consiguientes y opuestas ‘acciones indirectas secundarias’ del cuerpo, evidenciando así el nuevo principio de curación. Continuando con el ejemplo del arsénico:

Arsénico (Arsenicum album).

- **Acción directa primaria:** Tendencia a excitar espasmo en los vasos sanguíneos y escalofríos, con paroxismos diarios; con uso continuo en grandes dosis, provoca gradualmente un estado febril casi constante; reducción del tono de la fibra muscular y de la sensibilidad del nervio (parálisis); promueve la tos (asma); provoca algunas enfermedades crónicas de la piel (descamación).
- **Acción indirecta secundaria (principio de curación):** Tratamiento de fiebre intermitente, con recurrencia diaria; útil para fiebre hé-

tica y remitente; algunos tipos de parálisis; tos (asma); enfermedades similares de la piel.

En § 63 a 65 del *Organón de la Medicina* [49], Hahnemann intentó dar una explicación fisiológica a tal ‘ley de curación natural’. Fundamentó el principio de similitud en la acción primaria de los fármacos y la consiguiente y opuesta acción secundaria, o bien la reacción vital del cuerpo:

“Cada agente actúa sobre la fuerza vital, cada medicamento perturba en mayor o menor medida la energía vital, y provoca una cierta alteración en la salud del individuo durante un periodo de tiempo más largo o más corto. Esto se denomina acción primaria. Aunque producida al mismo tiempo por el medicamento y la fuerza vital, se debe principalmente al primero. Por su acción, nuestra energía vital intenta oponer su propia energía. Esta acción de resistencia es una propiedad; es, de hecho, una acción automática de nuestra capacidad de conservar la vida, que lleva el nombre de acción secundaria o contraria” (*Organón de la Medicina*, § 63) [49].

Como ejemplo, Hahnemann describió las acciones primarias de los fármacos en los distintos sistemas fisiológicos y las consiguientes acciones secundarias (reacción) del cuerpo, caracterizadas por efectos opuestos a los cambios fisiológicos primarios. Estos últimos hacen que el cuerpo regrese al estado anterior a la intervención (“capacidad de conservar la vida”, es decir, la homeostasis moderna):

[...] Una vivacidad excesiva sigue al consumo de un café fuerte (acción primaria), aunque después quedan aletargamiento y somnolencia durante un tiempo prolongado (reacción, acción secundaria), si esto no se elimina de nuevo durante un breve periodo de tiempo bebiendo nuevas cantidades de café (paliativo). Después del profundo sueño de aturdimiento provocado por el opio (acción primaria), la noche siguiente será absolutamente la más insomne (reacción, acción secundaria). Después de la constipación producida por el opio (acción primaria), sobreviene la diarrea (acción secundaria); y después del purgado con medicamentos que irritan los intestinos, sobreviene constipación de varios días de duración (acción secundaria). Y, del mismo modo ocurre siempre, después de la acción primaria de un medicamento que produce, en grandes dosis, un profundo cambio en la salud de una per-

sona sana, se produce un estado exactamente opuesto por acción secundaria de nuestra energía vital cuando, según se ha observado, existe realmente tal estado” (*Organón de la Medicina*, § 65) [49].

Señalando los resultados desagradables del uso indiscriminado de medicamentos con acción contraria a los signos y síntomas de la enfermedad (*Organón de la Medicina*, § 59-61) [49], Hahnemann llamó la atención acerca del hecho de que la acción secundaria (reacción vital) del cuerpo podría provocar efectos no deseables (“una recaída – de hecho, una agravación palpable de la enfermedad”). Por lo tanto, al negar la eficacia del tratamiento paliativo o antipático (principio de los contrarios) para el tratamiento de las enfermedades crónicas, Hahnemann buscó validar el tratamiento homeopático (principio de similitud) recurriendo al razonamiento deductivo aristotélico (modus tollens, afirmación a través de la negación, demostración indirecta, es decir, la hipótesis nula de la bioestadística moderna):

“Los síntomas importantes de las enfermedades persistentes nunca han sido tratados con tales remedios antagónicos paliativos, sin que el estado opuesto, una recaída – de hecho, una agravación palpable de la enfermedad – ocurriera unas cuantas horas después. Para una tendencia persistente a la somnolencia durante el día, el médico prescribía café, cuya acción primaria es vigorizar, pero al agotarse su acción, la somnolencia diurna se incrementaba; - para la interrupción frecuente del sueño por la noche, sin considerar los demás síntomas de la enfermedad, prescribía opio que, en virtud de su acción primaria, producía sueño (aturdido, soporoso) esa noche, pero las noches subsiguientes eran aún más insomnes que las anteriores; - a las diarreas crónicas, sin considerar los demás signos mórbidos, oponía también opio, cuya acción primaria es constipar los intestinos y, después de una detención transitoria de la diarrea, ésta se agravaba aún más; - podían suprimirse dolores violentos y frecuentemente recurrentes de todo tipo con opio, pero por un tiempo breve; después siempre regresaban con una severidad mayor, con frecuencia intolerable, o bien alguna afección mucho peor llegaba en su lugar. [...] se buscó combatir la debilidad de la vejiga, con la consiguiente retención de orina, mediante el trabajo antipático de las cantáridas para estimular los conductos urinarios, con lo cual ciertamente la orina era expulsada en un primer momento,

aunque después la vejiga se tornaba menos capaz de estimulación y menos capaz de contraerse, y la parálisis de la vejiga era inminente; - con grandes dosis de fármacos purgantes y sales laxantes, que excitan los intestinos para la evacuación frecuente, se buscó eliminar una tendencia crónica a la constipación pero, en la acción secundaria, los intestinos se estreñeron aún más; [...] las partes severamente quemadas experimentaban alivio instantáneo con la aplicación de agua fría, pero el dolor de la quemadura se incrementaba después a un grado increíble y la inflamación se incrementaba y propagaba aún más [...] Con qué frecuencia, en una palabra, la enfermedad se agrava, o bien ocurre algo incluso peor por la acción secundaria de tales remedios antagónicos (antipáticos), y esto no es percibido por la vieja escuela con sus falsas teorías, aunque la experiencia lo demuestra de modo terrible” (*Organón de la Medicina*, § 59) [49].

Dado que la reacción secundaria del cuerpo (opuesta a la acción primaria del fármaco) podría ocurrir con cualquier categoría de fármacos, independientemente de la dosis (ponderable o altamente diluida), Hahnemann elevó el principio de similitud al estatus de “fenómeno natural” (*Organón de la Medicina*, § 58, 61, 110-112) [49].

Administrando al enfermo precisamente los mismos medicamentos que inducen síntomas similares en los sanos en estudios patogénicos homeopáticos (HPT, por sus siglas en inglés) (similar a nuestros estudios clínicos fase I) [50,51], el objetivo de la similitud terapéutica es disparar una reacción homeostática curativa haciendo que el cuerpo reaccione contra sus propios trastornos. Debe advertirse que los términos ‘reacción/acción secundaria’, ‘reacción vital’ y ‘reacción homeostática’ designan un mismo y único fenómeno, es decir, al capacidad de los seres humanos para mantener el ambiente interno constante (homeostasis) a través del auto-ajuste automático de los procesos fisiológicos, que van desde mecanismos celulares simples hasta funciones mentales complejas.

El principio de similitud en la farmacología moderna

En términos científicos modernos, la ‘acción primaria’ de Hahnemann corresponde a los ‘efectos se-

cundarios, adversos y terapéuticos' de los fármacos convencionales. A su vez, la 'reacción vital' o 'acción secundaria' homeopática corresponde al 'efecto de rebote' o 'reacción paradójica' del cuerpo que sigue a la interrupción de innumerables categorías de fármacos que funcionan de forma opuesta (paliativa, antagónica o enantiopática) a los signos y síntomas de la enfermedad.

Por definición, el 'efecto de rebote' consiste en la producción de síntomas negativos incrementados cuando el efecto de un fármaco ha pasado o el paciente ya no responde al fármaco; si un fármaco produce un efecto de rebote, la enfermedad para cuyo tratamiento fue utilizado podría regresar con mayor fuerza aún cuando el fármaco se interrumpe o pierde efectividad [52]. De manera análoga, la 'reacción paradójica' es una respuesta opuesta al efecto previsto de un fármaco. Brevemente, podríamos entender el efecto de rebote como una manifestación automática e instintiva de los mecanismos homeostáticos que buscan restablecer el estado original, alterado por la acción primaria de los fármacos, produciendo un efecto opuesto y contrario a aquel esperado.

Según las revisiones sobre este tema [53-55], el efecto de rebote parece seguir a la suspensión o interrupción de los fármacos, provocando manifestaciones con una intensidad más fuerte y/o más frecuente que aquellas originalmente suprimidas (que lo distinguen de la recaída de la enfermedad original después del final de la acción primaria de los fármacos). Estas manifestaciones aparecen a intervalos variables y su duración es variable. Como una característica intrínseca al fenómeno, debe considerarse un intervalo de tiempo mínimo para tener una noción sólida de la verdadera magnitud del fenómeno. Este intervalo mínimo corresponde al metabolismo completo de los fármacos o ausencia de efecto terapéutico (vida biológica media). Aunque la interrupción es un requisito para que se manifieste el efecto de rebote – dado que la acción primaria continúa mientras los receptores se encuentren ligados al fármaco – algunos estudios han mostrado que podría ocurrir también a lo largo del desarrollo del tratamiento, en casos de fracaso terapéutico o desarrollo de tolerancia, taquifilaxia o desensibilización de los receptores. A su vez, la reducción progresiva del fármaco evita una interrupción abrupta, por lo que reduce al mínimo la ocurrencia del efecto de rebote.

Los siguientes ejemplos con distintas categorías de fármacos ilustran la naturaleza universal del efecto de rebote [7-23].

Los fármacos utilizados clásicamente para el tratamiento de la **angina de pecho** (β -bloqueadores, bloqueadores del canal de calcio, nitratos y otros) con efectos benéficos a través de su acción primaria, podrían disparar un incremento paradójico de la frecuencia e intensidad del dolor de pecho después de su interrupción. Los fármacos utilizados para la **hipertensión arterial** (agonistas α -2, β -bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, por sus siglas en inglés), inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO, por sus siglas en inglés), nitratos, nitroprusiato sódico, hidralazina y otros) podrían producir hipertensión arterial de rebote una vez que termina el efecto biológico primario. Los fármacos **antiarrítmicos** (adenosina, amiodarona, β -bloqueadores, bloqueadores del canal de calcio, disopiramida, flecainida, lidocaína, mexiletina, moricizina y procainamida, entre otros) pueden disparar exacerbación de rebote de las arritmias ventriculares basales. Los fármacos **antitrombóticos** (argatrobán, bezafibrato, heparina, salicilatos, warfarina, clopidogrel y otros) podrían fomentar complicaciones trombóticas como resultado del efecto de rebote. Los fármacos con efecto **pleiotrópico o vasoprotector** primario (estatinas) podrían provocar disfunción endotelial de rebote, produciendo predisposición a accidentes vasculares paradójicos.

De forma análoga, la interrupción de **ansiolíticos** (barbituratos, benzodiazepinas, carbamatos y otros), **hipnóticos sedantes** (barbituratos, benzodiazepinas, morfina, prometazina, zopiclona y otros), **estimulantes del sistema nervioso central** (anfetaminas, cafeína, cocaína, mazindol, metilfenidato y otros), **antidepresivos** (tricíclicos, inhibidores de MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y otros) o **antipsicóticos** (clozapina, fenotiazinas, haloperidol, pimozida y otros) podrían provocar agravación de rebote de la enfermedad original después del final de su efecto terapéutico primario.

Agentes **antiinflamatorios** (esteroides, ibuprofeno, indometacina, paracetamol, salicilatos y otros) podrían disparar un incremento paradójico de la inflamación y trombosis de rebote (ibuprofeno, indometacina, diclofenaco, salicilatos, rofecoxib y celecoxib, entre otros) como una función de su acción primaria de anti-agregación plaquetaria.

Los **analgésicos** (cafeína, bloqueadores de los canales de calcio, clonidina, ergotamina, metisergida, opiatos, salicilatos y otros) podrían provocar hiperalgesia de rebote. Los **diuréticos** (furosemida, torasemida, triamtereno y otros) podrían provocar retención de sodio y potasio de rebote, con un con-

siguiente incremento del volumen plasmático y la presión arterial. Los **broncodilatadores** (agonistas β -adrenérgicos de acción corta y prolongada, cromoglicato de sodio, epinefrina, ipratropio y nedocromil, entre otros) podrían fomentar broncoconstricción de rebote como reacción paradójica a su interrupción.

Los **antidispépticos** (antiácidos, antagonistas de H_2 , misoprostol, sucralfato, inhibidores de la bomba de protones y otros) podrían disparar un incremento de rebote del ácido clorhídrico y producción de gastrina, con empeoramiento del padecimiento original. Los fármacos de **antirresorción** utilizados para el tratamiento de la osteoporosis (bisfosfonatos, denosumab, odanacatib y otros) podrían provocar fracturas atípicas paradójicas debido al incremento de rebote de la actividad osteoclástica.

La interrupción de los fármacos para el tratamiento de la **esclerosis múltiple** (glucocorticoides, interferón, acetato de glatiramer, natalizumab, fingolimod y otros) podrían provocar un incremento de rebote de la inflamación, con una concurrente exacerbación de los síntomas clínicos e incremento de las lesiones de desmielinización. Los agentes **inmunomoduladores** (anticuerpos monoclonales recombinantes, inhibidores del factor de necrosis tumoral, entre otros) indicados para el tratamiento de la psoriasis, podrían disparar psoriasis de rebote después de su interrupción. La lista de ejemplos es mucho más larga.

Estas evidencias clínicas y experimentales [7-23] muestran que las características del efecto de rebote son similares a la reacción o acción secundaria homeopática (*Organón de la Medicina*, § 59, 64, 69) [49]: 1) induce una reacción corporal opuesta y de mayor intensidad en comparación con la acción primaria de los fármacos; 2) ocurre después del final de la acción primaria del fármaco, y como manifestación automática del cuerpo; 3) no depende del tipo de fármaco, dosis, duración del tratamiento o categoría de los síntomas (enfermedad); 4) su magnitud es proporcional a la acción primaria del fármaco; y 5) aparece sólo en individuos susceptibles (idiosincrasia).

A pesar de la naturaleza idiosincrática del efecto de rebote – que aparece en una pequeña proporción de los individuos – las evidencias científicas apuntan a la ocurrencia de eventos severos y fatales como resultado de la reacción paradójica del cuerpo después de la interrupción de distintas categorías de fármacos. Esto corrobora la magnitud del fenómeno, la necesidad de que sea debidamente conocido por quienes prestan servicios de salud, así como los

beneficios de su aplicación terapéutica conforme al principio de similitud.

El efecto de rebote fomenta eventos severos y fatales [16,17,20,21]

Efecto de rebote de los fármacos de anti-agregación plaquetaria [10,11]

Ácido acetilsalicílico (ASA, por sus siglas en inglés)

ASA pertenece a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, por sus siglas en inglés) que son los inhibidores de la ciclooxigenasa no selectiva (COX); COX cataliza la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas (COX-2) y tromboxanos (COX-1). Ampliamente utilizado para la prevención de eventos tromboembólicos, ASA es capaz de evitar la formación de trombos a través de la inhibición de COX-1 (mediador de la actividad plaquetaria por síntesis del tromboxano A2 (TXA2)) y la agregación plaquetaria.

Estudios experimentales [56-63] han mostrado que, después de la interrupción de los fármacos de anti-agregación plaquetaria para la prevención del tromboembolismo, podría ocurrir una reacción paradójica o de rebote, produciendo un incremento de la producción de COX-1 y la actividad plaquetaria (TXA2) a valores más altos que aquellos previos al tratamiento. Con esto se incrementan las probabilidades de que ocurran eventos tromboembólicos (angina inestable (UA, por sus siglas en inglés), infarto agudo al miocardio (AMI, por sus siglas en inglés), embolia y otros) entre los individuos susceptibles.

En un estudio retrospectivo [64], 1,236 pacientes hospitalizados por síndrome coronario agudo (ACS, por sus siglas en inglés) fueron entrevistados en relación con la interrupción de ASA profiláctico. Ocurrieron 51 casos de ACS dentro del mes siguiente a la retirada del fármaco, representando el 4.1% de todos los eventos coronarios y el 13.3% de los casos de recaída. Entre los pacientes que recayeron, la incidencia de ACS con elevación de ST fue más alta entre aquellos que habían interrumpido ASA, en comparación con los 332 pacientes que no lo habían hecho (39% vs. 18%; $p = 0.001$). El intervalo prome-

dio entre la retirada de ASA y el evento coronario agudo fue de 10 ± 1.9 días. Estos hallazgos sustentan la hipótesis de que retirar ASA en pacientes coronarios podría representar un riesgo real para la ocurrencia de un nuevo evento tromboembólico.

Para investigar la interrupción de ASA como factor de riesgo para la embolia isquémica (IS, por sus siglas en inglés), Maulaz et al. [65] realizaron un estudio de seguimiento de casos con 309 pacientes con IS o accidente isquémico transitorio (TIA, por sus siglas en inglés) sujetos a tratamiento a largo plazo con ASA antes del evento índice y 309 sujetos de control que no habían sufrido IS en los 6 meses anteriores. Los autores compararon la frecuencia de la interrupción de ASA cuatro semanas antes de un evento isquémico cerebral entre los pacientes y antes de la entrevista entre los sujetos de control. La interrupción de ASA presentó un cociente de probabilidad (OR, por sus siglas en inglés) de 3.4 (intervalo de confianza del 95% – 95% CI: 1.08-10.63; $p < 0.005$) para IS o TIA, es decir, un riesgo 3.4 veces mayor de sufrir eventos isquémicos entre los pacientes que habían interrumpido el tratamiento. Estos hallazgos enfatizan la relevancia de cumplir con el tratamiento de ASA y proporcionar una estimación del riesgo asociado con la interrupción de ASA entre los pacientes con alto riesgo de sufrir IS.

Se realizó un meta-análisis [66] con 50,279 pacientes (seis estudios) con alto riesgo de sufrir enfermedad coronaria (CAD, por sus siglas en inglés), para evaluar el riesgo de interrumpir o no cumplir con ASA. Un estudio (31,750 pacientes) evaluó el cumplimiento con ASA para la prevención secundaria de CAD, dos estudios (2,594 pacientes) evaluaron la influencia de la interrupción de ASA sobre CAD aguda, otros dos estudios (13,706 pacientes) evaluaron el cumplimiento con ASA antes o poco tiempo después de cirugía de *bypass* coronario y un estudio (2,229 pacientes) evaluó la interrupción de ASA entre pacientes sujetos a endoprótesis vascular (stent) liberadora de fármacos. En general, la falta de cumplimiento/retirada de ASA se asoció con un riesgo tres veces mayor de sufrir eventos cardíacos adversos importantes (OR = 3.14; 95% CI: 1.75-5.61; $p = 0.0001$).

Para evaluar el riesgo de sufrir AMI y muerte por CAD después de interrumpir la aspirina a baja dosis en pacientes con antecedentes de eventos cardiovasculares, se realizó un estudio reciente de seguimiento de casos en el Reino Unido con 39,513 individuos que recibieron una primera prescripción de ASA (75-300 mg/día) para la prevención secundaria de desenlaces clínicos cardiovasculares. Los parti-

cipantes recibieron seguimiento hasta por 3.2 años, en promedio, para detectar casos de AMI no fatal o muerte por CAD. Hubo 876 casos de AMI no fatal y 346 muertes por CAD. En comparación con los usuarios actuales, los pacientes que habían interrumpido recientemente ASA presentaron un riesgo considerablemente mayor de sufrir AMI no fatal o muerte por CAD en combinación (riesgo relativo – RR: 1.43; 95% CI: 1.12-1.84) y AMI no fatal por sí solo (RR: 1.63; 95% CI: 1.23-2.14). No hubo una asociación significativa entre la interrupción reciente de ASA a baja dosis y el riesgo de muerte por CAD (RR: 1.07; 95% CI: 0.67-1.69). Por cada 1,000 pacientes-años hubo alrededor de cuatro casos más de AMI no fatales entre los pacientes que interrumpieron ASA a baja dosis (personas con interrupción reciente), en comparación con los pacientes que continuaron con el tratamiento [67,68].

En una revisión reciente, Gerstein *et al.* [69] llamaron la atención hacia la agregación plaquetaria de rebote asociada con la interrupción de ASA en el periodo perioperatorio, que podría disparar eventos isquémicos significativos entre pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. En muchos procedimientos quirúrgicos, el riesgo de sangrado debido a ASA intraoperatorio es mínimo, en comparación con el riesgo de sufrir tromboembolismo concomitante a la interrupción [70-73].

Estudiando la frecuencia de embolia después de la interrupción de fármacos antiplaquetarios (APD, por sus siglas en inglés), Sibon y Orgogozo [74] encontraron que sólo el 4.49% de las embolias estuvo relacionado con la interrupción reciente de APD, aunque todos los casos ocurrieron entre 6 y 10 días después de la retirada ($p < 0.0001$).

Innumerables evidencias confirman que la agregación plaquetaria de rebote es un fenómeno natural y universal (independientemente del fármaco utilizado). Todas las categorías de APD (salicilatos, heparina, warfarina, clopidogrel y otros) provocan tromboembolismo de rebote después de su interrupción y podrían provocar accidentes cardiovasculares severos y fatales [75-79].

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID)

Los mecanismos por medio de los cuales NSAID, incluyendo los inhibidores de COX-2, incrementan el riesgo cardiovascular son varios: reducción de la producción de prostaciclina en el endotelio vascular, supresión de la síntesis de óxido nítrico, reducción

de la neovascularización, abolición de la actividad de la adrenomedulina e incremento de la producción de radicales libres, entre otros. Estos mecanismos también influyen en la actividad plaquetaria, que desempeña un papel crucial en el desarrollo de los eventos.

Al igual que ASA, también otras clases de NSAID inhibidores no selectivos de COX incrementan el riesgo de AMI después de su interrupción. Un estudio de seguimiento de casos realizado en el Reino Unido [80] con 8,688 casos y 33,923 sujetos de control, evaluó el riesgo de AMI durante y después de la exposición a diclofenaco. Los resultados mostraron que el riesgo de AMI fue 1.52 (95% CI: 1.33-1.74) veces mayor entre los individuos que habían detenido el tratamiento 1 a 29 días antes del evento índice, en comparación con los no usuarios. Estos resultados sugieren que el efecto de rebote podría ocurrir varias semanas después de la interrupción de NSAID. Además, la interrupción del ibuprofeno dispara la agregación plaquetaria con un incremento de la formación de trombos y eventos cardiovasculares (AMI) [81]. El uso de NSAID se asocia de forma independiente con el incremento del riesgo de sufrir eventos cerebrovasculares en pacientes con aterosclerosis estable [82].

Para evaluar los riesgos cardiovasculares de los inhibidores selectivos de COX-2, un estudio retrospectivo de cohortes analizó las historias clínicas de 1.4 millones de usuarios (1999-2001) [83]. Los resultados mostraron que 8,199 pacientes (0.58%) sufrieron un ataque al corazón durante el uso de rofecoxib. Estudios anteriores han demostrado que el uso crónico de rofecoxib a dosis alta (> 50 mg/día) podría incrementar el riesgo de sufrir problemas cardiovasculares severos [84-87].

Al vincular el efecto de rebote con la actividad plaquetaria y considerar que la terapia antiplaquetaria con ASA se asocia con una reducción de la mortalidad vascular, Serebruany *et al.* [88] buscaron establecer el efecto de usar y retirar NSAID sobre la actividad plaquetaria. Los autores concluyeron que la interrupción del fármaco se asoció con la activación plaquetaria de rebote, que podría producir un mayor riesgo de sufrir eventos vasculares. Además, experimentos *in vitro* mostraron el mismo mecanismo trombogénico para rofecoxib [89].

Confirmando esta hipótesis, estudios observacionales detectaron un alto riesgo de sufrir AMI entre nuevos usuarios de rofecoxib [90,91]. Los eventos ocurrieron poco después de la interrupción de rofecoxib a baja dosis, de forma similar a la dinámica del

efecto de rebote. Utilizando los datos recolectados en un estudio previo de cohortes [92], un estudio de seguimiento de casos [93] evaluó la naturaleza temporal del riesgo del primer AMI asociado con el uso de rofecoxib y celecoxib. Los resultados mostraron que el riesgo de sufrir AMI fue mayor después del uso de rofecoxib (RR: 1.67; 95% CI: 1.21-2.30); los eventos ocurrieron 9 (6-13) días después del inicio del tratamiento, en promedio. La duración del tratamiento no se asoció con un riesgo incrementado, el cual continuó siendo alto a lo largo de los primeros 7 días siguientes a la interrupción de rofecoxib (RR: 1.23; 95% CI: 1.05-1.44), para regresar a su nivel de la línea basal entre los días 8 y 30 (RR: 0.82; 95% CI: 0.61-1.09), caracterizando así el fenómeno de rebote.

En una revisión sistemática a gran escala de los efectos de NSAID (inhibidores tanto selectivos como no selectivos de COX-2) sobre los eventos cardiovasculares, se analizaron 23 estudios observacionales (17 estudios de seguimiento de casos y 6 estudios de cohorte), hasta sumar un total de 1.6 millones de pacientes [94]. Rofecoxib se asoció con un riesgo patente relacionado con la dosis, RR de 1.33 (95% CI: 1.00-1.79) con ≤ 25 mg/día y RR de 2.19 (95% CI: 1.64-2.91) con > 25 mg/día. En relación con los fármacos no selectivos más antiguos, el diclofenaco presentó RR de 1.40 (95% CI: 1.16-1.70; 9 estudios), meloxicam RR de 1.25 (95% CI: 1.00-1.55; 3 estudios) e indometacina RR de 1.30 (95% CI: 1.07-1.60; 6 estudios). Los datos mostraron que el riesgo fue mayor al inicio del tratamiento (primeros 30 días) y consistió en los primeros eventos cardiovasculares.

En un estudio de seguimiento de casos realizado a nivel nacional en Finlandia (33,309 casos; 138,949 sujetos de control) sobre el riesgo de internamiento hospitalario por AMI al usar NSAID [95], se estimó que RR fue: rofecoxib, 1.36 (95% CI: 1.18-1.58; 12 estudios); diclofenaco, 1.40 (95% CI: 1.19-1.65; 10 estudios); meloxicam, 1.24 (95% CI: 1.06-1.45; 4 estudios); e indometacina, 1.36 (95% CI: 1.15-1.61; 7 estudios). En otro meta-análisis [96] Kearney *et al.* evaluaron los efectos de NSAID selectivos y no selectivos sobre el riesgo de sufrir eventos vasculares severos a lo largo de por lo menos cuatro semanas (145,373 participantes). Los autores revisaron datos de 138 estudios clínicos aleatorizados y obtuvieron RR de 1.42 (95% CI: 1.13-1.78) para rofecoxib y de 1.63 (95% CI: 1.12-2.37) para diclofenaco.

Reforzando el papel causal del efecto de rebote, varios estudios realizados en la década pasada reportaron resultados similares [97-101], llamando la atención hacia la ocurrencia de eventos vasculares

fatales después de la interrupción de NSAID. Un meta-análisis reciente publicado en *British Medical Journal* [102] analizó una cohorte de 446,763 individuos, incluyendo 61,460 que presentaron AMI durante el uso de todas las clases de NSAID. Los resultados indicaron un incremento del riesgo de AMI, independientemente de la clase de fármaco, dosis y duración de uso. El uso a lo largo de 1-7 días se asoció con un mayor riesgo (OR: 1.24; 95% CI: 0.91-1.82) para celecoxib, (OR: 1.48; 95% CI: 1.00-2.26) para ibuprofeno, (OR: 1.50; 95% CI: 1.06-2.04) para diclofenaco, (OR: 1.53; 95% CI: 1.07-2.33) para naproxeno y (OR: 1.58; 95% CI: 1.07-2.17) para rofecoxib.

Efecto de rebote de los broncodilatadores (agonistas β -adrenérgicos) [10,12]

Varios estudios realizados a lo largo de décadas pasadas han confirmado las observaciones clínicas y experimentales que muestran que la 'broncoconstricción de rebote' podría ocurrir después de la interrupción parcial o total de broncodilatadores, con un 'empeoramiento del asma' e incremento de la 'reactividad bronquial' [103-108].

Como consecuencia de los reportes de broncoespasmo paradójico severo asociado con el uso del β 2-agonista de acción prolongada denominado salmeterol y epidemia previa de muertes relacionadas con asma en pacientes que consumían otros β -agonistas de acción prolongada (LABA, por sus siglas en inglés), la Administración de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) requirió que GlaxoSmithKline realizara un estudio clínico aleatorizado que comparara el salmeterol con placebo. El estudio (*Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial* (SMART, por sus siglas en inglés) [Estudio Clínico Multicéntrico de Investigación sobre Asma con Salmeterol]) comenzó en 1996, para interrumpirse de forma prematura en septiembre/2002 después de que el análisis intermedio sugirió un incremento del riesgo de muerte relacionada con asma entre los participantes que utilizaron el fármaco, en comparación con el grupo de placebo [12].

En 2005, el Aviso de Salud Pública de la FDA comenzó a advertir sobre el mayor riesgo de sufrir asma severa y muerte por asma en asociación con el uso de LABA (salmeterol y formoterol), incluso en combinación con el esteroide fluticasona. Con base en esto, la FDA requirió que GlaxoSmithKline

añadiera una advertencia en las etiquetas para que médicos y usuarios estén conscientes de los efectos secundarios potencialmente fatales de estos fármacos [109].

Después de innumerables quejas de la comunidad científica [110] originadas por el ocultamiento por parte de GlaxoSmithKline de los resultados de SMART, los datos correspondientes al análisis general de 26,355 participantes aleatorizados fueron publicados finalmente en 2006 [111]. Después de una revisión del análisis intermedio, se realizó el análisis exploratorio de cada desenlace clínico en las distintas subpoblaciones. Los resultados mostraron un incremento significativo en las muertes relacionadas con eventos respiratorios (RR: 2.16; 95% CI: 1.06-4.41), las muertes relacionadas con asma (RR: 4.37; 95% CI: 1.25-15.34), así como las experiencias que ponen en riesgo la vida y muertes relacionadas con el asma en combinación (RR: 1.71; 95% CI: 1.01-2.89) entre los sujetos que recibieron salmeterol frente a placebo. Tal incremento fue mayor entre los afroamericanos, en comparación con los blancos.

En 2006, Salpeter *et al.* [112] publicaron un meta-análisis de 19 estudios clínicos controlados con placebo que involucraron a 33,826 participantes con asma correspondientes a 16,848 pacientes-años (duración media de duración del estudio clínico de 6 meses). Únicamente 15% de los participantes eran afroamericanos. Los LABA sometidos a prueba fueron salmeterol, formoterol y eformoterol. Alrededor del 53% de los participantes de ambos grupos utilizaron concomitantemente esteroides inhalados. El objetivo del estudio fue evaluar los efectos de LABA sobre las exacerbaciones severas de asma que requerían internamiento hospitalario, los ataques de asma que ponen en riesgo la vida, así como las muertes relacionadas con asma. El análisis de subgrupos fue realizado para comparar los resultados para el salmeterol y formoterol en niños y adultos. Para el grupo de LABA, el internamiento hospitalario presentó OR de 2.6 (95% CI: 1.6-4.3) y las exacerbaciones que ponen en riesgo la vida, OR de 2.1 (95% CI: 1.5-3.0). El riesgo de internamiento hospitalario se incrementó para el salmeterol (OR: 1.7; 95% CI: 1.1-2.7), formoterol (OR: 3.2; 95% CI: 1.7-6.0), niños (OR: 3.9; 95% CI: 1.7-8.8) y adultos (OR: 2.0; 95% CI: 1.0-3.9). Los ataques fatales de asma asociados con LABA presentaron OR de 1.8 (95% CI: 1.1-2.9) sin diferencia significativa entre el salmeterol y formoterol, o bien entre niños y adultos. Se obtuvo OR de las muertes relacionadas con asma a partir de SMART (OR: 3.5; 95% CI: 1.3-9.3; $p = 0.013$). En comparación con el grupo de placebo, el riesgo de exacerbaciones seve-

ras y muertes relacionadas con asma se duplicó (de 2 a 4 veces). A pesar del bien conocido efecto protector de los esteroides inhalados, los autores analizaron por separado estudios en donde más del 75% de los participantes utilizaron concomitantemente estos fármacos; el riesgo de internamiento hospitalario presentó OR de 2.1 (95% CI: 1.34-3.4), lo cual revela la magnitud del efecto de rebote [112].

En la explicación fisiológica de los hallazgos, los autores correlacionaron el uso regular de β -agonistas (combinados o no con esteroides inhalados) con la tolerancia a los efectos de los fármacos y un control de enfermedades más precario [113-116]. La tolerancia se debe a un mecanismo de retroalimentación negativa en el sistema β -adrenérgico que representa una respuesta adaptativa a la estimulación de los receptores. La estimulación produce internalización y desligamiento de los receptores (desensibilización) seguido por reducción de la densidad de los receptores y regulación por reducción de la expresión de los genes receptores [117]. No obstante el mantenimiento de cierto grado de broncodilatación, el uso regular de β -agonistas incrementa la hiperreactividad bronquial. Estos efectos, junto con la reducción de la respuesta al subsiguiente rescate de los β -agonistas, podrían afectar el control del asma sin la advertencia que representa el incremento de los síntomas [116,118]. Como lo indican estudios anteriores [103-108], la 'hiperreactividad bronquial' es la misma que la 'hiperreactividad de rebote' o 'broncoconstricción de rebote' [119].

Un estudio retrospectivo reciente de cohortes analizó el riesgo de exacerbación severa del asma entre 940,449 pacientes con asma. Los resultados evidenciaron una asociación significativa entre el internamiento hospitalario y la intubación y uso de LABA mediante la comparación con los agonistas- β de acción breve [120]. En divergencia con respecto a un meta-análisis previo [121] que encontró una reducción del riesgo de muerte por asma con la combinación de salmeterol y esteroides inhalados, un meta-análisis posterior [122] evidenció un mayor riesgo de sufrir eventos adversos severos con formoterol por sí solo, o bien combinado con esteroides inhalados.

Varios estudios más [123-125] han confirmado la ocurrencia de broncoconstricción de rebote severa después de la interrupción de LABA, con eventos severos y fatales.

Efecto de rebote de los antidepresivos (inhibidores de la recaptación de serotonina y tricíclicos) [10,13]

Al igual que otras clases de fármacos paliativos, los antidepresivos se asocian también con un incremento de rebote de los síntomas de la depresión después de su interrupción (o reducción de la dosis entre los individuos más susceptibles), acompañado de cambios patentes en los receptores y/o mediadores involucrados. En una revisión sobre este tema, Wolfe [54] observó que los antidepresivos podían provocar toda una serie de reacciones por retirada comenzando unos cuantos días después de la interrupción y con duración de varias semanas. Tanto los antidepresivos tricíclicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, por sus siglas en inglés) provocan un síndrome similar, caracterizado comúnmente por malestar gastrointestinal o somático, trastornos del sueño, cambios de humor y problemas de movimiento, entre otros. El tratamiento consiste en reanudar el fármaco, teniendo cuidado de que la reducción sea gradual.

En otra revisión [126], Lader amplió la comprensión de este 'síndrome de abstinencia' (efecto de rebote) de los antidepresivos a través de datos y estudios adicionales:

"Se ha postulado que el fenómeno se asocia con síntomas de rebote como retorno de la depresión después de la interrupción abrupta. Se sabe ahora que los síntomas de la interrupción se asocian con la mayor parte de las clases de antidepresivos, si la medicación es suspendida sin una reducción gradual apropiada de la dosis y/o frecuencia de la dosis. Se considera que los fenómenos asociados con la interrupción del uso de casi todos los antidepresivos, incluyendo los SSRI, son producto no de una verdadera dependencia, sino de una reducción en los niveles intra-sinápticos de serotonina (5-HT) después de la regulación por reducción en relación con los receptores" [126].

Este síndrome claramente se define y caracteriza por 'el surgimiento dependiente del tiempo de nuevos' o puntuales (vida media biológica) signos y síntomas medibles que aparecen después de la reducción o interrupción de un antidepresivo a lo largo de unas cuantas semanas [127]. Típicamente, los

pacientes describen los síntomas transitorios que comienzan y llegan a su máximo nivel dentro de la semana siguiente a la interrupción del tratamiento, que son de severidad leve y operan en una dirección limitada, con una duración de hasta tres semanas en general [128]. Aunque los datos en la literatura indican que estos síntomas de rebote leves y auto-limitados aparecen en una pequeña proporción de los individuos [128,129], algunos estudios muestran que podría ocurrir síndrome de abstinencia severo y deshabilitante hasta en el 5% de los pacientes, por lo que se requieren cambios en la estrategia terapéutica para dichos individuos idiosincráticos [130]. La literatura indica que la paroxetina se asocia con una proporción considerablemente mayor de reacciones por retirada (alrededor del 5%) que otros SSRI (fluoxetina, por ejemplo), con deterioro de distintos aspectos de la salud y funcionamiento [128,131-134]. La explicación más probable de esta diferencia es la prolongada vida media del metabolito principal de la fluoxetina, que actúa entonces como *buffer* natural [135].

Al igual que con otras categorías de fármacos, las reacciones por retirada o rebote no son específicas para las condiciones clínicas (enfermedad) para las que se utiliza el fármaco. El síndrome de interrupción de antidepresivos es similar (incidencia, naturaleza y grado) en la depresión, trastorno del pánico, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social y trastorno obsesivo-compulsivo. De forma análoga, la duración del tratamiento no influye en las reacciones por retirada [136].

En una revisión de los mecanismos neurobiológicos que subyacen al síndrome de abstinencia de los antidepresivos, Harvey *et al.* [137] sugirieron una perspectiva molecular preliminar y una hipótesis sobre las implicaciones neuronales de la interrupción del fármaco. Describieron evidencias que sustentan una posible asociación entre el efecto de rebote de los antidepresivos y las anormalidades en la actividad del glutamato del cerebro, el óxido nítrico y el ácido gama-amino butírico.

Los síntomas que aparecen después de interrumpir los antidepresivos (síndrome de abstinencia) incluyen mareos, náusea, malestar gastrointestinal, dolor de cabeza, inestabilidad en la marcha, letargo, parestesia, ansiedad, irritabilidad, sueños intensos y estado de ánimo deprimido, entre otros. Aunque la sobrecarga colinérgica podría dar cuenta de algunos de los síntomas que aparecen después de retirar los antidepresivos tricíclicos, otros sugieren un incremento de la excitabilidad de las neuronas serotoninérgicas. Tal y como el tratamiento antidepresivo crónico

produce desensibilización de los receptores post-sinápticos y pre-sinápticos de la serotonina (5-HT_{1A}), la interrupción abrupta de la inhibición de la recaptación de 5-HT provoca un déficit transitorio de la disponibilidad intra-sináptica de 5-HT debido a la pérdida de la inhibición del control post-sináptico mediado por los receptores de 5-HT_{1A}, produciendo un incremento paradójico de 5-HT en la circulación [137-139].

Innumerables estudios realizados en años recientes llaman la atención hacia un incremento del riesgo de ideación suicida, intentos suicidas o comportamientos suicidas (tendencias suicidas) asociados con el uso de antidepresivos. En el meta-análisis más exhaustivo de los estudios controlados con placebo que buscaron analizar la relación entre los antidepresivos y las tendencias suicidas entre pacientes pediátricos, Hammad *et al.* [140] incluyeron todos los estudios presentados a la FDA. Los datos analizados correspondieron a 4,582 pacientes en 24 estudios clínicos. 16 estudios clínicos estudiaron a pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD, por sus siglas en inglés), 4 trastornos obsesivo-compulsivos (OCD, por sus siglas en inglés) y 4 trastornos de ansiedad no obsesivo-compulsivos (ansiedad no OCD). Sólo 20 estudios clínicos fueron incluidos en el análisis de la relación con el riesgo de tendencias suicidas. El estudio clínico multicéntrico (TADS, por sus siglas en inglés) [141] fue el único estudio individual que mostró un riesgo relativo estadísticamente significativo (RR: 4.62; 95% CI: 1.02-20.92). RR general para SSRI en los estudios de depresión fue de 1.66 (95% CI: 1.02-2.68). Para todos los fármacos y todas las indicaciones, RR fue de 1.95 (95% CI: 1.28-2.98). La diferencia en el riesgo (RD, por sus siglas en inglés) general para todos los fármacos y todas las indicaciones fue de 0.02 (95% CI: 0.01-0.03). La FDA concluyó que estas medicaciones se asociaron con un riesgo dos veces mayor de provocar tendencias suicidas.

Según las consideraciones anteriores, la hipótesis más plausible para esta relación es que la interrupción (parcial o total) de los antidepresivos podría disparar un empeoramiento significativo de los síntomas de la depresión que son suprimidos inicialmente (tendencias suicidas, por ejemplo), como resultado de un fenómeno de rebote [132,142-145]. Sin embargo, los eventos adversos evaluados en estudios clínicos aleatorizados (meta-análisis) son los únicos que se producen durante o inmediatamente después del tratamiento, mientras que los fármacos con una vida media prolongada (como, por ejemplo, la fluoxetina) no son considerados. Tales agentes requieren de un seguimiento más prolongado, de modo que el efecto de rebote pueda manifestarse, de forma distinta a los

antidepresivos con vida media corta (paroxetina, sertralina, venlafaxina, entre otros) [146- 148]. Como se ha mencionado anteriormente, no tomar en cuenta la vida media biológica de los fármacos es una fuente relevante de sesgos en el estudio del efecto de rebote.

Varios estudios más que evaluaron el riesgo de suicidio entre usuarios de antidepresivos, reportaron hallazgos similares [149-155]. Este hecho debe llamar la atención hacia los médicos y pacientes con respecto al cuidado requerido al interrumpir estos fármacos.

Efecto de rebote de fármacos reductores de lípidos (estatinas) [14]

Las estatinas son los fármacos reductores del colesterol prescritos de forma más generalizada y se consideran la primera opción para la prevención de CAD y aterosclerosis (es decir, la principal causa de muerte en los países desarrollados). Las estatinas actúan inhibiendo la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) reductasa, en particular la enzima limitadora de la velocidad en la biosíntesis del colesterol endógeno. Esta enzima cataliza la reducción de HMG-CoA a ácido mevalónico. La inhibición enzimática es efectiva para reducir los niveles del colesterol total plasmático, colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-C, por sus siglas en inglés) y triglicéridos en los seres humanos y, por lo tanto, podría resultar útil para tratar la aterosclerosis y la dislipidemia [14].

Los beneficios clínicos de las estatinas parecen extenderse más allá de sus efectos reductores de lípidos. Además de reducir la biosíntesis del colesterol, la inhibición del mevalonato con las estatinas reduce también la síntesis de intermediarios significativos, como los isoprenoides (pírofosfato de farnesilo, pírofosfato de geranilgeranilo, coenzima Q10, dolicol, isopenteniladenosina y otros). Estos intermediarios participan en la prenilación post-traslacional de varias proteínas (por ejemplo, Ras, Rho, Rac) que modulan una amplia variedad de procesos celulares, incluyendo la señalización, diferenciación y 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 y las respuestas inflamatorias e inmunológicas, los efectos primarios de estos compuestos son extremadamente benéficos para un amplio espectro de trastornos (enfermedad cardiovascular, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer y demencia vascular

relacionada, infecciones virales y bacterianas, entre otras). Estos efectos independientes reductores del colesterol exhibidos por las estatinas se denominan 'efectos pleiotrópicos' e involucran acciones vasoprotectoras, incluyendo el mejoramiento de la función endotelial, el incremento de la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO, por sus siglas en inglés) con efectos antioxidantes, la inhibición de las repuestas trombogénicas inflamatorias, las acciones inmunomoduladoras, la regulación de las células progenitoras y la estabilización de la placa aterosclerótica [156-158].

Independientemente del incremento de rebote de la biosíntesis del colesterol, las evidencias científicas sugieren que la interrupción de las estatinas conduce a una afectación de rebote de la función vascular (efectos pleiotrópicos), con el consiguiente incremento de la morbilidad y mortalidad entre los pacientes con enfermedad vascular. Retirar la estatina incrementa la activación de las proteínas G heterotriméricas Rho y Rac, lo cual dispara la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) y la supresión de la biodisponibilidad de NO. En los seres humanos, la interrupción de estatina produce un estado pro-oxidante, pro-inflamatorio y pro-trombótico, con deterioro de la función del endotelio. Estudios epidemiológicos indican que la interrupción de la estatina en pacientes con AMI y embolia isquémica incrementa significativamente las probabilidades de sufrir un deterioro cardiológico y neurológico temprano, acompañado de desenlaces clínicos no satisfactorios. En breve, retirar la estatina produce un retorno rápido a la disfunción endotelial y amplificación de los procesos oxidativos e inflamatorios, que podrían incrementar el riesgo vascular [159-162].

Los estudios clínicos han encontrado que interrumpir la estatina, en especial después de eventos vasculares agudos (AMI o embolia), tiene un efecto nocivo sobre los parámetros y mortalidad cardiovasculares (efecto de rebote). Los pacientes que interrumpieron las estatinas presentaron desenlaces clínicos menos satisfactorios, en comparación con aquellos a quienes nunca se les prescribieron estos fármacos. Estudios observacionales [163-168] mostraron que retirar la estatina produjo un incremento del riesgo de mortalidad (por eventos vasculares fatales), en comparación con el mantenimiento del fármaco (2.3 a 7.5 veces) y la ausencia de tratamiento (1.25 a 1.69 veces). Estudios intervencionistas reportaron que la suspensión de estatina condujo a un incremento significativo del riesgo de mortalidad, en comparación con el mantenimiento del tratamiento (4.66 veces) [169], además de a un incremento significativo del riesgo de sufrir eventos vasculares fatales, en comparación con

el mantenimiento del tratamiento (2.27 a 8.67 veces) y la ausencia de tratamiento (19.01 veces) [169,170]. Interrumpir la estatina se consideró también un predictor independiente de la mortalidad debida a cualquier causa en 1 año [171].

En un análisis de datos de 2,466 pacientes canadienses con hemorragia cerebral (2003-2008), Dowlatshahi *et al.* [172] describieron la relación del uso e interrupción de estatina con la incidencia de IS a través de la evaluación de la severidad de los eventos y la mortalidad a 30 días. En general, 537 pacientes (21.7%) utilizaron estatinas y presentaron menos propensión a sufrir IS severo en el internamiento (54.7% vs. 67%), aunque los índices de desenlaces clínicos desfavorables (70% vs. 67%) y mortalidad a 30 días (36% vs. 37%) fueron similares, en comparación con los no usuarios. 158 de entre estos 537 pacientes interrumpieron las estatinas en el internamiento; este grupo fue más propenso a presentar IS severo (65% vs. 27%; $p < 0.01$), desenlaces clínicos desfavorables (90% vs. 62%; $p < 0.01$) y una mayor mortalidad a 30 días (71% vs. 21%; $p < 0.01$). Después del ajuste en relación con la severidad de IS, la interrupción de la estatina permaneció asociada con desenlaces clínicos desfavorables (OR ajustado: 2.4; 95% CI: 1.13-4.56) y una alta mortalidad (OR ajustado: 2.0; 95% CI: 1.30-3.04). Los autores concluyeron que interrumpir la estatina es un factor que contribuye a un desenlace clínico menos satisfactorio y un marcador de un mal pronóstico, como se ha mencionado anteriormente. Al analizar los datos de 12,689 pacientes con IS internados en 17 hospitales de California del Norte, Estados Unidos (2000-2007), Flint *et al.* [173] encontraron resultados similares. Los pacientes que interrumpieron las estatinas al ser internados presentaron un riesgo de muerte significativamente mayor (RR: 2.5; 95% CI: 2.1-2.9; $p < 0.001$).

Contribuyendo a ampliar el alcance de la investigación, estudios posteriores [174-179] han reforzado los hallazgos previos de que interrumpir la estatina podría inducir un deterioro de rebote de la función vascular y accidentes vasculares subsiguientes.

Efecto de rebote de los supresores de ácido gástrico (antiácidos, antagonistas de H₂, inhibidores de la bomba de protones) [15]

Según la FDA [180], la hipersecreción ácida de rebote se define como un incremento de la secreción

de ácido gástrico (basal y/o estimulado) por arriba de los niveles anteriores al tratamiento, después de interrumpir agentes antisecretorios. Inicialmente reportada como asociada al uso de antagonistas de H₂, la hipersecreción ácida de rebote se relaciona con la elevación de la gastrina sérica y/o regulación por incremento de los receptores de H₂. Los niveles elevados de gastrina o hipergastrinemia son un efecto secundario de la inhibición crónica de la secreción de ácido gástrico, que ocurre en el tratamiento antisecretorio a largo plazo. El incremento de la gastrina plasmática estimula la producción y liberación de histamina por parte de las células similares a enterocromafines (ECL, por sus siglas en inglés), lo cual induce la producción de ácido gástrico por parte de las células parietales. Además, el incremento de la masa de las células parietales podría ocurrir junto con el uso crónico de agentes antisecretorios, siendo éste un mecanismo adicional que da cuenta del incremento de la secreción ácida que se produce después de interrumpir el tratamiento. Otra posible causa de secreción ácida de rebote es el incremento de la sensibilidad a la histamina [181].

Aunque la neutralización de la acidez gástrica con antiácidos (hidróxido de aluminio/magnesio o carbonato de calcio) no tiene un efecto antisecretorio, provoca también hipersecreción ácida de rebote después de interrumpir el tratamiento. Estudios clínicos han confirmado esta hipótesis al detectar la ocurrencia del efecto de rebote una hora después de la administración de la dosis estándar de antiácido a individuos sanos [182,183].

De forma análoga, los antagonistas de H₂ (cimetidina, famotidina, nizatidina y ranitidina) provocan hipersecreción ácida de rebote después de retirarse el fármaco. Aunque el mecanismo exacto es aún incierto, las principales hipótesis son que el efecto de rebote se relaciona con una mayor capacidad de respuesta del receptor de H₂ a la estimulación con histamina después de la inhibición competitiva crónica y afectación de la vía inhibitoria de la secreción ácida dependiente de la gastrina [184]. Estudios con pacientes e individuos sanos mostraron que la hipersecreción ácida de rebote ocurrió 2-3 días después del tratamiento de 4 semanas y tuvo una duración de 10 días [185-190].

Inhibidores de la bomba de protones – Los PPI (por sus siglas en inglés) (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol y pantoprazol) bloquean el paso final de la secreción ácida, produciendo una reducción intensa y persistente del ácido gástrico, con un incremento concomitante de la liberación de gastrina. Esta

hipergastrinemia de rebote produce una estimulación continua de las células ECL y una consiguiente hiperhistaminemia, sin incremento de la secreción ácida gástrica, dado que la bomba de protones es bloqueada de forma efectiva. Además, la estimulación de la proliferación de las células ECL incrementa la masa de las células ECL, lo cual tiene una persistencia más prolongada que el efecto de PPI cuando se interrumpe el fármaco. Como con cualquier manifestación del efecto de rebote, la hipersecreción ácida de rebote es evidente en un momento determinado después de retirar el tratamiento, como una función de la vida media de los fármacos (ausencia de efectos biológicos). Después de un tiempo suficiente de tratamiento con PPI, se produce hipersecreción ácida de rebote a partir de la segunda semana (vida media de PPI) hasta la normalización de la masa de células ECL (alrededor de 2 meses), es decir, 2-3 meses después de interrumpir el tratamiento. Este fenómeno tiene una duración prolongada, que es por lo menos dos meses más larga que la duración del tratamiento, estando acompañado de una hipersecreción ácida persistente y considerablemente elevada [191-197].

La gastrina tiene acción trófica en muchos tejidos y estimula el crecimiento *in vitro* de un gran número de líneas celulares tumorales, incluyendo células de cáncer de colon. Aunque algunos autores asocian la hipergastrinemia con un incremento del riesgo de sufrir cáncer de colon, dos estudios poblacionales de seguimiento de casos realizados en el Reino Unido (1987-2002) y Dinamarca (1989-2005) no encontraron evidencia alguna de tal incremento entre usuarios regulares de PPI [198,199]. Sin embargo, debe hacerse notar que la hipergastrinemia de rebote ocurre cierto tiempo después de interrumpir el tratamiento (vida media), hecho que no fue considerado en estos estudios (sesgo de evaluación).

Algunos estudios sugieren que el incremento en la frecuencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD, por sus siglas en inglés) en décadas pasadas podría deberse al uso excesivo de PPI para el tratamiento de síntomas no específicos. Por esta misma razón, la hipergastrinemia podría desempeñar un papel en la progresión del esófago de Barrett a cáncer, considerando el notable incremento en la incidencia de adenocarcinoma de la unión cardiodesofágica a lo largo de las dos últimas décadas, así como la terapia supresora de ácido para GERD se incrementó considerablemente a lo largo de este mismo periodo de tiempo [200-203].

Un estudio poblacional de cohortes realizado en Dinamarca (1990-2003) encontró una relación di-

recta entre el incremento de la incidencia de cáncer gástrico y un incremento en el número de prescripciones o la duración del tratamiento con PPI, en comparación con usuarios y no usuarios de antagonistas de H2. Según los autores, estos datos sugieren que la hipergastrinemia podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico, como consecuencia del uso excesivo de PPI [204].

Durante mucho tiempo, los tumores carcinoides han sido reconocidos como una consecuencia de la hipergastrinemia en el síndrome de Zollinger-Ellison y la gastritis atrófica [205]. De forma análoga al cáncer esofágico, el incremento en la incidencia de carcinoides gástricos a lo largo de las tres últimas décadas (400% entre los varones y 900% entre las mujeres) podría también asociarse con la venta generalizada de PPI [206-208]. Según McCarthy [203], las bases científicas para correlacionar el uso crónico de PPI con la elevación de los tumores carcinoides son bastante contundentes y deben tomarse en cuenta. La hipergastrinemia podría también estimular el desarrollo de tumores carcinoides en otros sitios.

Para evaluar la ocurrencia y relevancia clínica de la hipersecreción ácida de rebote después de la interrupción de PPI, Hunfeld *et al.* [209] realizaron una revisión sistemática que incluyó ocho estudios. Cinco estudios (incluyendo cuatro estudios clínicos aleatorizados) no encontraron evidencia de hipersecreción ácida de rebote (RAHS, por sus siglas en inglés) después de retirar PPI. De los otros tres estudios clínicos no controlados, dos sugirieron que podría ocurrir RAHS en pacientes con resultado negativo para *H. pylori* después de 8 semanas de tratamiento con PPI. Los autores concluyeron que no hay evidencia contundente de un incremento clínicamente relevante de la producción de ácido después de retirar PPI. Fossmark y Waldum [210] han criticado la selección de estudios de la revisión recién mencionada, dado que no consideró una duración de tratamiento suficiente para el desarrollo de una hiperplasia significativa de las células ECL y subsiguiente RAHS. Estos autores han enfatizado que no es posible evaluar RAHS después de una dosis única de PPI ó menos de 25 días de tratamiento, incluso si los estudios fueron estudios clínicos aleatorizados: “estos cinco estudios muestran meramente que PPI debe usarse más de 1-25 días para inducir RAHS”.

Las evidencias clínicas de RAHS después de retirar PPI fueron suministradas por estudios intervencionistas recientes [211-215]. Al investigar si RAHS ocurre también en pacientes sin GERD, algunos estudios encontraron un empeoramiento de los síntomas

en alrededor del 70% de los usuarios de PPI a largo plazo después de interrumpir el tratamiento [211,214].

PPI es comúnmente utilizado y representa una considerable carga para el sistema de salud en muchos países por ser prescrito para una amplia variedad de síntomas gastrointestinales dependientes del ácido [216-220]. En Dinamarca, el uso de PPI se incrementó 7 veces de 1993 a 2007, además de experimentar un incremento sustancial de 20 a 33 dosis diarias por cada 1,000 individuos de 2003 a 2007. En 2006, alrededor del 7% de la población danesa fue tratada con PPI [221-223]. En Australia, el uso de PPI se incrementó 1,318%, mientras que el de los antagonistas de H2 se redujo en un 72% [224]. En Estados Unidos, el uso de PPI se incrementó continuamente de 1999 a 2004, mientras que el de los antagonistas de H2 se redujo. En 2007, esomeprazol, lansoprazol y pantoprazol ocuparon los sitios 4°, 8° y 13° entre los fármacos más vendidos en Estados Unidos, lo que corresponde a 26.4, 20.4 y 16.1 millones de prescripciones, respectivamente. De forma comparativa, la ranitidina y famotidina ocuparon los sitios 47° y 120° entre los fármacos genéricos, lo que corresponde a 13 y 3 millones de prescripciones, respectivamente [225].

Aunque se recomienda un uso tan abundante de PPI en los protocolos recientes para la dispepsia [226,227], una gran proporción de usuarios de PPI no presenta síntomas dependientes del ácido o una indicación precisa para este tratamiento [219,221,228-231]. Algunos estudios indican que hasta el 33% de los pacientes que comienzan PPI obtiene la receta sin indicación alguna de tratamiento de mantenimiento [219,232]. Como una función del desarrollo de RAHS, tal comportamiento empírico podría complicar la retirada de PPI, provocando recaída de síntomas dependientes del ácido (acidez, regurgitación ácida y dispepsia) y la consiguiente reanudación del tratamiento [211,212,233].

Otros estudios [234-237] enfatizan la relevancia de RAHS después de interrumpir PPI, llamando la atención de los médicos hacia los riesgos asociados con este tratamiento y la atención requerida por el mismo.

Efecto de rebote de los inhibidores de la resorción ósea (bisfosfonatos y denosumab) [18]

La osteoporosis se caracteriza por la reducción de la masa ósea y el incremento de la fragilidad ósea.

Ésta afecta a 10 millones de personas en Estados Unidos y a más de 75 millones en el mundo (20-30% de las mujeres post-menopáusicas). Los fármacos de antirresorción, como los bisfosfonatos (BP), se consideran la primera opción para reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas. Al inhibir la resorción ósea a través de la reducción de la actividad de los osteoclastos, los BP (alendronato, risedronato, ibandronato y ácido zoledrónico, entre otros) incrementan la densidad mineral ósea (BMD, por sus siglas en inglés), reduciendo de este modo el riesgo de fracturas. En Estados Unidos, se extendieron más de 150 millones de recetas de BP para pacientes ambulatorios de 2005 a 2009 [238].

Los BP presentan propiedades farmacológicas específicas que los distinguen de otros inhibidores de la resorción ósea, incluyendo la retención esquelética (matriz ósea) y persistencia a largo plazo de los efectos después de la interrupción [239]. Estas características producen una vida media prolongada, lo cual obstaculiza la definición de la duración de la actividad biológica de los BP, así como la consiguiente investigación del efecto de rebote, como se muestra a continuación.

A pesar de la utilidad confirmada de los BP para reducir la frecuencia de fracturas 'típicas' entre pacientes con osteoporosis, el número de reportes de fracturas diafisarias o subtrocantéricas 'atípicas' de fémur en pacientes que recibieron BP después de traumatismo de baja energía o nulo, se incrementó en años recientes. En 2010, la Sociedad Estadounidense de Investigación Ósea y Mineral (ASBMR, por sus siglas en inglés) publicó el reporte de un grupo de trabajo que investigó varias cuestiones relacionadas con este trastorno [240]. Las revisiones sistemáticas discutieron las evidencias clínicas y experimentales para la ocurrencia de este evento adverso secundario al uso de BP con miras a comprender su patogénesis [241-245].

Las fracturas atípicas de fémur asociadas con BP presentan características radiológicas específicas (dirección transversal u oblicua, sin conminución, engrosamiento cortical, fractura por estrés o reacción por estrés en el lado contralateral y/o afectado) y manifestaciones clínicas exclusivas (pródromo prolongado con dolor, bilateralidad, consolidación lenta). El hecho de que tales fracturas ocurran sin antecedentes previos de traumatismo, sugiere una patogénesis sistémica como el fenómeno de rebote, dado que este tipo de fractura se asocia comúnmente con traumatismo significativo (accidentes de tránsito, por ejemplo) en donde la energía transmitida al hueso produce la propagación de varias líneas de fractura, lo que produce conminución. Aunque su in-

cidencia es baja, este tipo de fractura presenta una alta morbilidad.

Una serie de casos [244] y estudios epidemiológicos [246-250] ha evidenciado la relación entre el uso de BP durante periodos variables (3 meses a 9 años) y la ocurrencia de fracturas atípicas; se ha descartado la asociación con uso acumulativo de medicación. Como se ha mencionado anteriormente, dicho intervalo de tiempo variable para que se manifieste el fenómeno es una consecuencia de la prolongada vida media de los BP (hasta 5 años después de un año de tratamiento). Ésta es una característica peculiar de los 'fármacos de depósito', retenidos durante años en el cuerpo (en los huesos, en este caso), lo cual no permite la manifestación inmediata del efecto de rebote después de su interrupción. La tolerancia, taquifilaxia y desensibilización de los receptores dan cuenta de la ocurrencia del efecto de rebote también durante el tratamiento a largo plazo con BP.

La primera hipótesis para explicar la ocurrencia de fracturas atípicas sugiere que la prolongada duración de la acción de los BP, que suprime el remodelado óseo, podría producir la hipermineralización y acumulación de micro-daños, con una consiguiente afectación de la integridad ósea. Sin embargo, el análisis histomorfométrico de muestras de biopsias de huesos afectados, no mostró hipermineralización o anomalías en los cristales de hidroxiapatita. Estos hallazgos son indicativos de una mayor madurez mineral ósea sin cambio alguno en los índices de cristalización después del tratamiento [244,251-254].

Como en el caso de otras categorías de fármacos, estudios experimentales han demostrado un incremento de rebote (paradójico) de la actividad de los osteoclastos después de la interrupción de los BP [245,251,255]. Tal 'efecto anti-osteolítico bifásico' fue evidenciado por el incremento de rebote de los marcadores del remodelado óseo (telopéptido C de colágeno tipo 1), superficies erosionadas (3 veces mayores que en la línea basal) y número de osteoclastos activos (6 veces mayor que en la línea basal) después de la reducción inicial provocada por la acción directa de los BP. La magnitud del fenómeno de rebote da cuenta de la ocurrencia de fracturas completas, en ausencia de traumatismo, que afectan una de las áreas más fuertes del fémur, así como de su lenta consolidación. Estos aspectos refuerzan la hipótesis de que el efecto de rebote es el principal mecanismo patogénico sistémico de las fracturas atípicas de fémur. Otros estudios han reportado resorción ósea de rebote después de la interrupción de otros agentes de antirresorción (terapia hormonal sustitutiva y anticuerpos monoclonales) [245].

Aunque la incidencia de fracturas de cadera se ha reducido desde la introducción de los BP en Estados Unidos, las fracturas femorales diafisarias o subtrocantéricas se incrementaron a lo largo del mismo periodo. Aunque representan un pequeño subconjunto (5-10%) de todas las fracturas de fémur y cadera, las fracturas subtrocantéricas tienen una influencia considerable sobre la morbilidad y mortalidad, con resultados similares a aquellos de las fracturas de cadera [256,257]. En un estudio prospectivo de 2 años con 87 pacientes con fracturas subtrocantéricas, el índice de mortalidad fue del 8% después de 4 meses, del 14% después de 12 meses y del 25% después de 24 meses. Se requirió de cirugía de revisión en el 8% de los casos. Para el final del periodo de seguimiento, sólo el 46% de los pacientes recuperó su capacidad para caminar y el 71% tenía condiciones de vida similares a aquellas antes de la fractura [258].

La resorción ósea de rebote acompañada por un incremento de los marcadores de remodelado óseo, actividad de los osteoclastos y propensión a fracturas atípicas, se ha descrito también después de la interrupción de otras categorías de agentes antirresorción, como la terapia hormonal sustitutiva, los anticuerpos monoclonales humanos (denosumab) y los inhibidores selectivos de la catepsina K (odanacatib), entre otros [245,259-262].

Otros estudios recientes corroboran la ocurrencia de fracturas atípicas de fémur durante el tratamiento con BP y denosumab [263-266], sustentando así las crecientes advertencias de médicos y pacientes en relación con este serio evento adverso.

Efecto de rebote de los agentes inmunomoduladores para el tratamiento de la esclerosis múltiple (natalizumab y fingolimod) [19]

De acuerdo con hipótesis actuales, el principal evento en la patogénesis de la esclerosis múltiple (MS, por sus siglas en inglés) es la activación de los linfocitos T autorreactivos periféricos. Después de proliferar y atravesar la barrera sangre-cerebro, estas células disparan una cascada de eventos inflamatorios, lo cual culmina en desmielinización y daño axonal. La migración de linfocitos a través de la barrera sangre-cerebro requiere de la interacción de las moléculas de adhesión expresada en la superficie celular, como

las selectinas e integrinas a través de sus receptores endoteliales [19].

Natalizumab (NTZ), un anticuerpo monoclonal humanizado, es un inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión mencionadas anteriormente, por lo que obstaculiza la migración de los linfocitos al sistema nervioso central (SNC), reduciendo así la frecuencia de las exacerbaciones agudas, el número de lesiones cerebrales y la progresión de la enfermedad [19]. El fingolimod (FGD) es un modulador (antagonista funcional) del receptor de esfingosina-1-fosfato en los linfocitos, capaz de reducir la capacidad de estas células para migrar de los ganglios linfáticos al SNC, reduciendo así al mínimo la inflamación neuronal y consiguiente desmielinización [19].

No obstante el efecto primario benéfico del tratamiento, estudios observacionales [267-275] han evidenciado un empeoramiento de la actividad de la enfermedad después de la interrupción de NTZ (efecto de rebote o síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (IRIS, por sus siglas en inglés) sin leucoencefalopatía multifocal progresiva) [276-278]. Este padecimiento se ve acompañado de una intensa exacerbación de los síntomas, un incremento del número y/o tamaño de las lesiones de desmielinización y progresión de la enfermedad.

Además de NTZ, también otros modificadores de la respuesta biológica o fármacos inmunomoduladores, como FGD [279] y alfa antagonistas del factor de necrosis tumoral - anti-TNF α (infliximab, adalimumab, etanercept) [280] podrían provocar trastornos de desmielinización de rebote.

Estudios recientes [281-286] corroboran la ocurrencia de desmielinización de rebote severa (IRIS, por sus siglas en inglés) después de la interrupción de fármacos inmunomoduladores (NTZ y FGD) utilizados para el tratamiento de MS, acompañada de trastornos cognitivos, neurodegeneración y desenlaces clínicos fatales.

Efecto de rebote de los agentes inmunomoduladores para el tratamiento de la psoriasis (efalizumab y anti-TNF α) [23]

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria autoinmune modulada por los linfocitos Th1. Después

del contacto con un antígeno desconocido, un subconjunto de linfocitos T se convierte en células T de memoria CD4+ y CD8+. Estas últimas proliferan y migran desde los ganglios linfáticos hasta la piel, en donde disparan una reacción inflamatoria, con producción de mediadores proinflamatorios (el número de células T que se infiltran en la piel se correlaciona con la actividad de la enfermedad). Los avances en la comprensión de la patofisiología de la psoriasis a lo largo de las últimas décadas, incluyendo el papel de las citocinas y células T, han sido cruciales para el desarrollo de la terapia biológica con fármacos inmunomoduladores [23].

El término 'biológico' alude al uso de agentes sintetizados a partir de productos corporales vivos, los cuales modulan el sistema inmunológico a través de acciones de estimulación o inhibición en sitios específicos. En el caso de la psoriasis, los fármacos biológicos inhiben de forma selectiva la activación y maduración de las células presentadoras de antígenos, bloqueando de esta forma la secreción de citocinas e inhibiendo la activación y proliferación de las células T, su migración a la piel, función efectora y reactivación. Aunque el perfil de seguridad de estos fármacos se considera más favorable, en comparación con los agentes inmunosupresores sistémicos convencionales, dado que no provocan inmunosupresión generalizada, el entusiasmo inicial pronto ha dado lugar a una actitud cautelosa producto de la experiencia acumulada y ocurrencia de efectos adversos severos. Los fármacos biológicos para la psoriasis se clasifican en dos categorías principales: moduladores de las células T (efalizumab y alefacept) y anti-TNF α (infliximab, adalimumab y etanercept) [23].

Efalizumab, el principal agente para el tratamiento de la psoriasis, es un anticuerpo monoclonal humano IgG1, el cual se enlaza a la cadena alfa del antígeno asociado con la función leucocitaria (LFA)-1, bloqueando la interacción entre LFA-1 y la molécula de adhesión intercelular (ICAM)-1. Los resultados se reducen a la activación de las células T, inhibición de la migración y reclutamiento de las células T en la dermis/epidermis y reducción de la reactivación de las células T en distintos pasos de la patofisiología de la psoriasis [23].

A pesar de los benéficos efectos primarios de este tratamiento paliativo (enantiopático, contrario), algunos estudios han reportado el empeoramiento de la actividad de la enfermedad después de la interrupción de los agentes inmunomoduladores mencionados anteriormente (psoriasis de rebote) [287-290]. Esta condición se ve acompañada por la exacerbación

ción de signos y síntomas (incremento del tamaño o mayor severidad de las lesiones de la piel, empeoramiento de la artritis, etcétera).

Estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo [287,291-297] han evidenciado la ocurrencia de psoriasis de rebote después de la interrupción de efalizumab ($\geq 125\%$ peor, en comparación con la línea basal, Índice de Severidad y Área de Psoriasis (PASI, por sus siglas en inglés)) en alrededor del 15% de los pacientes. Estudios observacionales [298-308] han reportado estimaciones aún mayores, de hasta 30% de los pacientes.

En algunos casos, el efecto de rebote podría producir una progresión fatal de la enfermedad (IRIS) [276,309-312], como en el caso de NTZ para el tratamiento de MS. Este evento adverso llevó a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) a recomendar que fuera revocada la autorización de comercialización del efalizumab en febrero de 2009 [312].

De forma análoga, varios estudios han mostrado que la interrupción de otros fármacos inmunomoduladores utilizados para tratar la psoriasis dispara el efecto de rebote: alefacept [313,314], etanercept [298,306,315] e infliximab [316,317]. Muchos autores no caracterizan el empeoramiento de la psoriasis 'durante' el tratamiento con anti-TNF α como psoriasis de rebote (dado que, de acuerdo con la definición clásica, el efecto de rebote se produce después de la interrupción de los fármacos). Sin embargo, varios estudios [318-322] han encontrado exacerbación de la psoriasis con cambio en su morfología (hacia las formas pustular, eritrodérmica o en gotas) durante el tratamiento con anti-TNF α (etanercept, adalimumab e infliximab, entre otros), lo cual podría considerarse un probable efecto de rebote (desarrollo de tolerancia), como se ha mencionado anteriormente.

Epidemiología del efecto de rebote de los fármacos modernos

El efecto de rebote aparece después de un intervalo variable (de horas a semanas) que sigue al final del efecto biológico (vida media) de los fármacos. Además, su duración es variable. El intervalo entre la interrupción del fármaco y la aparición del efecto de rebote es similar para los fármacos con vida media corta: 10 días para los salicilatos, 14 días para el diclofenaco y 9 días para el rofecoxib [10,11], 7 días para las estatinas [14], 7-14 días para los antidepresi-

vos SSRI [10,13] y PPI [15], en promedio. En el caso de los fármacos de depósito (bisfosfonatos) [18], este tiempo es más prolongado. La duración del efecto de rebote permanece durante 30 días para rofecoxib [10,11], 22 días para SSRI [10,13] y 30 días para IBP [15]. No hay relación entre la duración del tratamiento y la manifestación del efecto de rebote.

En estudios aleatorizados controlados con placebo, el riesgo promedio de sufrir eventos trombóticos fue 3.4 veces mayor después de interrumpir los salicilatos, 1.52 mayor después de retirar NSAID, 1.67 mayor después de rofecoxib [10,11] y 1.69 mayor después de estatina [14]. De forma análoga, el riesgo de presentar tendencias suicidas fue seis veces mayor después de la interrupción de SSRI [13] y el de broncoespasmo de rebote fue cuatro veces mayor después de retirar LABA [10,12].

Ilustrando la frecuencia y magnitud del efecto de rebote, que podría provocar eventos adversos severos y fatales, estudios epidemiológicos han evidenciado que LABA provoca alrededor de un episodio de rebote de broncoespasmo seguido por la muerte por cada 1,000 pacientes-años. Esto correspondió a 4,000-5,000 muertes en Estados Unidos en 2004 (y a 40,000-50,000 muertes alrededor del mundo) [10,12]. SSRI provoca cinco comportamientos con tendencia suicida de rebote por cada 1,000 adolescentes-años, lo que correspondió a 16,500 eventos en Estados Unidos en 2007 [10,13]. Los salicilatos provocan alrededor de cuatro episodios de AMI de rebote por cada 1,000 pacientes-años [10,11]. Algunos estudios han reportado que la incidencia de tumores carcinoides gástricos se ha incrementado en las últimas décadas (100% entre los varones y 900% entre las mujeres), en asociación con el uso creciente de PPI, en relación con la hipergastrinemia de rebote [15]. Los bisfosfonatos provocan 1-3 fracturas atípicas severas paradójicas por cada 1,000 pacientes-años (0.1-0.3%) [18]. Natalizumab provoca la exacerbación de rebote de MS en alrededor del 10% de los pacientes, acompañada por diésmielinización severa (IRIS) en algunos casos [19]. Efalizumab provoca psoriasis de rebote en 15-30% de los pacientes y podría también inducir IRIS [23].

Farmacología paradójica [24-36]

Un enfoque terapéutico desarrollado por Richard A. Bond en 2001 [24], la 'farmacología paradójica', sugiere emplear los efectos paradójicos de los fármacos (reacción secundaria del cuerpo, en oposición a

los efectos primarios de los fármacos) con propósito curativo. De naturaleza universal, según Bond, tales efectos paradójicos, bidireccionales o compensatorios son adecuados para distintas categorías de fármacos, independientemente de la dosis empleada, y aparecen en una proporción variable de individuos susceptibles. Aunque no completamente esclarecido, el efecto paradójico se manifiesta en distintos niveles de los sistemas biológicos de autorregulación, haciendo que el funcionamiento de todo el cuerpo sea extremadamente complejo, desde el nivel subcelular (canales, enzimas, receptores, transportadores, organelos, etcétera) hasta la células, tejidos y órganos [25-29].

Afectando a todos los sistemas fisiológicos, estos efectos paradójicos y bidireccionales tienen mecanismos variables: diferentes acciones en un mismo receptor debido a efectos relacionados con el tiempo (v.g., β -bloqueadores con actividad simpatomimética intrínseca); efectos estereoquímicos (v.g., salbutamol); objetivos de receptores múltiples con o sin asociación a efectos relacionados con el tiempo (v.g., procainamida); reacciones mediadas por anticuerpos (v.g., tromboembolismo inducido por heparina); efectos farmacocinéticos de compartimientos en competencia (v.g., bicarbonato); suspensión y efectos no lineales en los sistemas (v.g., agentes dopaminérgicos); sobrecompensación sistémica (v.g., terapia antirretroviral e IRIS); otros mecanismos de retroalimentación de nivel más alto (v.g., acné fulminans asociado con isotretinoína), entre otros [29].

Al igual que los hallazgos de este autor en su estudio sistemático del efecto de rebote, también los farmacólogos describen varios ejemplos de efectos paradójicos y bidireccionales de los fármacos que afectan a distintos sistemas e involucran distintas categorías de fármacos: inmunomoduladores (glucocorticoides sistémicos y anti-TNF α), fármacos contra el cáncer (quimioterapia, radioterapia y arsénico), agentes antiarrítmicos (procainamida e isoproterenol), fármacos contra la hipertensión (metildopa, clonidina, guanabenz, moxonidina y tiazidas), vasodilatadores (nitratos), fármacos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (β -bloqueadores, inhibidores de ACE, hidralazina y bloqueadores de los receptores de la angiotensina II), fármacos modificadores de lípidos (fibratos y ezetimiba), fármacos cronotrópicos e inótrópicos (isoprenalina, epinefrina, β -bloqueadores y bloqueadores del canal de calcio), vasoconstrictores (alcaloides del ergot, vasopresina), anestésicos (sevoflurano, ketamina, propofol), fármacos antiepilépticos (v.g., benzodiacepinas, barbituratos, hidantoína), hipnosedantes (anticolinérgicos, antihistamínicos, antiespasmódicos, barbituratos, benzodiacepinas, bromuros, hidrato de cloral, etanol, opioides), fárma-

cos psicotrópicos (antidepresivos, antipsicóticos), fármacos con acción sobre el sistema nervioso periférico (inhibidores de la acetilcolinesterasa, capsaicina), antidisquinéticos (agentes dopaminérgicos), agentes ácido-base (lactato de sodio, bicarbonato), agentes activos sobre el metabolismo óseo (v.g., hormona paratiroidea, bisfosfonatos), electrolitos (solución salina hipertónica, hidróxido de magnesio), agentes glucémicos (insulina, agentes hipoglucémicos), esteroides (dexametasona), agentes tiroideos (yodo, litio), agentes antihiperuricémicos (inhibidores de la xantina oxidasa y urato), fármacos gastrointestinales (opioides, colecistoquinina y ceruletida), agentes activos en la sangre (eritropoyetina, antagonistas de la vitamina K, antagonistas de los receptores de adenosina difosfato plaquetaria), broncodilatadores (v.g., β_2 -agonistas de acción prolongada y corta), fármacos dermatológicos (luz ultravioleta de onda larga de alta intensidad, 8-metoxipsoraleno y antagonistas de los receptores de histamina), entre otros [29].

Según Bond, una posible hipótesis para dar cuenta del funcionamiento de la farmacología paradójica es la diferencia entre los efectos agudos y crónicos de los fármacos [24]. Al enfatizar que las respuestas agudas y crónicas a los fármacos podrían ser sustancialmente diferentes y con frecuencia de naturaleza opuesta, el autor sugiere que “cuando se exacerba una enfermedad se hace uso de los mecanismos compensatorios y redundantes del cuerpo para lograr una respuesta benéfica a largo plazo”. Este fenómeno es particularmente evidente en los eventos mediados por receptores; la exposición aguda a agonistas podría activar los receptores e incrementar la señalización, mientras que la exposición crónica podría desensibilizar a los receptores, con la consiguiente reducción de la señalización. Lo mismo aplica para los antagonistas de los receptores.

De forma análoga al tratamiento homeopático, que emplea dosis mínimas (HD) para evitar un posible empeoramiento inicial de la enfermedad, los defensores de la farmacología paradójica sugieren, como regla general, comenzar el tratamiento con dosis muy pequeñas para después incrementarlas gradualmente a lo largo de las semanas [24].

Como ejemplos del uso terapéutico de las reacciones paradójicas, algunos autores enumeran condiciones clínicas que pudieran ser tratadas de ese modo. La insuficiencia cardíaca congestiva (CHF, por sus siglas en inglés) se relaciona con una contractilidad cardíaca deficiente; el uso agudo de agonistas β -adrenérgicos incrementa la contractilidad cardíaca, mejora la hemodinámica y reduce los síntomas relacionados. A su vez, el uso crónico de

dichos fármacos produce una mayor mortalidad. El uso a corto plazo de antagonistas β -adrenérgicos (β -bloqueadores: carvedilol, metoprolol y bisoprolol, entre otros) reduce la contractilidad y exacerba CHF, con empeoramiento de la enfermedad. A su vez, el uso a largo plazo de estos fármacos produce un incremento de la contractilidad cardíaca y una menor mortalidad [24,28-30]. Lo mismo ocurre con los bloqueadores del canal de calcio [31].

De forma análoga, los agonistas β -adrenérgicos son los broncodilatadores más poderosos y desempeñan un papel considerable en todas las etapas del manejo del asma. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, el uso crónico de estos fármacos se asocia con broncoespasmo paradójico irreversible y fatal. A su vez, el uso a corto plazo de antagonistas β -adrenérgicos provoca broncoconstricción y empeoramiento del asma, mientras que el uso a largo plazo provoca broncodilatación y mejoramiento del manejo del asma [24,28,32,33].

Otros ejemplos adicionales son el uso de metilfenidato (estimulante del CNS) para el tratamiento del trastorno de hiperactividad y déficit de atención (ADHD, por sus siglas en inglés) y de los agonistas de los receptores de 5-HT_{1A} (mediadores de la hiperalgesia) para lograr la analgesia [28]. Se sabe desde hace tiempo que las tiazidas permiten beneficios anti-diuréticos paradójicos en el tratamiento de la diabetes insipidus, con reducción de la poliuria y elevación de la osmolalidad de la orina [34].

El trióxido de arsénico (As₂O₃), como carcinógeno, ha sido utilizado en homeopatía durante más de dos siglos como coadyuvante para el tratamiento de distintos tipos de cáncer. Como una función de sus efectos bifásicos, la farmacología paradójica lo considera como un prometedor agente contra el cáncer [35,36,323-325]. Su eficacia clínica ha sido demostrada para la leucémica promielocítica aguda [326-329], el cáncer no microcítico de pulmón [330,331] y el cáncer de hígado [332,333], entre otros usos [29].

Nuevos medicamentos homeopáticos: uso de los fármacos modernos conforme al principio de similitud terapéutica [37-46]

Una vez más, el supuesto básico que subyace al prin-

cipio de curación homeopática es el uso de fármacos que provocan manifestaciones patogénicas (signos, síntomas, efectos fisiológicos o patológicos, etcétera) similares a los trastornos a ser curados. Podría hacerse un uso similar de cualquier tipo de fármaco (natural o sintético) y con cualquier dosis (ponderable o infinitesimal) siempre y cuando se observe el principio de similitud terapéutica. De esta forma, los fármacos modernos podrían utilizarse conforme a los supuestos homeopáticos, siempre y cuando induzcan efectos primarios (efectos terapéuticos, efectos adversos o efectos secundarios) similares a todo el conjunto de signos y síntomas característicos presentados por los pacientes.

Desde 2003 [37-46], este autor propone el uso del efecto de rebote de los fármacos modernos con propósito curativo. Con este fin, los pacientes reciben fármacos, en HD, que han provocado un conjunto similar de eventos adversos en estudios clínicos farmacológicos de fase I-IV, con el objetivo de estimular la reacción homeostática del cuerpo en contra de sus propios trastornos.

Para hacer esta idea viable, se preparó una Materia Médica Homeopática de los Fármacos Modernos [*Homeopathic Materia Medica of Modern Drugs*] [39], en donde todos los efectos patogénicos o primarios (efectos terapéuticos, efectos adversos y efectos secundarios) de 1,250 fármacos modernos descritos en *The United States Pharmacopeia Dispensing Information* (USPDI, por sus siglas en inglés) [Farmacopea Dispensadora de Información de Estados Unidos] [334], se organizan conforme a una distribución anatómico-funcional que sigue el formato de la Materia Médica Homeopática tradicional [335]. Para facilitar la elección de la medicina individualizada a ser prescrita, conforme al conjunto completo de síntomas similares (es decir, el requisito *sine qua non* para el éxito del tratamiento homeopático), se preparó entonces un Repertorio Homeopático de Fármacos Modernos [*Homeopathic Repertory of Modern Drugs*] [39]. Aquí, los efectos patogénicos y los fármacos correspondientes se organizan conforme al formato de los repertorios homeopáticos tradicionales, siguiendo la distribución anatómico-funcional mencionada anteriormente [336].

El proyecto completo, titulado *New Homeopathic Medicines: use of modern drugs according to the therapeutic similitude principle* [Nuevos medicamentos homeopáticos: uso de los fármacos modernos conforme al principio de similitud terapéutica], se encuentra disponible en tres volúmenes digitales (Scientific Basis of the Principle of Similitude in Modern Pharmacology

[Bases científicas del principio de similitud en la farmacología moderna], *Homeopathic Materia Medica of Modern Drugs* [Materia médica homeopática de los fármacos modernos] y *Homeopathic Repertory of Modern Drugs* [Repertorio homeopático de fármacos modernos]) en línea, con acceso abierto (<http://www.newhomeopathicmedicines.com>) para todos los lectores interesados.

Como ejemplo de uso distinto a aquel indicado en la etiqueta de innumerables categorías de fármacos modernos según el principio de similitud terapéutica, docenas de fármacos que incrementan la presión arterial como efecto primario (adalimumab, ciclosporina, dopamina y agentes antiinflamatorios, entre otros) podrían usarse homeopáticamente para el tratamiento de la hipertensión, **siempre y cuando otros efectos patogénicos o primarios sean similares al conjunto completo de signos y síntomas presentados por el paciente**. Cuando se cumple con tal **individualización terapéutica**, los fármacos que incrementan el azúcar en la sangre (amprenavir, corticotropina, diazóxido y estrógeno, entre otros) podrían usarse homeopáticamente para el tratamiento de la diabetes. Los fármacos que provocan inflamación de la mucosa gástrica (abacavir, agentes antiinflamatorios, carbidopa y cilostazol, entre otros) podrían usarse homeopáticamente para el tratamiento de la gastritis y úlcera gástrica. Los fármacos que provocan inmunosupresión (ciclosporina, esteroides y agentes inmunosupresores, entre otros) podrían usarse para estimular el sistema inmunológico de los pacientes con inmunosupresión, y así sucesivamente [39-43,46].

Como aplicación concreta, recientemente desarrollamos un protocolo de investigación clínica para emplear el estrógeno potenciado (17-β estradiol) para el tratamiento del dolor pélvico asociado con la endometriosis, dado que el estrógeno provoca hiperplasia endometrial o proliferación como evento adverso [44]. Reportando un mejoramiento considerable en comparación con el placebo en relación con el dolor, depresión y calidad de vida [45], puede tenerse acceso a este estudio en el presente dossier especial.

Conclusiones

Al describir los efectos indeseables del uso indiscriminado de fármacos conforme al principio de los contrarios, Hahnemann llamó la atención hacia los riesgos derivados de su acción secundaria (efecto

de rebote o reacción paradójica) que producen una “enfermedad más seria o con frecuencia incluso una amenaza para la vida y la muerte misma”. A su vez, validó el principio de similitud terapéutica a través del *modus tollens* aristotélico:

“Si se presentan estos efectos nocivos, como es muy natural que se espere del empleo de los medicamentos antipáticos, el médico común se imagina que superará la dificultad dando, en cada agravación que aparezca, una dosis más fuerte del remedio, con lo cual se realiza una supresión igualmente pasajera; y como posteriormente hay una mayor necesidad de dar cantidades cada vez más grandes del paliativo, sobreviene ya sea otra enfermedad más seria o con frecuencia incluso una amenaza para la vida, incurabilidad completa y absoluta con frecuencia y aún una amenaza para la vida y la muerte misma, pero nunca la curación de una enfermedad de duración larga o considerable” (Organón de la Medicina, § 60) [49].

Creando un puente entre el principio de similitud terapéutica y la razón científica moderna, cientos de estudios en la literatura médica describen la ocurrencia de reacciones secundarias posteriormente y en oposición a las reacciones primarias de muchas categorías de fármacos, corroborando así el supuesto homeopático. Tal reacción o acción secundaria, que se produce de forma automática e instintiva para mantener la homeostasis del sistema, ha sido descrita por la farmacología y fisiología contemporánea como efecto de rebote de los fármacos o reacción paradójica del cuerpo, respectivamente. De manera análoga, la acción primaria de los fármacos representa los efectos terapéuticos, adversos y secundarios de los fármacos modernos.

Por definición, la intensidad y/o frecuencia del efecto de rebote son mayores en comparación con los síntomas originales, suprimidos por la acción primaria del fármaco. Esta característica distingue al efecto de rebote del retorno natural de los síntomas crónicos después del final del tratamiento. Aunque la interrupción del fármaco es un requisito para la ocurrencia del efecto de rebote, éste también podría aparecer durante el tratamiento, como una función del desarrollo de tolerancia o fracaso terapéutico.

En la terapéutica convencional, un gran número de eventos iatrogénicos podría ser evitado si los proveedores de atención médica pusieran atención en la posible ocurrencia del efecto de rebote [21]. El empeoramiento de las enfermedades se re-

duce al mínimo mediante la reducción gradual. Aunque no se describen o incluyen convencionalmente entre los efectos adversos de la farmacología clásica, los efectos de la interrupción son una parte de la farmacología de cualquier fármaco [55], por lo que deben considerarse en la enseñanza de la farmacología moderna.

Al emplear el efecto de rebote de los fármacos convencionales con propósito curativo, podríamos ampliar el alcance de la similitud terapéutica a través de la adición de cientos de 'nuevos medicamentos homeopáticos'. Tales nuevos medicamentos homeopáticos cubren signos y síntomas ausentes

en los estudios patogénicos homeopáticos clásicos y permitirán tratar innumerables trastornos, enfermedades y síndromes modernos con homeopatía.

Tal y como lo han afirmado los médicos homeópatas a lo largo de más de dos siglos [38,43], los defensores de la farmacología paradójica [28] exhortan a los investigadores a acercarse al fenómeno paradójico (efecto de rebote, similitud terapéutica) sin prejuicio alguno, así como a cuestionar los actuales paradigmas terapéuticos dogmáticos a través de nuevos enfoques, independientemente de que tan difícil sea para nuestros colegas aceptar nuevas ideas.

REFERENCIAS

1. Dudgeon RE. Lectures on the theory and practice of homoeopathy. New Delhi: B Jain Publishers; 2002, Lecture I.
2. Correa AD, Siqueira-Batista R, Quintas ELM. Similia similibus curentur: notação histórica da medicina homeopática. *Rev Assoc Med Bras.* 1997;43(4):100-8.
3. Teixeira MZ. O princípio homeopático de cura ao longo da história da medicina. *Rev Homeop.* 2007;70(1-4):51-78.
4. Lakatos I. Falsificação e metodologia dos programas de investigação científica. Lisbon: Edições 70; 1999.
5. Teixeira MZ. Scientific evidence of the homeopathic epistemological model. *Int J High Dilution Res.* 2011;10(34):46-64.
6. Teixeira MZ. Evidências científicas da episteme homeopática. *Rev Homeop.* 2011;74(1/2):33-56.
7. Teixeira MZ. Semelhante cura semelhante: o princípio de cura homeopático fundamentado pela racionalidade médica e científica. São Paulo: Petrus; 1998. Disponible en: http://www.homeozulian.med.br/homeozulian_visualizarlivroautor.asp?id=3.
8. Teixeira MZ. Similitude in modern pharmacology. *Br Homeopath J.* 1999;88(3):112-20.
9. Teixeira MZ. O princípio da similitude na moderna farmacologia. *Rev Homeop.* 1999;64(1-4):45-58.
10. Teixeira MZ. Evidence of the principle of similitude in modern fatal iatrogenic events. *Homeopathy.* 2006;95(4):229-36.
11. Teixeira MZ. NSAIDs, Myocardial infarction, rebound effect and similitude. *Homeopathy.* 2007;96(1):67-8.
12. Teixeira MZ. Bronchodilators, fatal asthma, rebound effect and similitude. *Homeopathy.* 2007;96(2):135-7.
13. Teixeira MZ. Antidepressants, suicidality and rebound effect: evidence of similitude? *Homeopathy.* 2009;98(1):114-21.
14. Teixeira MZ. Statins withdrawal, vascular complications, rebound effect and similitude. *Homeopathy.* 2010;99(4):255-62.
15. Teixeira MZ. Rebound acid hypersecretion after withdrawal of gastric acid suppressing drugs: new evidence of similitude. *Homeopathy.* 2011;100(3):148-56.
16. Teixeira MZ. Rebound effect of drugs: fatal risk of conventional treatment and pharmacological basis of homeopathic treatment. *Int J High Dilution Res.* 2012;11(39):69-106.
17. Teixeira MZ. El efecto rebote de las drogas: un riesgo fatal para el tratamiento convencional y una base farmacológica para el tratamiento homeopático. *Homeopatía Méx.* 2012;81(681):13-40.
18. Teixeira MZ. Antiresorptive fármacos (bisphosphonates), atypical fractures and rebound effect: new evidence of similitude. *Homeopathy.* 2012;101(4):231-42.
19. Teixeira MZ. Immunomodulatory drugs (natalizumab), worsening of multiple sclerosis, rebound effect and similitude. *Homeopathy.* 2013;102(3): 215-24.
20. Teixeira MZ. Similia similibus curentur: o princípio de cura homeopático fundamentado na farmacologia moderna. *Rev Med (São Paulo).* 2013;92(3):183-203.
21. Teixeira MZ. Efeito rebote dos fármacos modernos: evento adverso grave desconhecido pelos profissionais da saúde. *Rev Assoc Med Bras.* 2013;59(6):629-38.
22. Teixeira MZ. Similitude and rebound effect of drugs: scientific evidence and therapeutic application. *Homeopathic Links.* 2014;27(2):105-7.

23. Teixeira MZ. Biological therapies (immunomodulatory drugs), worsening of psoriasis and rebound effect: new evidence of similitude. *Homeopathy*. 2016;105(4):344-55.
24. Bond RA. Is paradoxical pharmacology a strategy worth pursuing? *Trends Pharmacol Sci*. 2001;22(6):273-6.
25. Yun AJ, Lee PY, Bazar KA. Paradoxical strategy for treating chronic diseases where the therapeutic effect is derived from compensatory response rather than drug effect. *Med Hypotheses*. 2005;64(5):1050-9.
26. Page C. Paradoxical pharmacology: turning our pharmacological models upside down. *Trends Pharmacol Sci*. 2011;32(4):197-200.
27. Davies CJ, Davies DM. Paradoxical reactions to commonly used drugs. *Adverse Drug React Bull*. 2011;211:807-10.
28. Bond RA, Giles H. For the love of paradox: from neurobiology to pharmacology. *Behav Pharmacol*. 2011;22(5-6):385-9.
29. Smith SW, Hauben M, Aronson JK. Paradoxical and bidirectional drug effects. *Drug Saf*. 2012;35(3):173-89.
30. Bristow MR. beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation*. 2000;101(5):558-69.
31. de Vries RJ, van Veldhuisen DJ, Dunselman PH. Efficacy and safety of calcium channel blockers in heart failure: focus on recent trials with second-generation dihydropyridines. *Am Heart J*. 2000;139(2 Pt 1):185-94.
32. Bond RA, Spina D, Parra S, Page CP. Getting to the heart of asthma: can "beta blockers" be useful to treat asthma? *Pharmacol Ther*. 2007;115(3):360-74.
33. Dickey BF, Walker JK, Hanania NA, Bond RA. beta-Adrenoceptor inverse agonists in asthma. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10(3):254-9.
34. Loffing J. Paradoxical antidiuretic effect of thiazides in diabetes insipidus: another piece in the puzzle. *Am Soc Nephrol*. 2004;15(11):2948-50.
35. Cui X, Kobayashi Y, Akashi M, Okayasu R. Metabolism and the paradoxical effects of arsenic: carcinogenesis and anticancer. *Curr Med Chem*. 2008;15(22):2293-4.
36. Platanias LC. Biological responses to arsenic compounds. *J Biol Chem*. 2009;284(28):18583-7.
37. Teixeira MZ. Homeopathic use of modern medicines: utilisation of the curative rebound effect. *Med Hypotheses*. 2003;60(2):276-83.
38. Teixeira MZ. 'Paradoxical strategy for treating chronic diseases': a therapeutic model used in homeopathy for more than two centuries. *Homeopathy*. 2005;94(4):265-6.
39. Teixeira MZ. *New Homeopathic Medicines: use of modern drugs according to the principle of similitude*. São Paulo: Marcus Zulian Teixeira. 3v. 2010. Disponible en: <http://www.newhomeopathicmedicamentos.com>.
40. Teixeira MZ. New homeopathic medicines: use of modern drugs according to the principle of similitude. *Homeopathy*. 2011;100(4):244-52.
41. Teixeira MZ. Homeopathic use of modern drugs: therapeutic application of the organism paradoxical reaction or rebound effect. *Int J High Dilution Res*. 2011;10(37):338- 52.
42. Teixeira MZ. 'New Homeopathic Medicines' database: A project to employ conventional drugs according to the homeopathic method of treatment. *Eur J Integr Med*. 2013;5(3):270-8.
43. Teixeira MZ. 'Paradoxical pharmacology': therapeutic strategy used by the 'homeopathic pharmacology' for more than two centuries. *Int J High Dilution Res*. 2014;13(48):207-26.
44. Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Protocol of randomized controlled trial of potentized estrogen in homeopathic treatment of chronic pelvic pain associated with endometriosis. *Homeopathy*. 2016;105(3):240-9.
45. Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Potentized estrogen in homeopathic treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;211:48-55.
46. Teixeira MZ. Therapeutic use of the rebound effect of modern drugs: "New homeopathic medicines". *Rev Assoc Med Bras*. 2017;63(2):100-8.
47. Hahnemann S. *Organon of homeopathic medicine*. Examples of homeopathic cures performed unintentionally by physicians of the old school of medicine. 3rd American edition. NY: William Radde; 1849. Disponible en: <https://collections.nlm.nih.gov/catalog.nlm.nih.gov/uid-101305248-bk>.
48. Hahnemann S. Ensaio sobre um novo princípio para se averiguar o poder curativo das drogas. *Rev Homeop*. 1994;59(3-4):32-65.
49. Hahnemann S. *Organon of Medicine*. 6th edition. Disponible en: <http://www.homeoint.org/books/hahorgan/index.htm>.
50. Dantas F, Fisher P, Walach H, et al. A systematic review of the quality of homeopathic pathogenic trials published from 1945 to 1995. *Homeopathy*. 2007;96(1):4-16.
51. Teixeira MZ. Protocolo de experimentação patogénica homeopática em humanos [Protocol of homeopathic pathogenic experimentation in humans]. *Rev Med (São Paulo)*. 2013;92(4):242-63. Disponible en: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/80006>.
52. *Webster's New World Medical Dictionary*. 3rd Edition. John Wiley Consumer; 2008.
53. Hodding GC, Jann M, Ackerman IP. Drug withdrawal syndromes - A literature review. *West J Med*. 1980;133:383-91.
54. Wolfe RM. Antidepressant withdrawal reactions. *Am Fam Physician*. 1997;56(2):455- 62.
55. Reidenberg MM. Drug discontinuation effects are part of the pharmacology of a drug. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;339(2):324-8.
56. Mousa SA, Forsythe MS, Bozarth JM, Reilly TM. Effect of single oral dose of aspirin on human plate-

- let functions and plasma plasminogen activator inhibitor-1. *Cardiology*. 1993;83(5-6):367-73.
57. 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.
 58. 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): 3034-9.
 59. Schulman SP, Goldschmidt-Clermont PJ, Topol EJ, et al. Effects of integrilin, a platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist, in unstable angina: a randomized multicenter trial. *Circulation*. 1996;94(9):2083-9.
 60. Aguejof O, Belougne-Malfati E, Doutremepuich F, Belon P, Doutremepuich C. Thromboembolic complications several days after a single-dose administration of aspirin. *Thromb Res*. 1998;89(3):123-7.
 61. Main C, Palmer S, Griffin S, 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;8(40):1-156.
 62. Cundiff DK. Clinical evidence for rebound hypercoagulability after discontinuing oral anticoagulants for venous thromboembolism. *Medscape J Med*. 2008;10(11):258.
 63. 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):178-86.
 64. 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;45:456-9.
 65. 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) 1217-20.
 66. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, 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):2667-74.
 67. 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.
 68. 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;76(8):740-6.
 69. Gerstein NS, Schulman PM, Gerstein WH, Petersen TR, Tawil I. Should more patients continue aspirin therapy perioperatively?: clinical impact of aspirin withdrawal syndrome. *Ann Surg*. 2012;255(5):811-9.
 70. Patel PA, Fleisher LA. Aspirin, clopidogrel, and the surgeon. *Adv Surg*. 2014;48:211- 22.
 71. Tang RS, Chan FK. Prevention of gastrointestinal events in patients on antithrombotic therapy in the peri-endoscopy period: review of new evidence and recommendations from recent guidelines. *Dig Endosc*. 2015;27(5):562-71.
 72. Ford I. Coming safely to a stop: a review of platelet activity after cessation of antiplatelet drugs. *Ther Adv Fármaco Saf*. 2015;6(4):141-50.
 73. Ong W, Shen T, Tan WB, Lomanto D. Is preoperative withdrawal of aspirin necessary in patients undergoing elective inguinal hernia repair? *Surg Endosc*. 2016;30(12):5542-9.
 74. Sibon I, Orgogozo JM. Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke. *Neurology*. 2004;62(7):1187-9.
 75. Kim YD, Lee JH, Jung YH, et al. Effect of warfarin withdrawal on thrombolytic treatment in patients with ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2011; 18(9): 1165-70.
 76. Sambu N, Warner T, Curzen N. Clopidogrel withdrawal: is there a "rebound" phenomenon? *Thromb Haemost*. 2011; 105(2): 211-20.
 77. Diehl O, Halscheid C, Olivier C, Helbing T, Bode C, Moser M. Discontinuation of long term clopidogrel therapy induces platelet rebound hyperaggregability between 2 and 6 weeks post cessation. *Clin Res Cardiol*. 2011;100():765-71.
 78. Alcock RF, Reddel CJ, Pennings GJ, Hillis GS, Curnow JL, Brieger DB. The rebound phenomenon after aspirin cessation: the biochemical evidence. *Int J Cardiol*. 2014;174(2):376-8.
 79. Gionis MN, Ioannou CV, Kontopodis N, Balalis K, Elalamy I, Gerotziapas GT. Heparin resistance and coagulation activation rebound effect after anticoagulant withdrawal: beneficiary effect of adjuvant antiplatelet therapy. *Int Angiol*. 2016;35(2):170-7.
 80. 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;164:2472-6.
 81. 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):506-9.
 82. Barthélémy O, Limbourg T, Collet JP, 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*. 2013;163(3):266-71.
 83. 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 Fármaco Saf*. 2004;13(6):339-43.
 84. Bombardier C, Laine L, Reicin A, 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):1520-8.
 85. Clark DW, Layton D, Shakir SA. Do some inhibitors of COX-2 increase the risk of thromboembolic events?: Linking pharmacology with pharmacoepidemiology. *Fármaco Saf*. 2004;27(7):427-56.
 86. Graham DJ, Campen D, Hui R, 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 fármacos: nested case-control study. *Lancet*. 2005;365(9458):475-81.
87. 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.
88. 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.e11-6.
89. 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.
90. 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):10713.
91. Johnsen SP, Larsson H, Tarone RE, 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):978-84.
92. 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):481-9.
93. 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):1563-9.
94. 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):1633-44.
95. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, 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):1657-63.
96. 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):1302-8.
97. 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):143-58.
98. 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):1053-63.
99. 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):204-12.
100. 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.
101. Lordkipanidzé M, Harrison P. Beware of being caught on the rebound. *J Thromb Haemost*. 2011;9(1):21-3.
102. Michèle B, Nandini D, Benjamin R, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: Bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2017;357:j1909.
103. Vathenen AS, Knox AJ, Higgins BG, Britton JR, Tattersfield AE. Rebound increase in bronchial responsiveness after treatment with inhaled terbutaline. *Lancet*. 1988;1(8585):554-8.
104. Svedmyr N. The current place of beta 2-agonists in the management of asthma. *Lung*. 1990;168 Suppl:105-10.
105. Beach R, Young CL, Harkawat R, et al. Effect on airway responsiveness of six weeks treatment with salmeterol. *Pulm Pharmacol*. 1993;6(2):155-7.
106. 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):465-70.
107. 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):767-71.
108. 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):155-62.
109. U.S. Food and Drug Administration. FDA Public Health Advisory: "Long-Acting Beta Agonist (LABA) Information". Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/Drugsafety/InformationbyDrugClass/ucm199565.htm>.
110. Lurie P, Wolfe SM. Misleading data analyses in salmeterol (SMART) study. *Lancet*. 2005;366(9493):1261-1262; discussion 1262.
111. 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.
112. 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):904-12.
113. Sears MR, Taylor DR, Print CG, et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma.

- Lancet. 1990; 336(8728):1391-6.
114. Lipworth BJ. Risks versus benefits of inhaled beta 2-agonists in the management of asthma. *Drug Saf.* 1992;7(1):54-70.
 115. 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):1602-9.
 116. 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):802-13.
 117. Johnson M. The beta-adrenoceptor. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(5 Pt 3):S146-53.
 118. 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):240-5.
 119. 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):279-88.
 120. 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):214-22.
 121. Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K, Harwood M, Beasley R. Meta-analysis of the risk of mortality with salmeterol and the effect of concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Thorax.* 2010;65(1):39-43.
 122. Cates CJ, Cates MJ. Regular treatment with formoterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD006923.
 123. Williams D. Long-acting b2 agonists for asthma: a clinical paradox. *Consult Pharm.* 2010;25(11):7569.
 124. Beasley R, Perrin K, Weatherall M, Wijesinghe M. Call for withdrawal of LABA single- therapy inhaler in asthma. *Lancet.* 2010;376(9743):750-1.
 125. Mysore S, Ruffin RE. Long-acting β -agonists in asthma management: what is the current status? *Drugs.* 2011;71(16):2091-7.
 126. Lader M. Pharmacotherapy of mood disorders and treatment discontinuation. *Drugs.* 2007;67(12):1657-63.
 127. Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM, et al. Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a hypothetical definition. *J Clin Psychiatry.* 1997;58 (Suppl. 7):5-10.
 128. Tamam L, Ozpoyraz N. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a review. *Adv Ther.* 2002;19(1):17-26.
 129. 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):757-63.
 130. Haddad P, Anderson I, Rosenbaum JF. Antidepressant discontinuation syndromes. In: Haddad P, Dursun S, Deakin B, editors. *Adverse syndromes and Psychiatric drugs.* Oxford: Oxford University Press, 2004: 184-205.
 131. 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.
 132. 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.
 133. 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):305-18.
 134. 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):217-25.
 135. Zajecka J, Fawcett J, Amsterdam J, et al. Safety of abrupt discontinuation of fluoxetine: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* 1998;18(3):193-7.
 136. Baldwin D, Montgomery SA, Nil R, Lader M. Discontinuation symptoms in depression and anxiety disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007;10(1):73-84.
 137. Coupland NJ, Bell CJ, Potokar JP. Serotonin reuptake inhibitor withdrawal. *J Clin Psychopharmacol.* 1996;16(5):356-62.
 138. 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):211-20.
 139. Howland RH. Potential adverse effects of discontinuing psychotropic drugs: part 2: antidepressant drugs. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2010;48(7):9-12.
 140. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(3):332-9.
 141. March J, Silva S, Petrycki S, 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):807-20.
 142. Yerevanian BI, Koek RJ, Feusner JD, Hwang S, Mintz J. Antidepressants and suicidal behaviour in unipolar depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2004;110(6):452-8.
 143. Möller HJ. Is there evidence for negative effects of antidepressants on suicidality in depressive patients? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006;256(8):476-96.
 144. 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):330-2.
 145. Dudley M, Hadzi-Pavlovic D, Andrews D, Perich T. New-generation antidepressants, suicide and depressed adolescents: how should clinicians respond to changing evidence? *Aust N Z J Psychiatry.*

2008;42(6):456-66.

146. Gury C, Cousin F. Pharmacokinetics of ISRS antidepressants: half-life and clinical applicability. *Encephale*. 1999;25(5):470-6.

147. 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):467-89.

148. Hiemke C, Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther*. 2000;85(1):11-28.

149. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, 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):1683-96.

150. Stone M, Laughren T, Jones ML, 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.

151. Baldessarini RJ, Tondo L, Ghiana C, Lepri B. Illness risk following rapid versus gradual discontinuation of antidepressants. *Am J Psychiatry*. 2010;167:934-41.

152. 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):1503-14.

153. Hetrick SE, McKenzie JE, Cox GR, Simmons MB, Merry SN. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD004851.

154. Read J, Cartwright C, Gibson K. Adverse emotional and interpersonal effects reported by 1829 New Zealanders while taking antidepressants. *Psychiatry Res*. 2014;216(1):67-73.

155. Keks N, Hope J, Keogh S. Switching and stopping antidepressants. *Aust Prescr*. 2016;39(3):76-83.

156. Zhou Q, Liao JK. Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy. *Curr Pharm Des*. 2009;15(5):467-78.

157. Ludman A, Venugopal V, Yellon DM, Hausenloy DJ. Statins and cardioprotection - more than just lipid lowering? *Pharmacol Ther*. 2009;122(1):30-43.

158. Bełtowski J, Wójcicka G, Jamroz-Wiśniewska A. Adverse effects of statins - mechanisms and consequences. *Curr Drug Saf*. 2009;4(3): 209-28.

159. Endres M, Laufs U. Discontinuation of statin treatment in stroke patients. *Stroke*. 2006;37(10):2640-3.

160. 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.

161. Williams TM, Harken AH. Statins for surgical patients. *Ann Surg*. 2008;247(1):30-7.

162. 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 1:126-33.

163. 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.

164. Spencer FA, Fonarow GC, Frederick PD, 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):2162-8.

165. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, 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):611-6.

166. Schouten O, Hoeks SE, Welten GM, et al. Effect of statin withdrawal on frequency of cardiac events after vascular surgery. *Am J Cardiol*. 2007;100(2):316-20.

167. Cubeddu LX, Seamon MJ. Statin withdrawal: clinical implications and molecular mechanisms. *Pharmacotherapy*. 2006;26(9):1288-96.

168. Risselada R, Straatman H, van Kooten F, et al. Withdrawal of statins and risk of subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2009;40(8):2887-92.

169. Blanco M, Nombela F, Castellanos M, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology*. 2007;69(9):904-10.

170. 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):2431-47.

171. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. *Stroke*. 2007;38(10):2652-7.

172. Dowlatshahi D, Demchuk AM, Fang J, Kapral MK, Sharma M, Smith EE; Registry of the Canadian Stroke Network. Association of statins and statin discontinuation with poor outcome and survival after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2012;43(6):1518-23.

173. Flint AC, Kamel H, Navi BB, et al. Statin use during ischemic stroke hospitalization is strongly associated with improved poststroke survival. *Stroke*. 2012;43(1):147-54.

174. Daskalopoulou SS. When statin therapy stops: implications for the patient. *Curr Opin Cardiol*. 2009;24(5):454-60.

175. Pineda A, Cubeddu LX. Statin rebound or withdrawal syndrome: does it exist? *Curr Atheroscler Rep*. 2011;13(1):23-30.

176. Westover MB, Bianchi MT, Eckman MH, Greenberg SM. Statin use following intracerebral hemorrhage: a decision analysis. *Arch Neurol*. 2011;68(5):573-9.

177. Fallouh N, Chopra V. Statin withdrawal after major noncardiac surgery: Risks, consequences, and preventative strategies. *J Hosp Med*. 2012;7(7):573-9.

178. Tong LS, Hu HT, Zhang S, Yan SQ, Lou M. Statin withdrawal beyond acute phase affected

- outcome of thrombolytic stroke patients: an observational retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(17):e779.
179. Kim MC, Cho JY, Jeong HC, et al. Impact of postdischarge statin withdrawal on long-term outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2015;115(1):1-7.
180. FDA 2000. Ome-Mg Briefing Document 20-Oct-00. Rebound of gastric acid secretion. Disponible en: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3650b1a_11.pdf.
181. 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):389-94.
182. 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):546-52.
183. Monés J, Carrio I, Sainz S, et al. Gastric emptying of two radiolabelled antacids with simultaneous monitoring of gastric pH. *Eur J Nucl Med*. 1995;22(10):1123-8.
184. 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):355-9.
185. 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):61-6.
186. 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):119-22.
187. 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):449-54.
188. 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):391-8.
189. Nwokolo CU, Smith JT, Sawyerr AM, Pounder RE. Rebound intragastric hyperacidity after abrupt withdrawal of histamine H2 receptor blockade. *Gut*. 1991;32(12):1455-60.
190. 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):1209-13.
191. 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):149-65.
192. Håkanson R, Chen D, Tielemans Y, et al. ECL cells: biology and pathobiology. *Digestion*. 1994;55 Suppl 3:38-45.
193. Driman DK, Wright C, Tougas G, Riddell RH. Omeprazole produces parietal cell hypertrophy and hyperplasia in humans. *Dig Dis Sci*. 1996;41(10):2039-47.
194. 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):649-53.
195. 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):239-47.
196. Gillen D, Wirz AA, McColl KE. *Helicobacter pylori* eradication releases prolonged increased acid secretion following omeprazole treatment. *Gastroenterology*. 2004;126(4):980-8.
197. Fossmark R, Johnsen G, Johannesssen E, Waldum HL. Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(2):149-54.
198. Yang YX, Hennessy S, Propert K, Hwang WT, Sedarat A, Lewis JD. Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2007;133(3):748-54.
199. 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):755-60.
200. Hatlebakk JG, Hyggen A, Madsen PH, et al. Heartburn treatment in primary care: randomised, double blind study for 8 weeks. *BMJ*. 1999;319(7209):550-3.
201. Loffeld RJ, van der Putten AB. Rising incidence of reflux oesophagitis in patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy. *Digestion*. 2003;68(2-3):141-4.
202. Wang JS, Varro A, Lightdale CJ, et al. Elevated serum gastrin is associated with a history of advanced neoplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(5):1039-45.
203. McCarthy DM. Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: clues and conclusions. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26(6):624-31.
204. Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2009;100(9):1503-7.
205. Hung PD, Schubert ML, Mihos AA. Zollinger-Ellison Syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2003;6(2):163-70.
206. 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.
207. Hodgson N, Koniari LG, Livingstone AS, Franceschi D. Gastric carcinoids: a temporal increase with proton pump introduction. *Surg Endosc*. 2005;19(12):1610-2.
208. Waldum HL, Gustafsson B, Fossmark R, Qvigstad G. Antiulcer drugs and gastric cancer. *Dig Dis Sci*. 2005;50 Suppl 1:S39-44.
209. 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.
210. Fossmark R, Waldum H. Rebound acid hypersecretion. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(8):999-1000.

211. Björnsson E, Abrahamsson H, Simrén M, 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.
212. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology.* 2009;137(1):80-7.
213. 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):1531-7.
214. 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):1182-8.
215. 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.
216. 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):452-6.
217. Nardino RJ, Vender RJ, Herbert PN. Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(11):3118-22.
218. Pillans PI, Kubler PA, Radford JM, Overland V. Concordance between use of proton pump inhibitors and prescribing guidelines. *Med J Aust.* 2000;172(1):16-8.
219. 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.
220. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ.* 2008;336(7634):2-3.
221. Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky De Muckadell OB. Use of anti-secretory medication: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(5):577-83.
222. Danish Medicines Agency. Medicinal product statistics in Denmark 2007. Copenhagen: Danish Medicines Agency. 2008.
223. 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):725-32.
224. Hollingworth S, Duncan EL, Martin JH. Marked increase in proton pump inhibitors use in Australia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(10):1019-24.
225. 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):344-50.
226. Talley NJ, Vakil N; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(10):2324-37.
227. Barton PM, Moayyedi P, Talley NJ, Vakil 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.
228. Naunton M, Peterson GM, Bleasel MD. Overuse of proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther.* 2000;25(5):333-40.
229. Marie I, Moutot A, Tharrasse A, et al. [Validity of proton pump inhibitors' prescriptions in a department of internal medicine]. *Rev Med Interne.* 2007;28(2):86-93.
230. 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):171-3.
231. Adamopoulos AB, Sakizlis GN, Nasothimiou EG, et al. Do proton pump inhibitors attenuate the effect of aspirin on platelet aggregation? A randomized crossover study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009;54(2):163-8.
232. 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):377-85.
233. Książczyńska D, Szeląg A, Paradowski L. Overuse of proton pump inhibitors. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(4):289-98.
234. McColl KE, Gillen D. Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat. *Gastroenterology.* 2009;137(1):20-2.
235. 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):451-2.
236. Waldum HL, Hauso Ø, Fossmark R. The regulation of gastric acid secretion - clinical perspectives. *Acta Physiol (Oxf).* 2014;210(2):239-56.
237. Boyce M, van den Berg F, Mitchell T, Darwin K, Warrington S. Randomised trial of the effect of a gastrin/CCK2 receptor antagonist on esomeprazole-induced hypergastrinaemia: evidence against rebound hyperacidity. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(2):129-39.
238. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis - where do we go from here? *N Engl J Med.* 2012; 366(22):2048-51.
239. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int.* 2008;19(6):733-59.
240. Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. American Society for Bone and Mineral Research. 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):2267-94.

241. Schneider JP. Bisphosphonates and low-impact femoral fractures: current evidence on alendronate-fracture risk. *Geriatrics*. 2009;64(1):18-23.
242. 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):567-71.
243. Nieves JW, Cosman F. Atypical subtrochanteric and femoral shaft fractures and possible association with bisphosphonates. *Curr Osteoporos Rep*. 2010;8(1):34-9.
244. 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):169-80.
245. Boonen S, Ferrari S, Miller PD, et al. 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):963-74.
246. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register based national cohort study. *J Bone Miner Res*. 2009;24(6):1095-102.
247. Black DM, Kelly MP, Genant HK, et al. Fracture Intervention Trial Steering Committee; HORIZON Pivotal Fracture Trial Steering Committee. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med*. 2010;362(19):1761-71.
248. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA*. 2011;305(8):783-9.
249. 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):5258-65.
250. Schilcher J, Michaelsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med*. 2011;364(18):1728-37.
251. Somford MP, Draijer FW, Thomassen BJ, Chavassieux PM, Boivin G, Papapoulos SE. Bilateral fractures of the femur diaphysis in a patient with rheumatoid arthritis on long-term treatment with alendronate: clues to the mechanism of increased bone fragility. *J Bone Miner Res*. 2009;24(10):1736-40.
252. Zoehrer R, Roschger P, Paschalis EP, et al. Effects of 3- and 5-year treatment with risedronate on bone mineralization density distribution in triple biopsies of the iliac crest in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2006;21(7):1106-12.
253. Boivin G, Bala Y, Chapurlat RD, Delmas PD. Long-term treatment with oral bisphosphonates in postmenopausal women: effects on the degree of mineralization and microhardness of bone. *J Bone Miner Res*. 2008;23(Suppl 1):S10.
254. Roschger P, Lombardi A, Misof BM, et al. Mineralization density distribution of postmenopausal osteoporotic bone is restored to normal after long-term alendronate treatment: qBEI and sSAXS data from the Fracture Intervention Trial Long-Term Extension (FLEX). *J Bone Miner Res*. 2010;25(1):48-55.
255. Kitano M, Ogata A, Sekiguchi M, Hamano T, Sano H. Biphasic anti-osteoclastic action of intravenous alendronate therapy in multiple myeloma bone disease. *J Bone Miner Metab*. 2005;23(1):48-52.
256. Nieves JW, Bilezikian JP, Lane JM, et al. Fragility fractures of the hip and femur: incidence and patient characteristics. *Osteoporos Int*. 2010;21(3):399-408.
257. Wang Z, Bhattacharyya T. Trends in incidence of subtrochanteric fragility fractures and bisphosphonate use among the US elderly, 1996-2007. *J Bone Miner Res*. 2011;26(3):553-60.
258. Ekstrom W, Nemeth G, Samnegard E, Dalen N, Tidermark J. Quality of life after a subtrochanteric fracture: a prospective cohort study on 87 elderly patients. *Injury*. 2009;40(4):371-6.
259. Papapoulos S, Bone H, Brandi ML, et al. Four years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first year extension of the FREEDOM trial. *J Bone Miner Res*. 2010;25(Suppl 1):S1-81.
260. Miller PD, Wagman RB, Peacock M, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: six-year results of a phase 2 clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):394-402.
261. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):972-80.
262. Eisman JA, Bone HG, Hosking DJ, et al. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: three-year continued therapy and resolution of effect. *J Bone Miner Res*. 2011;26(2):242-51.
263. Koh A, Guerado E, Giannoudis PV. Atypical femoral fractures related to bisphosphonate treatment: issues and controversies related to their surgical management. *Bone Joint J*. 2017;99-B(3):295-302.
264. Kharwadkar N, Mayne B, Lawrence JE, Khanduja V. Bisphosphonates and atypical subtrochanteric fractures of the femur. *Bone Joint Res*. 2017;6(3):144-53.
265. Phillips HK, Harrison SJ, Akrawi H, Sidhom SA. Retrospective review of patients with atypical bisphosphonate related proximal femoral fractures. *Injury*. 2017;48(6):1159-64.
266. Schweser KM, Crist BD. Osteoporosis: a discussion on the past 5 years. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2017;10(2):265-74.
267. Vellinga MM, Castelijns JA, Barkhof F, Barkhof F, Uitdehaag BM, Polman CH. Postwithdrawal rebound increase in T2 lesional activity in natalizumab-treated MS patients. *Neurology*. 2008;70(13 Pt 2):1150-1.
268. Perumal J, Hreha S, Bao F, et al. Post-natalizumab associated rebound or CNS immune reconstitution syndrome: clinical and MRI findings. *Mult Scler*. 2009;15(Suppl 2):S119.

269. Killestein J, Vennegoor A, Stribis EM, et al. Natalizumab drug holiday in multiple sclerosis: poorly tolerated. *Ann Neurol*. 2010;68(3):392-5.
270. 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):438-46.
271. West TW, Cree BA. Natalizumab dosage suspension: are we helping or hurting? *Ann Neurol*. 2010;68(3):395-9.
272. Miravalle A, Jensen R, Kinkel RP. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy. *Arch Neurol*. 2011;68(2):186-91.
273. Kerbrat A, Le Page E, Leray E, et al. Natalizumab and fármaco holiday in clinical practice: an observational study in very active relapsing remitting multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci*. 2011;308(1-2):98-102.
274. Borriello G, Prosperini L, Mancinelli C, Gianni C, Fubelli F, Pozzilli C. Pulse monthly steroids during an elective interruption of natalizumab: a post-marketing study. *Eur J Neurol*. 2012;19(5):783-7.
275. Baumgartner A, Stich O, Rauer S. Clinical and radiological disease reactivation after cessation of long-term therapy with natalizumab. *Int J Neurosci*. 2012;122(1):35-9.
276. Tridente G. Systemic adverse events with biomedicines. *Int Trends Immun*. 2014;2(3):93-110.
277. Kleinschmidt-DeMasters BK, Miravalle A, Schowinsky J, Corboy J, Vollmer T. Update on PML and PML-IRIS occurring in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012;71(7):604-17.
278. Metz I, Radue EW, Oterino A, et al. Pathology of immune reconstitution inflammatory syndrome in multiple sclerosis with natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol*. 2012;123(2):235-45.
279. Havla JB, Pellkofer HL, Meinl I, Gerdes LA, Hohlfeld R, Kümpfel T. Rebound of disease activity after withdrawal of fingolimod (FTY720) treatment. *Arch Neurol*. 2012;69(2):262-4.
280. Seror R, Richez C, Sordet C, et al. Pattern of demyelination occurring during anti- TNF- α therapy: a French national survey. *Rheumatology*. 2013;52(5):868-74.
281. Vidal-Jordana A, Tintoré M, Tur C, et al. Significant clinical worsening after natalizumab withdrawal: Predictive factors. *Mult Scler*. 2015;21(6):780-5.
282. Berger B, Baumgartner A, Rauer S, et al. Severe disease reactivation in four patients with relapsing-remitting multiple sclerosis after fingolimod cessation. *J Neuroimmunol*. 2015;282:118-22.
283. Laroche C, Metz I, Lécuyer MA, et al. Immunological and pathological characterization of fatal rebound MS activity following natalizumab withdrawal. *Mult Scler*. 2017;23(1):72-81.
284. Iaffaldano P, Viterbo RG, Trojano M. Natalizumab discontinuation is associated with a rebound of cognitive impairment in multiple sclerosis patients. *J Neurol*. 2016;263(8):1620-5.
285. Gündüz T, Kürtüncü M, Eraksoy M. Severe rebound after withdrawal of fingolimod treatment in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;11:1-3.
286. González-Suarez I, Rodríguez de Antonio L, Orviz A, et al. Catastrophic outcome of patients with a rebound after natalizumab treatment discontinuation. *Brain Behav*. 2017;7(4):e00671.
287. Gordon KB, Feldman SR, Koo JY, Menter A, Rolstad T, Krueger G. Definitions of measures of effect duration for psoriasis treatments. *Arch Dermatol*. 2005;141(1): 82-4.
288. Schön MP. Efalizumab in the treatment of psoriasis: mode of action, clinical indications, efficacy, and safety. *Clin Dermatol*. 2008;26(5):509-14.
289. Bremmer M, Deng A, Gaspari AA. A mechanism-based classification of dermatologic reactions to biologic agents used in the treatment of cutaneous disease: Part 2. Dermatitis. 2009;20(5):243-56.
290. Kamaria M, Liao W, Koo JY. How long does the benefit of biologics last? An update on time to relapse and potential for rebound of biologic agents for psoriasis. *Psoriasis Forum*. 2010;16(2):36-42.
291. Genentech, Inc. Biologic License Application. Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory Committee Meeting: Raptiva (Efalizumab). Sep 9. 2003. Disponible en: https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3983B1_01_Genentech-Raptiva.pdf.
292. Pariser DM, Gordon KB, Papp KA, et al. Clinical efficacy of efalizumab in patients with chronic plaque psoriasis: results from three randomized placebo-controlled phase III trials. Part 1. *J Cutan Med Surg*. 2005;9:303-12.
293. Dubertret L, Sterry W, Bos JD, et al. CLEAR Multinational Study Group. Clinical experience acquired with the efalizumab (Raptiva) (CLEAR) trial in patients with moderate- to-severe plaque psoriasis: results from a phase III international randomized, placebo- controlled trial. *Br J Dermatol*. 2006;155:170-81.
294. Sterry W, Stingl G, Langley RG, et al. CLEAR Multinational Study Group. Clinical Experience Acquired with Raptiva (CLEAR) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from extended treatment in an international, phase III, placebo-controlled trial. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006;4:947-56.
295. Leonardi CL, Papp KA, Gordon KB, et al. Efalizumab Study Group. Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: results from a randomized phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:425-33.
296. Gottlieb AB, Hamilton T, Caro I, Kwon P, Compton PG, Leonardi CL. Efalizumab Study Group. Long-term continuous efalizumab therapy in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: updated results from an ongoing trial. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(4 suppl 1):S154-63.
297. Carey W, Glazer S, Gottlieb AB, et al. Relapse, rebound, and psoriasis adverse events: an advisory group report. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(4 Suppl 1):S171-81.
298. Sánchez-Regaña M, Dilmé E, Puig L, et al. [Adverse reactions during biological therapy for psoriasis: results of a survey of the Spanish Psoriasis Group]. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101(2):156-63.

299. Selenko-Gebauer N, Karlsruher F, Stingl G. Efalizumab in routine use: a clinical experience. *Br J Dermatol.* 2007;156(Suppl 2):1-6.
300. Menter A, Hamilton TK, Toth DP, et al. Transitioning patients from efalizumab to alternative psoriasis therapies: findings from an open-label, multicenter, phase IIIb study. *Int J Dermatol.* 2007;46:637-48.
301. Tsai TF, Liu MT, Liao YH, Licu D. Clinical effectiveness and safety experience with efalizumab in the treatment of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis in Taiwan: results of an open-label, single-arm pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:345-52.
302. Puig L, Roé E, García-Navarro X, Corella F, Alomar A. Efalizumab treatment of psoriasis vulgaris: a cohort study in outpatient clinical practice. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(4):469-75.
303. Lotti T, Chimenti S, Katsambas A, et al. Efficacy and safety of efalizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis resistant to previous anti-psoriatic treatment: results of a multicentre, open-label, Phase IIIb/IV trial. *Arch Drug Info.* 2010;3:9-18.
304. Morell L, Carrascosa JM, Ferrándiz C, et al. Grupo Español de Psoriasis. [Clinical characteristics and disease course in patients treated with efalizumab following suspension of marketing authorization by the European medicines agency: a multicenter observational study]. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102(5):354-64.
305. Maskatia ZK, Koo J. Rebound of psoriasis after efalizumab discontinuation, despite being on high-dose. *J Drugs Dermatol.* 2007;6(9):941-4.
306. Antoniou C, Dessinioti C, Vergou T, et al. Sequential treatment with biologics: switching from efalizumab to etanercept in 35 patients with high-need psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(12):1413-20.
307. Talamonti M, Teoli M, Botti E, Spallone G, Chimenti S, Costanzo A. Patients with moderate to severe plaque psoriasis: one year after the European Medicines Agency recommendation of efalizumab suspension. *Dermatology.* 2011;222(3):250-5.
308. Baniandrés O, Pulido A, Silvente C, Suárez R, Lázaro P. [Clinical outcomes in patients with psoriasis following discontinuation of efalizumab due to suspension of marketing authorization]. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101(5): 421-7.
309. Pugashetti R, Koo J. Efalizumab discontinuation: a practical strategy. *J Dermatolog Treat.* 2009;20(3):132-6.
310. Kothary N, Diak IL, Brinker A, Bezabeh S, Avigan M, Dal Pan G. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with efalizumab use in psoriasis patients. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(3):546-51.
311. Tan IL, McArthur JC, Clifford DB, Major EO, Nath A. Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML. *Neurology.* 2011;77(11): 1061-7.
312. Talamonti M, Spallone G, Di Stefani A, Costanzo A, Chimenti S. Efalizumab. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10(2):239-51.
313. Cafardi JA, Cantrell W, Wang W, Elmets CA, Elewski BE. The safety and efficacy of high-dose alefacept compared with a loading dose of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *Skinmed.* 2008;7:67-72.
314. Brezinski EA, Armstrong AW. Off-label biologic regimens in psoriasis: a systematic review of efficacy and safety of dose escalation, reduction, and interrupted biologic therapy. *PLoS One.* 2012;7(4):e33486.
315. Zaragoza V, Pérez A, Sánchez JL, Oliver V, Martínez L, Alegre V. [Long-term safety and efficacy of etanercept in the treatment of psoriasis]. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101(1):47-53.
316. Puig Sanz L, Sáez E, Lozano MJ, et al. [Reactions to infliximab infusions in dermatologic patients: consensus statement and treatment protocol. Working Group of the Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología]. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100(2):103-12.
317. Lecluse LLA, Piskin G, Mekkes JR, Bos JD, de Rie MA. Review and expert opinion on prevention and treatment of infliximab-related infusion reactions. *Br J Dermatol.* 2008;159:527-36.
318. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF- blockade therapy: A review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat.* 2009;20:100-8.
319. Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40:233-40.
320. Denadai R, Teixeira FV, Steinwurz F, Romiti R, Saad-Hossne R. Induction or exacerbation of psoriatic lesions during anti-TNF α therapy for inflammatory bowel disease: a systematic literatura review based on 222 cases. *J Crohns Colitis.* 2013;7(7):517-24.
321. Navarro R, Daudén E. Clinical management of paradoxical psoriasiform reactions during TNF α therapy. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(8):752-61.
322. Wendling D, Prati C. Paradoxical effects of anti-TNF α agents in inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(1):159-69.
323. Rehman K, Naranmandura H. Double-edged effects of arsenic compounds: anticancer and carcinogenic effects. *Curr Drug Metab.* 2013;14(10):1029-41.
324. Khairul I, Wang QQ, Jiang YH, Wang C, Naranmandura H. Metabolism, toxicity and anticancer activities of arsenic compounds. *Oncotarget.* 2017;8(14):23905-26.
325. Anam A, Scarlet Xiaoyan W, Lucy G, Celia B, Xuesong W. Recent advances in arsenic trioxide encapsulated nanoparticles as drug delivery agents to solid cancers. *J Biomed Res.* 2017;31(3):177-188.
326. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2009;113(9):1875-91.
327. Chen L, Wang J, Hu X, Xu X. Meta-analysis of all-trans retinoic acid-linked arsenic trioxide treatment for acute promyelocytic leukemia. *Hematology.* 2014;19(4):202-7.
328. McCulloch D, Brown C, Iland H. Retinoic acid and arsenic trioxide in the treatment of acute promye-

- locytic leukemia: current perspectives. *Onco Targets Ther.* 2017;10:1585- 601.
329. Kayser S, Krzykalla J, Elliott MA, et al. Characteristics and outcome of patients with therapy-related acute promyelocytic leukemia front-line treated with or without arsenic trioxide. *Leukemia.* 2017 Apr 18. doi: 10.1038/leu.2017.92. [Publicación electrónica previa a impresión]
330. Suzuli T, Ishibashi K, Yumoto A, Nishio K, Ogasawara Y. Utilization of arsenic trioxide as a treatment of cisplatin-resistant non-small cell lung cancer PC-0/CDDP and PC-14/CDDP cells. *Oncol Lett.* 2015;10(2):805-9.
331. Owonikoko TK, Zhang G, Kim HS, et al. Patient-derived xenografts faithfully replicated clinical outcome in a phase II co-clinical trial of arsenic trioxide in relapsed small cell lung cancer. *J Transl Med.* 2016;14(1):111.
332. Wang L, Wang R, Fan L, et al. Arsenic trioxide is an immune adjuvant in liver cancer treatment. *Mol Immunol.* 2017;81:118-26.
333. Lv XH, Wang CH, Xie Y. Arsenic trioxide combined with transarterial chemoembolization for primary liver cancer: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(9):1540-7.
334. The United States Pharmacopeial Convention. *The United States Pharmacopeia Dispensing Information.* 24^a ed. Easton: Mack Printing Co; 2004.
335. Kent JT. *Lectures on homoeopathic materia medica.* New Delhi: B. Jain Publishers; 2011.
336. Kent JT. *Repertory of the homoeopathic materia medica.* New Delhi: B. Jain Publishers; 2008.