

## También en este número:

Novedades de la Tarjeta Amarilla

pág. 4

## Efectos indeseados: un coste no sólo económico

Un metanálisis reciente de estudios de farmacovigilancia en servicios hospitalarios de urgencias realizado en Estados Unidos indica que los efectos indeseados de los medicamentos que dan lugar a ingreso en servicio de urgencias serían la cuarta causa de muerte (con 106.000 defunciones en 1994), tras la cardiopatía isquémica, el cáncer y el accidente vascular cerebral.<sup>1</sup> A esta cifra se debería añadir la patología farmacológica que causa morbimortalidad sin provocar ingreso hospitalario, y sobre todo la que pasa desapercibida desde el punto de vista diagnóstico. Si estas cifras son ciertas, ¿por qué los efectos adversos de los medicamentos se diagnostican con relativa poca frecuencia?

La mayoría de los efectos indeseados de los medicamentos son cuadros que no se diferencian clínicamente de otras patologías (véase la tabla 1). En las listas de los efectos indeseados de un fármaco se incluyen siempre síntomas banales (por ejemplo, cansancio, mareo, náusea) que pueden aparecer sin tomar ningún medicamento. Estas listas también incluyen alguna enfermedad grave para la que el fármaco no es más que una de entre muchas posibles etiologías. Hay diversas circunstancias que tienden a dificultar el establecimiento del diagnóstico de efecto adverso: que el efecto indeseado tenga poco que ver con la acción y el efecto farmacológicos esperados (por ejemplo, en caso de hepatitis por un antidepresivo); que se manifieste de manera no inmediata (por ejemplo, osteoporosis por corticoides), o después de suspender su administración (por ejemplo, anemia aplásica por sales de oro); o que desencadene una exacerbación o complicación de la enfermedad que se está tratando (por ejemplo, infarto de miocardio por nifedipina, muerte por broncos-

pasmo por fenoterol). En estas circunstancias es posible que el papel del fármaco pase desapercibido o que la patología se atribuya antes a otras causas, lo que motiva una serie de pruebas diagnósticas inútiles o el inicio de tratamientos que, a menudo, no hacen otra cosa que aumentar la morbilidad. El parkinsonismo en enfermos tratados con cinaricina (véase *Butlletí Groc* 1986; 7: 2-7), el incremento del riesgo de caída y de fractura de cuello de fémur en usuarios de psicofármacos,<sup>2,3</sup> el incremento del riesgo de accidentes de tráfico relacionado con el uso de benzodiazepinas,<sup>4</sup> el incremento de la mortalidad por asma asociado al uso de fenoterol,<sup>5</sup> la hepatitis por ebrotidina,<sup>6</sup> o las muertes súbitas asociadas al uso de antipsicóticos<sup>7</sup> son buenos ejemplos de estos efectos indeseados que a menudo pueden pasar desapercibidos si no son considerados y estudiados desde una perspectiva epidemiológica.

### Cómo los puede prevenir el prescriptor

La posible solución a este problema diagnóstico seguramente pasa por una buena **anamnesis farmacológica**. El hecho de pensar siempre en la posible etiología yatrogénica puede ayudar a identificar los efectos indeseados. En este sentido, hay que tener presente que puede haber medicamentos que el paciente no los considere como tal porque los toma de manera crónica, bien porque los ha prescrito otro médico, o bien porque son de automedicación. Los analgésicos, hipnosedantes, laxantes, productos de aplicación tópica, medicamentos para síntomas gripales, o productos a base de hierbas, son candidatos a esta categoría de

**Tabla 1. Ante estas patologías, pregúntese si algún fármaco o droga es el causante.**

Úlcera gastroduodenal	AINE, corticoides a dosis altas, sales de potasio
Hemorragia gastrointestinal	AINE, heparina, anticoagulantes orales, antiagregantes plaquetarios, bloqueadores de los canales de calcio
Perforación	AINE, sales de potasio
Colelitiasis	fibratos, diuréticos tiazídicos, bloqueadores $\beta$ -adrenérgicos
Colitis	antibióticos de amplio espectro
Encefalopatía hepática	benzodiazepinas, opiáceos, otros depresores del sistema nervioso central, diuréticos
Asma-broncoespasmo	bloqueadores $\beta$ -adrenérgicos (por acción farmacológica específica), AINE (reacciones de pseudohipersensibilidad, sobre todo en pacientes asmáticos o con poliposis nasal), antibióticos (por un mecanismo de hipersensibilidad alérgica)
Aspiración broncopulmonar	antipsicóticos, hipnosedantes (sobre todo en geriatría), alcoholismo
Hepatitis no vírica	sobre todo, antituberculosos, amoxicilina + ácido clavulánico, paracetamol, diclofenac, algunas hierbas medicinales
Infarto de miocardio, angina	nifedipina, ergotamina, sumatriptan, cocaína
Trombosis venosa, tromboembolismo pulmonar	tratamiento sustitutivo con estrógenos, contraceptivos orales
Hipertensión	descongestionantes nasales, AINE, agonistas $\beta$ (salbutamol y análogos), corticoides, contraceptivos hormonales, algunas fórmulas magistrales antiobesidad, eritropoyetina
Edemas y descompensación de insuficiencia cardíaca	AINE, bloqueadores de los canales de calcio
Hipotensión	IECA (sobre todo al inicio, en gente mayor), otros vasodilatadores, antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, diuréticos
Alargamiento del intervalo QT y arritmia ventricular	antipsicóticos, sobre todo tioridazina y sertindol (recientemente retirado por este motivo), antihistamínicos H <sub>1</sub> no sedantes, cisaprida
Bloqueo AV	amiodarona+digoxina, diltiazem, verapamilo, bloqueadores $\beta$ -adrenérgicos
Isquemia periférica	ergóticos, dopamina, bromocriptina, algunos bloqueadores $\beta$ -adrenérgicos
Litiasis renal-cristaluria	vitamina D y análogos, acetazolamida, sulfamidas, aciclovir, indinavir, mercaptopurina
Incontinencia urinaria	diuréticos, benzodiazepinas, bloqueadores adrenérgicos $\alpha_1$
Hiperpotasemia	diuréticos ahorradores de potasio, bloqueadores $\beta$ -adrenérgicos, digitálicos, IECA, heparinas
Retención urinaria	espasmolíticos, antihistamínicos H <sub>1</sub> sedantes, antidepresivos tricíclicos
Vértigo-inestabilidad	ácido acetilsalicílico a dosis altas, macrólidos, indometacina
Parkinsonismo	antipsicóticos, metoclopramida, flunaricina, cinaricina
Acatisia	antipsicóticos
Cefalea	uso crónico de analgésicos
Ansiedad e insomnio	teofilina, agonistas $\beta_2$ -adrenérgicos, fluoroquinolonas, antidepresivos ISRS (fluoxetina y similares)
Depresión	flunaricina, cinaricina, bloqueadores $\beta$ -adrenérgicos, retinoides, bloqueadores de los canales de calcio, retirada de anfetaminas y de tabaco
Rabdomiolisis	estatinas, fibratos, anfetaminas, cocaína
Osteoporosis	corticoides
Glaucoma	antidepresivos tricíclicos, atropínicos
Cataratas	corticoides
Sordera	antibióticos aminoglicosídicos, macrólidos, furosemida, salicilatos a dosis altas

Caídas, accidentes de tráfico y laborales	benzodicepinas, antidepresivos (tricíclicos e ISRS), antipsicóticos, antihistamínicos H <sub>1</sub> sedantes, analgésicos opiáceos
Hiperglucemia y descompensación de diabetes	inhibidores de las proteasas, pentamidina, diuréticos tiazídicos a dosis altas
Impotencia	diuréticos tiazídicos, bloqueadores β-adrenérgicos, antidepresivos, benzodicepinas
Disminución de la libido	bloqueadores β-adrenérgicos, antidepresivos, antipsicóticos, fibratos
Cáncer de endometrio	estrógenos, contraceptivos hormonales, tamoxifeno
Cáncer de mama	estrógenos, contraceptivos hormonales, bloqueadores de los canales de calcio

remedios; para saber que el paciente los ha tomado, a menudo no hay suficiente con una pregunta estándar del tipo “qué ha tomado estos últimos días?”, sino que habrá que preguntar por síntomas comunes que con frecuencia conducen al uso de un medicamento. También hay que conocer el motivo del uso, la dosis, la frecuencia y la duración del uso.

En cuanto a su **prevención**, es útil la clasificación de los efectos indeseados en dos tipos: A y B. Los A (“efectos aumentados”) son una exageración del efecto farmacológico normal (por ejemplo hipotensión ortostática por bloqueadores α-adrenérgicos); en general, son consecuencia de algún factor que motiva un incremento de las concentraciones plasmáticas habituales del fármaco (por ej., insuficiencia renal en caso de administración de gentamicina). Los de tipo B no tienen relación aparente con el mecanismo y la acción farmacológica conocida del fármaco (por ej., broncospasmo por AINE). Dado que los efectos indeseados de tipo B son imprevisibles, generalmente el prescriptor no puede evitar la aparición de un primer episodio. No obstante, una gran parte de los efectos de tipo A se podrían evitar si se prestara atención a la necesidad de individualizar la dosis en cada paciente.

## El coste

Aparte de los costes personales, físicos y psicológicos para el enfermo, los efectos indeseados tienen unos costes económicos notables, no sólo derivados de la atención hospitalaria, sino también por las consultas suplementarias que motivan.<sup>8</sup> La extrapolación de este tipo de datos de un país a otro puede ser imprecisa porque hay diferencias en el consumo de los fármacos, en las prácticas diagnósticas y en el coste de las intervenciones, pero pueden ser orientativas. El examen conjunto de los múltiples estudios realizados en servicios de urgencias de hospitales europeos indica que un 5,8% de estos ingresos hospitalarios son atribuibles a efectos indeseados.<sup>9</sup> A partir de esta cifra se ha calculado que el coste directo de las reacciones adversas que motivan ingreso hospitalario sería de 89.323,5 millones de pesetas (2.047,5 euros) al año en Alemania.<sup>10</sup>

## Conclusión

Estudios recientes indican que en los países desarrollados la patología causada por medicamentos es una de las principales causas de morbimortalidad, y, además, es causa de costes directos e indirectos muy considerables para el sistema de atención a la salud. Prácticamente todas las patologías pueden ser causadas, favorecidas o agravadas por medicamentos. Esta inespecificidad – así como la insuficiente conciencia del problema por parte del médico– dificulta que muchos efectos indeseados sean diagnosticados como tales. Ante cualquier patología, hay que pensar en la posible contribución de algún medicamento, y en consecuencia hay que hacer una anamnesis farmacológica cuidadosa. A fin de prevenir los efectos indeseados más frecuentes, a la hora de prescribir hay que considerar cuidadosamente las circunstancias que aconsejan modificar el fármaco seleccionado (contraindicaciones) o ajustar la dosis o la pauta de administración y, naturalmente, considerar críticamente la conveniencia del tratamiento farmacológico en cada paciente.

## Bibliografía

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. *JAMA* 1998; 279: 1200-5.
2. Thapa PB, Gideon P, Cost TW, Milam AB, Ray WA. *N Engl J Med* 1998; 339: 875-82.
3. Liu B, Anderson G, Mittmann N, To T, Axcell T, Shear N. *Lancet* 1998; 351: 1303-7.
4. Barbone F, McMahon A, Davey PG, et al. *Lancet* 1998; 352: 1331-6.
5. Blauw GJ, Westendorp RGJ. *Lancet* 1995; 345: 2-3.
6. Castellote J, Porta F. *Med Clíin (Barc)* 1998; 111: 676.
7. Barnett AA. *Lancet* 1996; 348: 256.
8. Griffin JP. *Scrip Magazine* 1998; 70: 34.
9. Muehlberger N, Schneeweiss S, Hasford J. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1997; 6(suppl 3): 71-7.
10. Goettler M, Schneeweiss S, Hasford J. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1997; 6(suppl 3): 79-90.

# Novedades de la Tarjeta Amarilla

Desde enero hasta diciembre de 1998 hemos recibido 973 notificaciones. Treinta y dos (3,3%) corresponden a efectos indeseados graves o mortales. Hasta el 31 de diciembre, el número total de casos notificados en Cataluña era de 10.676. Hasta el 1 de octubre de este año, el número de casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia era de 54.924. En la figura 1 se puede observar el número de notificaciones recibidas por mes durante el período 1983-1997 y la evolución del número de notificaciones durante 1998.

## Un caso notificado: alopecia por acenocumarol

Se trata de una paciente de 64 años con una fibrilación auricular tratada con digoxina, propafenona, perindopril y torasemida, que inició tratamiento con acenocumarol. Un mes después comenzó a notar caída de cabello, de intensidad moderada pero apreciable. De momento, la paciente continúa tomando el anticoagulante y persiste la caída de cabello.

El acenocumarol inhibe la síntesis hepática normal de los factores del complejo protrombínico (II, VII, IX y X). Sus efectos indeseados más frecuentes son las hemorragias. También se ha descrito que los anticoagulantes dicumarínicos pueden acelerar la entrada de los cabellos en fase telógena o fase de reposo, lo que provoca

su caída prematura. Los cabellos empiezan a caer entre uno y tres o cuatro meses después de iniciar el tratamiento. Se trata de una alopecia no cicatricial, que, por definición, es reversible al desaparecer el factor etiológico que la ha provocado. El cabello cae pero el folículo piloso está sano y pueden volver a crecer nuevos cabellos. Esta alopecia es benigna y transitoria y no requiere tratamiento.

Además de los fármacos (anticoagulantes orales, heparinas, bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, antitiroideos, reinoides, etc.), otras posibles causas de alopecia no cicatricial son enfermedades sistémicas y procesos cutáneos primarios.

Hasta ahora hemos recibido 21 notificaciones de sospecha de reacciones adversas por acenocumarol, pero entre ellas no hay ningún caso de alopecia. En la base de datos del SEFV hay 82 notificaciones de efectos atribuidos al acenocumarol, entre las que hay un caso de alopecia procedente de Castilla y León.

## Bibliografía

1. Reynolds JEF. Martindale: The Extra Pharmacopoeia, 31th ed. Londres: *The Pharmaceutical Press*; 1996.
2. Amerena J, Mashford ML, Wallace S. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev* 1990; 9: 1-36.
3. Tosti A, Misciali, C, Piraccini BM, Peluso AM, Bardazzi F. *Drug Safety* 1994; 10: 310-317.
4. Smith AG. *Adverse Drug React Bull* 1995; 173: 655-658.

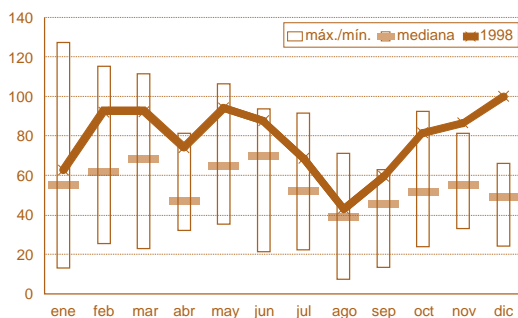


Figura 1. Número mensual de notificaciones recibidas entre 1983 y 1997.

**Director** Joan-Ramon Laporte. **Redacción i coordinació** Montserrat Bosch.

**Comité editorial** Antònia Agustí, Josep Maria Arnau, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Eduard Diogene, Albert Figueras, Lluïsa Ibáñez, Joan-Ramon Laporte, Consuelo Pedrós, Antoni Vallano, Xavier Vidal.

ISSN 0214-1930

© Institut Català de Farmacologia. CSU Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 427 46 46. El Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en **Butlletí Groc** no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.

Suscripciones. España, 2.500 ptas; extranjero 18 \$.

Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia.

Esta publicación se realiza con la ayuda del



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho a l'Institut Català de Farmacologia.