

Deteriorament natural o induït per fàrmacs?¹

Les reaccions adverses que passen desapercebudes amb més freqüència no són les que produeixen una malaltia nova, sinó les que desencadenen una exacerbació o una recaiguda de la malaltia que s'està tractant. En aquestes circumstàncies un metge pot pensar que el deteriorament del quadre clínic es deu a un empitjorament natural de la malaltia o a la ineficàcia del fàrmac, més que no pas a un efecte perjudicial directe del tractament farmacològic. Això és particularment cert quan el fàrmac causant s'ha prescrit per a *millorar* la malaltia que ell mateix produeix.

Hi ha molts exemples d'aquest tipus de reacció adversa, però aquesta revisió es limitarà a situacions freqüents, a medicaments d'ús comú i a reaccions ben establertes i clínicament importants.

Insuficiència cardíaca

La insuficiència cardíaca congestiva crònica es pot tractar amb repòs i restricció moderada de sodi; aquestes mesures són senzilles i eficaces, però d'ençà de la comercialització dels diürètics orals potents, han estat menyspreades.¹ També es pot tractar amb diürètics, amb o sense digital. Qualsevol fàrmac que afegeixi –directament o indirecta– una sobrecàrrega de sodi pot deteriorar el quadre clínic. D'aquests, el més obvi és el mateix sodi, que pot ser prescrit de manera inadvertida, perquè el metge ignora la seva presència, en preparats que no fan esment del sodi al seu nom oficial; així per exemple, el «trisilicat magnèsic» conté una quantitat apreciable de sodi a cada dosi. A més a més, els malalts poden comprar aquests medicaments sense prescripció.

Entre els fàrmacs que produeixen retenció de sodi i aigua per mecanismes diversos cal recordar la carbenoxolona (un derivat de la regalèsia) i la mateixa regalèsia; els corticoides i les corticotrofines (ACTH i tetracosàctid); els antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) i els esteroïdes sexuals com la testosterona, els estrògens i els progestàgens.

És ben conegut que els glucòsids digitàlics poden induir o empitjorar la insuficiència cardíaca perquè provoquin arítmies cardíques (també ho fan altres fàrmacs, vegeu més endavant). Però encara que ja fa anys que s'ha descrit,² no és tan conegut el fet que aquests fàrmacs també poden produir insuficiència cardíaca perquè deprimeixen la funció miocàrdica, independentment dels seus efectes sobre el ritme o la conducció cardíques. Els bloquejadors b-adrenèrgics i els bloquejadors a i b –com el labetalol–, també poden produir una depressió miocàrdica (efecte inotrop negatiu) i agreujar la insuficiència cardíaca. Aquest efecte es pot evitar en part amb la digitalització prèvia, o bé es pot antagonitzar amb agonistes b –com la isoprenalina– o amb glucagó. *No obstant, és preferible administrar aquests tractaments a l'hospital.* A dosis elevades, la majoria d'antiarítmics poden deprimir la funció miocàrdica, però això també pot passar amb les dosis habituals. La quinidina i la mexiletina serien relativament segures en aquest sentit.³ Paradoxalment, en alguns malalts la nifedipina, utilitzada per al tractament de la insuficiència cardíaca, pot empitjorar-la, sobretot quan s'administra conjuntament amb un bloquejador b; aquesta combinació és habitual en el tractament de l'angina de pit. La insuficiència cardíaca induïda pels bloquejadors dels canals del calci acostuma a millorar amb injeccions de gluconat de calci per via intravenosa; *aquest tractament s'ha d'administrar preferiblement a l'hospital.*

¹ Article traduït amb permís de *Adverse Drug Reaction Bulletin*.

Angina de pit

L'administració de nifedipina per al tractament de l'angina de pit pot produir un considerable empitjorament paradoxal del quadre clínic. Això és molt rar amb altres fàrmacs antianginosos. L'ergotamina i alguns antimigranyosos anàlegs també empitjoren l'angina. Els fàrmacs que poden agreujar la hipertensió (vegeu més endavant), augmenten el treball miocàrdic i aguditzen l'angina coexistent.

Arítmies cardíques

La majoria dels fàrmacs utilitzats per al tractament de les arítmies cardíques poden empitjorar-les, induir altres arítmies o provocar alteracions de la conducció. A més, és clar que qualsevol fàrmac capaç de provocar una depleció profunda del potassi pot produir arítmies per aquest mecanisme.

S'ha descrit una àmplia varietat d'altres fàrmacs que produeixen arítmies, però es tracta de casos aïllats i no els anomenarem.

Hipertensió

Com s'ha dit anteriorment, els fàrmacs que retenen sodi poden aguditzar la hipertensió no tractada o fer que malalts susceptibles no responguin tant al tractament antihipertensiu.⁴

Els simpaticomimètics –per exemple els que es fan servir com a descongestionants nasals per via oral o tòpica en forma de gotes o d'aerosol–, produeixen augments transitoris de la tensió arterial en persones sanes.⁵ És possible que tinguin el mateix efecte en la hipertensió no tractada, o també podrien reduir l'eficàcia del tractament antihipertensiu.

Es sospita de molts altres fàrmacs que poden provocar o empitjorar la hipertensió. De tots ells, els més importants són els contraceptius orals, els quals, a través d'un mecanisme poc clar, produeixen en algunes usuàries una elevació sostinguda de la tensió arterial entre 1 i 6 mesos després de començar el tractament. Per sort, la tensió arterial retorna als nivells previs al tractament entre 3 i 6 mesos després de retirar el contraceptiu. Hi ha altres fàrmacs que han estat motiu de massa poques notificacions com per esmentar-los aquí. No obstant, val la pena esmentar que l'alcohol s'ha implicat fermament en la inducció o l'empitjorament de la hipertensió.⁶

Diabetis

Els glucocorticoides (cortisona, hidro cortisona, prednisona, prednisolona, dexametasona, betametasona)

i les corticotrofines (ACTH, tetracosàctid) poden accentuar una diabetis; és un efecte d'inici molt ràpid, però reversible en retirar el medicament. Tots els diürètics tiazídics empitjoren la diabetis i la majoria dels fàrmacs relacionats –com la clortalidona, la mefrusida i la metazolona–, també alteren la tolerància a la glucosa en un grau variable. Es creu que la indapamida, administrada a les dosis recomanades en el tractament de la hipertensió no té aquest efecte⁷ i, certament, s'ha demostrat que malalts hipertensos no diabètics⁸ o diabètics no insulino-dependents⁹ tractats fins i tot durant un any, no presenten cap alteració de la tolerància a la glucosa. Malgrat tot, l'*Australian Drug Reactions Advisory Committee* ha rebut dues notificacions d'alteració de la tolerància a la glucosa atribuïda a la indapamida (no es disposa d'informació sobre la dosi);¹⁰ per descomptat, és clar que no es pot inferir una relació de causalitat a partir d'un nombre tan baix de casos.

Hi ha diversitat d'opinions respecte a l'efecte dels potents diürètics «de nansa» com la furosemida, l'àcid etacrínic o la bumetanida sobre la tolerància a la glucosa. Generalment es considera que aquest efecte és molt menys evident que el de les tiazides i anàlegs.

També hi ha diversitat d'opinions sobre l'efecte dels contraceptius orals sobre la tolerància a la glucosa. Aquesta qüestió es complica pel fet que els primers preparats comercialitzats contenien dosis d'estrògens més elevades que les modernes formulacions amb quantitats inferiors i, a més, les diverses marques comercials contenien diferents progestàgens (i només alguns d'ells afecten la tolerància a la glucosa). Aquesta qüestió és massa complexa per a discutir-la extensament en l'espai de què disposem, però n'hi ha algunes revisions exhaustives.^{11,12}

Gota

Els fàrmacs emprats per al tractament de manteniment de la gota (al·lopurinol i uricosúrics –probenecida i sulfinpirazona–) poden desencadenar crisis agudes; aquesta complicació és menys probable amb l'administració concomitant d'AINE potents (com la indometacina) o de dosis baixes de colquicina (0,25 mg dues vegades al dia) durant les primeres 2 o 3 setmanes de tractament de manteniment.

L'àcid acetilsalicílic i altres salicilats tenen un efecte complex sobre l'excreció d'urats:¹³ a dosis baixes (1-2 g al dia) poden disminuir l'eliminació d'urat; dosis mitjanes (2-3 g al dia) tenen poc efecte, i dosis elevades (5 g al dia o més) augmenten l'excreció d'urat. A partir d'aquestes dades i de la poca predictibilitat de l'efecte en cada cas, seria recomanable evitar els salicilats en el tractament de la gota.

Els diürètics –tiazides, clortalidona, quinetazona, metazolona, furosemda, àcid etacrínic, bumetanida i indapamida– produeixen hiperuricèmia, i això pot agreujar la gota. Això mateix és cert per a l'antituberculós pirazinamida. El triamterè és un diürètic estalviador de potassi que probablement no exerceix cap efecte sobre l'excreció d'urats;¹⁴ en el moment d'escriure aquesta revisió, no es va poder trobar cap referència bibliogràfica sobre l'efecte de l'amilorida –l'altre diürètic estalviador de potassi– sobre l'àcid úric.

El tractament amb bloquejadors b-adrenèrgics s'associa sovint a una elevació de les concentracions plasmàtiques d'urats, però rarament o mai no s'associa a un episodi agut de gota.

Asma i altres alteracions broncoespàstiques

És evident que una reacció anafilàctica a un fàrmac empitjoraria l'asma i altres malalties respiratòries amb predisposició al broncoespasme. No obstant, l'anafilaxi és relativament rara i hi ha altres causes de broncoespasme molt més freqüents, com l'administració de bloquejadors b-adrenèrgics (fins i tot els anomenats «càrdio-selectius» poden no estar totalment lliures d'aquest efecte). En alguns malalts asmàtics, particularment aquells que tenen la síndrome d'asma i poliposi nasal, l'àcid acetilsalicílic, els AINE i la tartrazina (utilitzada com a colorant alimentari i com a excipient en certs medicaments) poden desencadenar un broncoespasme greu.

Cal saber que, en cas d'empitjorament del broncoespasme, ocasionalment aquests pacients responen a una injecció de corticoides per via intravenosa.

Alguns altres fàrmacs poden agreujar les malalties broncoespàstiques, però les notificacions n'han estat rares i no se'n farà esment.

Epilèpsia

Alguns fàrmacs d'ús ampli empitjoren l'epilèpsia,¹⁵ o fins i tot desencadenen convulsions en malalts que no són epilèptics. Els implicats amb més freqüència són les fenotiazines (clorpromazina, promazina i proclorperazina), els antidepressius tricíclics (especialment la imipramina i l'amitriptilina), la isoniazida, la cicloserina i l'àcid nalidíxic.

Paradoxalment, els mateixos antiepilèptics poden produir convulsions si les concentracions plasmàtiques sobrepassen el «marge terapèutic» acceptat.

Confusió

La gravetat de la confusió, especialment en els vells, pot variar d'un moment a l'altre, de manera que un empitjorament de la malaltia pot atribuir-se a aquesta fluctuació natural quan, en realitat, el deteriorament el provoca un fàrmac.

No és rar que els estats confusionals s'acompanyin d'ansietat o de depressió. En aquests casos el metge pot prescriure una benzodiazepina, un barbitúric, una fenotiazina o un antidepressiu (tricíclic o IMAO), però tots aquests fàrmacs empitjoren els símptomes mentals que es pretén millorar. Davant d'una manca de resposta, si el metge no té present aquest fet, pot augmentar la dosi del fàrmac responsable i, per tant, empitjorar la situació.

Tots els analgèsics derivats opiacis poden provocar o empitjorar la confusió.

Entre els vells són freqüents les malalties cardíaques i se sap que poden ser una causa que contribueixi a produir confusió. No obstant, potser no és massa conegut el fet que alguns fàrmacs d'acció càrdio-vascular accentuen quadres confusionals; s'hi han implicat els glucòsids digitàlics, alguns antiarítmics, la metildopa i el propranolol.

S'han descrit altres fàrmacs que empitjoren la confusió; cal destacar l'atropina (sobretot quan s'administra després d'un infart de miocardi); antiparkinsonians com la levodopa i els de tipus anticolinèrgic (especialment la benzotropina i el benzhexol); els antihistamínics H₂ (cimetidina¹⁶ i ranitidina¹⁷⁻¹⁹) i els corticoides a dosis elevades, particularment quan s'administren per al tractament del lupus eritematós. Probablement l'especial susceptibilitat dels malalts amb aquest quadre clínic reflexa les elevades dosis que necessiten i prenen, així com les alteracions neuroquímiques que acompanyen la malaltia.

Depressió

Com la confusió, la depressió pot fluctuar de manera natural; però també la poden empitjorar alguns fàrmacs. El propranolol pot produir-ne (els altres bloquejadors b-adrenèrgics s'hi han implicat menys). La reserpina encara és rarament utilitzada per al tractament de la hipertensió; és notable la seva capacitat de produir o empitjorar la depressió, especialment quan s'administra a dosis superiors als 250 mg al dia. Un altre fàrmac antihipertensiu, la metildopa, també empitjora la depressió o la pot precipitar en malalts predisposats.

El possible efecte inductor de depressió dels contraceptius ha estat un tema de controvèrsia. Les dades disponibles actualment no permeten arribar a cap conclusió sobre aquesta qüestió.

Precaucions i tractament

En general, una actitud que ajuda a reduir la incidència de les reaccions adverses descrites aquí és seguir la regla d'or de la terapèutica, consistent en no prescriure cap fàrmac si no és *absolutament necessari*. Els casos en què cal alguna precaució específica ja s'han esmentat o bé són prou evidents.

El tractament d'una reacció establerta pot no ser fàcil. La retirada brusca del fàrmac pot provocar una exacerbació de la malaltia o una complicació que pot ser greu o que pot posar en perill la vida del pacient. Així, per exemple, la retirada aguda de diürètics o de vasodilatadors pot desencadenar una crisi anginosa; la d'antiarrítmics pot empitjorar l'arítmia; la de la clonidina pot produir una crisi hipertensiva; la d'antiasmàtics, una crisi asmàtica; la d'anticonvulsivants, una crisi epilèptica i la d'antidepressius, estupor depressiu. En alguns casos encara pot persistir la reacció que ha motivat la retirada del medicament de manera brusca, i a la vegada cal pensar en les reaccions que aquesta pot provocar. Per tant, pot ser molt difícil decidir la millor acció i sovint cal pensar-hi bé i, si és possible, buscar el consell urgent de l'especialista.

El temps que passarà abans que desaparegui la reacció depèn de les propietats del fàrmac involucrat, un problema que també pot ser motiu de consulta amb l'especialista.

1. Ledingham JGG. A: *Oxford textbook of medicine*, dir per DJ Weatherall, JGG Ledingham, DA Warrell. Oxford: Oxford University Press, 1987: 13.98.
2. Batterman RC, Gutner LB. *Circulation* 1950; 1: 1052.
3. Adams PC. *Adverse Drug React Bull* 1982; 92: 337.
4. Gavras H, Gavras I. *J Hypertens* 1989; 7: 601-4.
5. Chaplin S. *Adverse Drug React Bull* 1984; 107: 396-9.
6. Potter JF, Macdonald IA, Beevers DG. *J Hypertens* 1986; 4: 435-41.
7. Dades del fabricant sobre Nalitrix. A: *Data sheet compendium*. Londres: Datapharm Publications Ltd. 1990/91.
8. Brackman F, Taillard F. *Medicographia* 1989; 11: 31-5.
9. Harrover ADB, McFarlane F. *Am J Med (suppl 1B)*, 89-91.
10. Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee. *Australian Adverse Drug React Bull* Nov 1989.
11. Anderson J. A: *Textbook of adverse drug reactions*. 3ª ed., dir per DM Davies. Oxford: Oxford University Press, 1985: 357-9.
12. Taylor R. *Adverse Drug React Bull* 1986; 121: 452-3.
13. Flower RJ, Moncada S, Vane JR. A: *The pharmacological basis of therapeutics*, 6ª ed., dir per AG Gilman, LS Goodman, A Gilman. Londres: Ballière Tindall, 1980: 691.
14. Mudge GH. A: *The pharmacological basis of therapeutics*, 6ª ed., dir per AG Gilman, LS Goodman, A Gilman. Londres: Ballière Tindall, 1980: 909.
15. Chadwick DW. *Adverse Drug React Bull* 1981; 87: 316-8.
16. Kimmelblatt BJ, Cerra FB, Callieri G. *Gastroenterology* 1980; 78: 791-5.
17. Hughes JD, Reed WD, Serjeant CS. *Med J Aust* 1983; ii, 12-3.
18. Manal SK. *Br J Clin Pract* 1986; 40: 260.
19. McDermott AJ, Insole J, Kauffman B. *Br Med J* 1987; 294: 1616.
20. McClelland HA. A: *Textbook of adverse drug reactions*. 3ª ed., dir per DM Davies. Oxford: Oxford University Press, 1985: 558-9.

ISSN 0214-1922.

© Institut Català de Farmacologia. HU Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron s/n, 08035 Barcelona. L'Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i persegueix la promoció d'un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a **Butlletí Groc** no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altre promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense permís escrit.

Subscripcions: Espanya, 1.500 ptes; estranger 15 \$. Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a l'Institut Català de Farmacologia.

Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo por escrito al Institut Català de Farmacologia.