

També en aquest número:

Novetats de la Targeta Groga

pàg. 4

Efectes indesitjats: un cost no només econòmic

Una metaanàlisi recent d'estudis de farmacovigilància en serveis hospitalaris d'urgències feta als Estats Units indica que els efectes indesitjats dels medicaments que donen lloc a ingrés en servei d'urgències hi serien la quarta causa de mort (amb 106.000 defuncions l'any 1994), darrera de la cardiopatia isquèmica, el càncer i l'accident vascular cerebral.¹ A aquesta xifra caldria afegir-hi la patologia farmacològica que causa morbimortalitat sense provocar ingrés hospitalari, i sobretot la que passa desapercibuda des del punt de vista diagnòstic. Si aquestes xifres són certes, ¿per què els efectes adversos dels medicaments es diagnostiquen amb relativa poca freqüència?

La majoria dels efectes indesitjats dels medicaments són quadres que no es diferencien clínicament d'altres patologies (vegeu la taula 1). En les llistes dels efectes indesitjats d'un fàrmac s'hi inclouen sempre símptomes banals (per exemple, cansament, mareig, nàusea) que poden aparèixer sense prendre cap medicament. Aquestes llistes també inclouen alguna malaltia greu per a la qual el fàrmac no és més que una d'entre moltes possibles etiologies. Hi ha diverses circumstàncies que tendeixen a dificultar l'establiment del diagnòstic d'efecte advers: que l'efecte indesitjat tingui poc que veure amb l'acció i l'efecte farmacològics esperats (per exemple, en cas d'hepatitis per un antidepressiu); que es manifesti de manera no immediata (per exemple, osteoporosi per corticoides), o després de suspendre'n l'administració (per exemple, anèmia aplàstica per sals d'or); o que desencadeni una exacerbació o complicació de la malaltia que s'està tractant (per exemple, infart de miocardi per nifedipina, mort per broncospasme per fenoterol). En aquestes circumstàncies és possible que el paper del fàrmac

passi desapercbut o que la patologia s'atribueixi abans a altres causes, cosa que motiva un seguit de proves diagnòstiques inútils o l'inici de tractaments que, sovint, no fan altra cosa que augmentar la morbiditat. El parkinsonisme en malalts tractats amb cinnarizina (vegeu *Butlletí Groc* 1986; 7: 2-7), l'increment del risc de caiguda i de fractura de coll de fèmur en usuaris de psicofàrmacs,^{2,3} l'increment del risc d'accidents de trànsit relacionat amb l'ús de benzodiazepines,⁴ l'increment de la mortalitat per asma associat a l'ús del fenoterol,⁵ l'hepatitis per ebrotidina,⁶ o les morts sobtades associades a l'ús d'antipsicòtics⁷ són bons exemples d'aquests efectes indesitjats que sovint poden passar desapercibuts si no són considerats estudiats des d'una perspectiva epidemiològica.

Com els pot prevenir el prescriptor

La possible solució a aquest problema diagnòstic segurament passa per una bona **anamnesi farmacològica**. El fet de pensar sempre en la possible etiologia iatrogènica pot ajudar a identificar els efectes indesitjats. En aquest sentit, cal tenir present que hi pot haver medicaments que el pacient no consideri com a tals perquè els pren de manera crònica, bé perquè els ha prescrit un altre metge, o bé perquè són d'automedicació. Els analgèsics, hipnosedants, laxants, productes d'aplicació tòpica, medicaments per a símptomes gripals, o productes a base d'herbes, són candidats a aquesta categoria de remeis; per saber que el pacient n'ha pres, sovint no n'hi ha prou amb una pregunta estàndard del tipus "què ha pres aquests darrers dies?", sinó que caldrà preguntar per símpto-

Taula 1. Davant d'aquestes patologies, preguntis si algun fàrmac o droga n'és el causant.

Úlcera gastroduodenal	AINE, corticoides a dosis altes, sals de potassi
Hemorràgia gastrointestinal	AINE, heparina, anticoagulants orals, antiagregants plaquetaris, bloquejadors dels canals de calci
Perforació	AINE, sals de potassi
Colelitiasi	fibrats, diürètics tiazídics, bloquejadors β -adrenèrgics
Colitis	antibiòtics d'ampli espectre
Encefalopatia hepàtica	benzodiazepines, opiacis, altres depressors del sistema nerviós central, diürètics
Asma-broncospasme	bloquejadors β -adrenèrgics (per acció farmacològica específica), AINE (reaccions de pseudohipersensibilitat, sobretot en pacients asmàtics o amb poliposi nasal), antibiòtics (per un mecanisme d'hipersensibilitat al·lèrgica)
Aspiració broncopulmonar	antipsicòtics, hipnosedants (sobretot en geriatria), alcoholisme
Hepatitis no vírica	sobretot, antituberculosos, amoxicil·lina + àcid clavulànic, paracetamol, diclofenac, algunes herbes medicinals
Infart de miocardi, angina	nifedipina, ergotamina, sumatriptan, cocaïna
Trombosi venosa, tromboembolisme pulmonar	tractament substitutiu amb estrògens, contraceptius orals
Hipertensió	descongestionants nasals, AINE, agonistes β (salbutamol i anàlegs), corticoides, contraceptius hormonaals, algunes fórmules magistrals antiobesitat, eritropoetina
Edemes i descompensació d'insuficiència cardíaca	AINE, bloquejadors dels canals de calci
Hipotensió	IECA (sobretot a l'inici, en gent gran), altres vasodilatadors, antipsicòtics, antidepressius tricíclics, diürètics
Allargament de l'interval QT i arítmia ventricular	antipsicòtics, sobretot tioridazina i sertindol (recentment retirat per aquest motiu), antihistamínics H_1 no sedants, cisaprida
Bloqueig AV	amiodarona+digoxina, diltiazem, verapamil, bloquejadors β -adrenèrgics
Isquèmia perifèrica	ergòtics, dopamina, bromocriptina, alguns bloquejadors β -adrenèrgics
Litiasi renal-cristal·lúria	vitamina D i anàlegs, acetazolamida, sulfamides, aciclovir, indinavir, mercaptopurina
Incontinència urinària	diürètics, benzodiazepines, bloquejadors adrenèrgics α_1
Hiperpotassèmia	diürètics estalviadors de potassi, bloquejadors β -adrenèrgics, digitàlics, IECA, heparines
Retenció urinària	espasmolítics, antihistamínics H_1 sedants, antidepressius tricíclics
Vertigen-inestabilitat	àcid acetilsalicílic a dosis altes, macròlids, indometacina
Parkinsonisme	antipsicòtics, metoclopramida, flunarizina, cinnarizina
Acatísia	antipsicòtics
Cefalea	ús crònic d'analgèsics
Ansietat i insomni	teofil·lina, agonistes β_2 -adrenèrgics, fluoroquinolones, antidepressius ISRS (fluoxetina i similars)
Depressió	flunarizina, cinnarizina, bloquejadors β -adrenèrgics, retinoides, bloquejadors dels canals de calci, retirada d'amfetamines i de tabac
Rabdomiòlisi	estatinas, fibrats, amfetamines, cocaïna
Osteoporosi	corticoides
Glaucoma	antidepressius tricíclics, atropínics
Cataractes	corticoides
Sordesa	antibiòtics aminoglicosídics, macròlids, furosemida, salicilats a dosis altes

Caigudes, accidents de trànsit i laborals	benzodiazepines, antidepressius (tricíclics i ISRS), antipsicòtics, antihistamínic H ₁ , sedants, analgèsics opiacis
Hiperglucèmia i descompensació de diabetis	inhibidors de les proteases, pentamidina, diürètics tiazídics a dosis altes
Impotència	diürètics tiazídics, bloquejadors β -adrenèrgics, antidepressius, benzodiazepines
Disminució de la libido	bloquejadors β -adrenèrgics, antidepressius, antipsicòtics, fibrats
Càncer d'endometri	estrògens, contraceptius hormonals, tamoxifèn
Càncer de mama	estrògens, contraceptius hormonals, bloquejadors dels canals de calci

mes comuns que amb freqüència condueixen a l'ús d'un medicament. També cal conèixer el motiu de l'ús, la dosi, la freqüència i la durada de l'ús.

Pel que fa a la seva **prevenció**, és útil la classificació dels efectes indesitjats en dos tipus: A i B. Els A ("efectes augmentats") són una exageració de l'efecte farmacològic normal (per exemple hipotensió ortostàtica per bloquejadors α -adrenèrgics); en general, són conseqüència d'algun factor que motiva un increment de les concentracions plasmàtiques habituals del fàrmac (per ex., insuficiència renal en cas d'administració de gentamicina). Els de tipus B no tenen relació aparent amb el mecanisme i l'acció farmacològica coneguda del fàrmac (per ex., broncospasme per AINE). Atès que els efectes indesitjats de tipus B són imprevisibles, generalment el prescriptor no pot evitar-ne l'aparició d'un primer episodi. No obstant, una gran part dels efectes de tipus A es podrien evitar si es parés atenció a la necessitat d'individualitzar la dosi en cada pacient.

El cost

A banda dels costos personals, físics i psicològics per al malalt, els efectes indesitjats tenen uns costos econòmics notables, no només derivats de l'atenció hospitalària, sinó també per les consultes suplementàries que motiven.⁸ L'extrapolació d'aquest tipus de dades d'un país a l'altre pot ser imprecisa perquè hi ha diferències en el consum dels fàrmacs, en les pràctiques diagnòstiques i en el cost de les intervencions, però poden ser orientatives. L'examen conjunt dels múltiples estudis realitzats en serveis d'urgències d'hospitals europeus indica que un 5,8% d'aquests ingressos hospitalaris són atribuïbles a efectes indesitjats.⁹ A partir d'aquesta xifra s'ha calculat que el cost directe de les reaccions adverses que motiven ingrés hospitalari seria de 89.323,5 milions de pessetes (2.047,5 euros) a l'any a Alemanya.¹⁰

Conclusió

Estudis recents indiquen que en els països desenvolupats la patologia causada per medicaments és

una de les principals causes de morbimortalitat, i, a més a més, és causa de costos directes i indirectes molt considerables per al sistema d'atenció a la salut. Pràcticament totes les patologies poden ser causades, afavorides o agreujades per medicaments. Aquesta inespecificitat –així com la insuficient consciència del problema per part del metge– dificulta que molts efectes indesitjats siguin diagnosticats com a tals. Davant de qualsevol patologia, cal pensar en la possible contribució d'algun medicament, i en conseqüència cal fer una anamnesi farmacològica acurada. Per tal de prevenir els efectes indesitjats més freqüents, a l'hora de prescriure cal considerar acuradament les circumstàncies que aconsellen modificar el fàrmac seleccionat (contraindicacions) o ajustar-ne la dosi o la pauta d'administració i, naturalment, considerar críticament la conveniència del tractament farmacològic en cada pacient.

Bibliografia

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 Clín (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.

Novetats de la Targeta Groga

Des de gener fins a desembre de 1998 hem rebut 973 notificacions. Trenta-dos (3,3%) corresponen a efectes indesitjats greus o mortals. Fins al 31 de desembre, el nombre total de casos notificats a Catalunya era de 10.676. Fins a l'1 d'octubre d'enguany, el nombre de casos notificats al Sistema Espanyol de Farmacovigilància era de 54.924. A la figura 1 s'hi pot veure el nombre de notificacions rebudes per mes durant el període 1983-1997 i l'evolució del nombre de notificacions durant l'any 1998.

Un cas notificat: alopècia per acenocumarol

Es tracta d'una pacient de 64 anys amb una fibril·lació auricular tractada amb digoxina, propafenona, perindopril i torasemida, que va iniciar tractament amb acenocumarol. Un mes després començà a notar caiguda de cabell, d'intensitat moderada però apreciable. De moment, la pacient continua prenent l'anticoagulant i persisteix la caiguda de cabell.

L'acenocumarol inhibeix la síntesi hepàtica normal dels factors del complex protrombínic (II, VII, IX i X). Els seus efectes indesitjats més freqüents són les hemorràgies. També s'ha descrit que els anticoagulants dicumarínics poden accelerar l'entrada dels cabells en fase telògena

o fase de repòs, la qual cosa provoca la seva caiguda prematura. Els cabells comencen a caure entre un i tres o quatre mesos després d'iniciar el tractament. Es tracta d'una alopecàcia no cicatricial, que, per definició, és reversible en desaparèixer el factor etiològic que l'ha provocada. El cabell cau però el fol·licle pilós està sa i poden tornar a créixer nous cabells. Aquesta alopecàcia és benigna i transitòria i no requereix tractament.

A més dels fàrmacs (anticoagulants orals, heparines, bloquejadors β -adrenèrgics, antitiroïdals, reinoides, etc.), altres possibles causes d'alopecàcia no cicatricial són malalties sistèmiques i processos cutanis primaris.

Fins ara hem rebut 21 notificacions de sospita de reaccions adverses per acenocumarol, però entre elles no hi ha cap cas d'alopecàcia. A la base de dades del SEFV hi ha 82 notificacions d'efectes atribuïts a l'acenocumarol, entre les quals hi ha un cas d'alopecàcia procedent de Castella i Lleó.

Bibliografia

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.

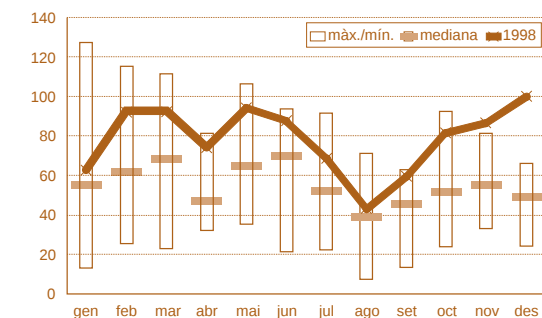


Figura 1. Nombre mensual de notificacions rebudes entre 1983 i 1997.

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

Comitè 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. L'Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús òptim dels medicaments.

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

Subscripcions. Espanya, 2.500 ptes; estranger 18 \$.

Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a l'Institut Català de Farmacologia.

Aquesta publicació es realitza amb el suport del



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