

¿Deterioro natural o inducido por fármacos?¹

Las reacciones adversas que pasan desapercibidas con mayor frecuencia no son las que producen una enfermedad nueva, sino las que desencadenan una exacerbación o una recaída de la enfermedad que se está tratando. En estas circunstancias el médico puede pensar que el empeoramiento se debe a un deterioro natural de la enfermedad o a la ineficacia del fármaco, más que a un efecto perjudicial directo del tratamiento farmacológico. Esto es particularmente cierto cuando el fármaco causante se ha prescrito para *mejorar* la enfermedad que él mismo produce.

Hay muchos ejemplos que ilustran este tipo de reacción adversa. Esta revisión se limitará a situaciones frecuentes, a medicamentos de uso común y a reacciones bien establecidas y clínicamente importantes.

Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva crónica se puede tratar con reposo y restricción moderada de sodio; estas medidas son sencillas y eficaces, pero han sido despreciadas desde la comercialización de los diuréticos orales potentes.¹ También se puede tratar con diuréticos, con o sin digital. Cualquier fármaco que añada –directa o indirectamente– una sobrecarga de sodio, puede deteriorar el cuadro clínico. De éstos, el más evidente es el sodio, que puede ser prescrito de manera inadvertida porque el médico ignore su presencia en preparados que no lo mencionan en su nombre oficial; así por ejemplo, el «trilisilicato magnésico» contiene una cantidad apreciable de sodio en cada dosis. Además, los enfermos pueden adquirir estos medicamentos sin prescripción médica.

Entre los fármacos que producen retención de sodio y agua por mecanismos diversos, hay que citar la carbenoxolona (un derivado del regaliz) y el propio regaliz; los corticoides y las corticotrofinas (ACTH y tetracosáctido); los antiinflamatorios no esteroides (AINE) y los esteroides sexuales como la testosterona, los estrógenos y los progestágenos.

Se sabe que los glucósidos digitálicos pueden inducir o empeorar la insuficiencia cardíaca porque provoquen arritmias cardíacas (también se han implicado otros fármacos, véase más adelante). Pero a pesar de que hace ya algunos años que se ha descrito,² no es tan conocido el hecho de que estos fármacos también pueden producir insuficiencia cardíaca porque deprimen la función miocárdica, independientemente de sus efectos sobre el ritmo o la conducción cardíacas. Los bloqueadores α -adrenérgicos y los bloqueadores β –como el labetalol–, también pueden producir una depresión miocárdica. Este efecto puede antagonizarse con la administración de agonistas β –como la isoprenalina– o con glucagón. *Sin embargo, es preferible administrar estos tratamientos en el hospital.* A dosis elevadas, la mayoría de antiarrítmicos pueden deprimir la función miocárdica, pero esto también puede ocurrir con dosis habituales. La quinidina y la mexiletina serían relativamente seguras en este sentido.³ Paradójicamente, en algunos enfermos la nifedipina, utilizada para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, puede empeorarla, sobre todo cuando se administra conjuntamente con un bloqueador β ; esta combinación es habitual en el tratamiento de la angina de pecho. La insuficiencia cardíaca inducida por los bloqueadores de los canales del calcio suele mejorar con inyecciones de gluconato cálcico por vía intravenosa; *este tratamiento se debe administrar preferiblemente en el hospital.*

¹ Artículo traducido con permiso de *Adverse Drug Reaction Bulletin*.

Angina de pecho

La administración de nifedipina para el tratamiento de la angina puede producir un considerable empeoramiento paradójico del cuadro clínico. Esto es muy raro con otros fármacos antianginosos. La ergotamina y algunos antimigrañosos análogos también empeoran la angina. Los fármacos que pueden agravar la hipertensión (véase más adelante), aumentan el trabajo miocárdico y agudizan la angina coexistente.

Arritmias cardíacas

La mayoría de los fármacos empleados en el tratamiento de las arritmias cardíacas pueden empeorarlas, inducir otras arritmias o provocar alteraciones de la conducción. Además, evidentemente cualquier fármaco capaz de provocar una depleción profunda del potasio puede producir arritmias por este mecanismo.

Se han descrito muchos fármacos que producen arritmias, pero se trata de casos aislados y no los citaremos.

Hipertensión

Como se ha dicho anteriormente, los fármacos que retienen sodio pueden agudizar la hipertensión no tratada o hacer que enfermos susceptibles no respondan tanto al tratamiento antihipertensivo.⁴

Los simpaticomiméticos –por ejemplo los empleados como descongestionantes nasales por vía oral o tópica en forma de gotas o de aerosol–, producen aumentos transitorios de la tensión arterial en personas sanas.⁵ Es posible que tengan el mismo efecto en la hipertensión no tratada y también podrían reducir la eficacia del tratamiento antihipertensivo.

Se sospecha que otros muchos fármacos provocan o empeoran la hipertensión. De todos ellos, los más importantes son los contraceptivos orales, los cuales, a través de un mecanismo poco claro, inducen en algunas usuarias una elevación sostenida de la tensión arterial entre 1 y 6 meses después de comenzar su empleo. Por fortuna, las cifras tensionales suelen normalizarse entre 3 y 6 meses después de la retirada. Hay otros fármacos que han sido motivo de pocas notificaciones como para citarlos aquí. No obstante, vale la pena citar que el alcohol ha sido firmemente implicado en la inducción o el empeoramiento de la hipertensión.⁶

Diabetes

Los glucocorticoides (cortisona, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, dexametasona, betametasona) y las corticotrofinas (ACTH, tetracosáctido) pueden

acentuar una diabetes; es un efecto de inicio muy rápido, pero reversible al retirar el medicamento. Todos los diuréticos tiacídicos empeoran la diabetes y la mayoría de los fármacos relacionados –como la clortalidona, la mefrusida y la metazolona–, también alteran la tolerancia a la glucosa en grado variable. Se cree que la indapamida, administrada a las dosis recomendadas en el tratamiento de la hipertensión, no tiene este efecto⁷ y se ha demostrado que los enfermos hipertensos no diabéticos⁸ o los diabéticos no insulino-dependientes⁹ tratados incluso durante un año, no presentan ninguna alteración de la tolerancia a la glucosa. A pesar de todo, el *Australian Drug Reactions Advisory Committee* ha recibido dos notificaciones de alteración de la tolerancia a la glucosa atribuidas a la indapamida (no se dispone de información sobre la dosis);¹⁰ sin embargo, ya se sabe que no es posible inferir una relación de causalidad a partir de un número tan bajo de casos.

Hay diversidad de opiniones respecto al efecto de los potentes diuréticos «de asa» como la furose-mida, el ácido etacrínico o la bumetanida sobre la tolerancia a la glucosa. Generalmente se considera que este efecto es mucho menos evidente que el de las tiacidas y análogos.

Hay diversidad de opiniones sobre el efecto de los contraceptivos orales sobre la tolerancia a la glucosa. Esta cuestión se complica por el hecho de que los primeros preparados comercializados contenían dosis de estrógenos más elevadas que las formulaciones modernas con concentraciones inferiores y, además, las distintas marcas comerciales contienen progestágenos diferentes (y sólo alguno de ellos afecta la tolerancia a la glucosa). Esta cuestión es demasiado compleja para discutirla extensamente en el espacio de que disponemos, pero hay algunas revisiones exhaustivas.^{11,12}

Gota

Los fármacos empleados para el tratamiento de mantenimiento de la gota (alopurinol y uricosúricos –probenecida y sulfinpirazona–) pueden desencadenar crisis agudas; esta complicación es menos probable con la administración concomitante de AINE potentes (como la indometacina) o de dosis bajas de colchicina (0,25 mg dos veces al día) durante las primeras 2 o 3 semanas de tratamiento continuo.

El ácido acetilsalicílico y otros salicilatos tienen un efecto complejo sobre la excreción de uratos:¹³ dosis bajas (1-2 g al día) pueden disminuir la eliminación de urato; dosis intermedias (2-3 g al día) tienen poco efecto, y las dosis elevadas (5 g al día o más) aumentan la excreción de urato. A partir de estos datos y de la poca predictibilidad del efecto en cada caso, sería recomendable evitar los salicilatos en el tratamiento de la gota.

Los diuréticos –tiacidas, clortalidona, quinetazona, metazolona, furosemina, ácido etacrínico, bumetanida e indapamida– producen hiperuricemia que puede agravar la gota. Esto misma afirmación es cierta para el antituberculoso piracinamida. El triamtereno es un diurético ahorrador de potasio que probablemente no ejerce ningún efecto sobre la excreción de uratos;¹⁴ en el momento de escribir esta revisión no se pudo encontrar ninguna referencia bibliográfica sobre el efecto de la amilorida –el otro diurético ahorrador de potasio– sobre el ácido úrico.

El tratamiento con bloqueadores -adrenérgicos se asocia a menudo a una elevación de las concentraciones plasmáticas de uratos, pero raramente o nunca a un episodio agudo de gota.

Asma y otras alteraciones broncoespásticas

No hay duda de que una reacción anafiláctica empeoraría el asma y otras enfermedades respiratorias con predisposición al broncoespasmo. No obstante, la anafilaxia es relativamente rara y hay otras causas de broncoespasmo mucho más frecuentes, como la administración de bloqueadores -adrenérgicos (incluso los llamados «cardioselectivos» pueden no estar totalmente desprovistos de este efecto). En algunos enfermos asmáticos, particularmente en los que tienen el síndrome de asma y poliposis nasal, el ácido acetilsalicílico, los AINE y la tartracina (empleada como colorante alimentario y como excipiente en ciertos medicamentos) pueden desencadenar un broncoespasmo grave.

Hay que saber que en caso de empeoramiento del broncoespasmo, ocasionalmente estos pacientes responden a una inyección de corticoides por vía intravenosa.

Algunos otros fármacos pueden agravar las enfermedades broncoespásticas, pero las notificaciones son raras y no las citaremos.

Epilepsia

Algunos fármacos de uso amplio empeoran la epilepsia,¹⁵ e incluso desencadenan convulsiones en enfermos que no son epilépticos. Los implicados con mayor frecuencia son las fenotiacinas (clorpromacina, promacina y proclorperacina), antidepresivos tricíclicos (especialmente imipramina y amitriptilina), isoniácida, cicloserina y ácido nalidíxico.

Paradójicamente, los mismos antiepilépticos pueden producir convulsiones si las concentraciones plasmáticas sobrepasan el «margen terapéutico» aceptado.

Confusión

La gravedad de la confusión, especialmente en los ancianos, puede variar de un momento a otro, de forma que un empeoramiento de la enfermedad puede atribuirse a esta fluctuación natural cuando, en realidad, el deterioro lo provoca el fármaco.

No es raro que los estados confusionales se acompañen de ansiedad y de depresión. En estos casos el médico puede prescribir una benzodiazepina, un barbitúrico, una fenotiacina o un anti-depresivo (tricíclico o IMAO), pero todos estos fármacos empeoran los síntomas mentales que se pretenden mejorar. Frente a una falta de respuesta, si el médico no tiene presente este hecho, puede aumentar la dosis del fármaco responsable y, por tanto, empeorar la situación.

Todos los analgésicos derivados opiáceos pueden provocar o empeorar la confusión. En los ancianos son frecuentes las enfermedades cardíacas y se sabe que pueden ser una causa que contribuye a producir confusión. No obstante, quizá no se conoce demasiado el hecho que algunos fármacos de acción cardiovascular acentúan los cuadros confusionales; se han implicado los glucósidos digitálicos, algunos antiarrítmicos, metildopa y propranolol.

Se han citado otros fármacos que empeoran la confusión; hay que destacar la atropina (sobre todo cuando se administra después de un infarto de miocardio); los antiparkinsonianos como la levodopa y los de tipo anticolinérgico (especialmente la benzotropina y el benzhexol); los antihistamínicos H₂ (cimetidinal¹⁶ y ranitidina¹⁷⁻¹⁹) y los corticoides a dosis elevadas, particularmente cuando se administran para el tratamiento del lupus eritematoso. Probablemente la especial susceptibilidad de los enfermos con este cuadro clínico refleja las elevadas dosis que necesitan y toman, así como las alteraciones neuroquímicas que acompañan el cuadro que padecen.

Depresión

Igual que la confusión, la depresión puede fluctuar de manera natural; pero también la pueden empeorar algunos fármacos. El propranolol puede provocar esta reacción (otros bloqueadores -adrenérgicos se han implicado con menor frecuencia). La reserpina todavía se utiliza raramente para el tratamiento de la hipertensión; es notable su capacidad de producir o empeorar la depresión, especialmente cuando se administra a dosis superiores a los 250 mg al día. Otro fármaco antihipertensivo, la metildopa, también empeora la depresión o la puede precipitar en enfermos predispuestos.

El posible efecto inductor de depresión de los contraceptivos ha sido motivo de controversia. Los datos disponibles actualmente no permiten llegar a ninguna conclusión sobre esta cuestión.

Precauciones y tratamiento

En general, una actitud que ayuda a reducir la incidencia de las reacciones adversas descritas aquí consiste en seguir la regla de oro de la terapéutica de no prescribir ningún fármaco si no es *absolutamente necesario*. Los casos en que se requiera alguna precaución específica ya se han citado en el texto o son suficientemente evidentes.

El tratamiento de una reacción establecida puede no ser fácil. La retirada brusca del fármaco puede provocar una exacerbación de la enfermedad o una complicación que puede ser grave o que puede poner en peligro la vida del paciente. Así, por ejemplo, la retirada aguda de diuréticos o de vasodilatadores puede desencadenar una crisis anginosa; la de antiarrítmicos puede empeorar la arritmia; la de la clonidina puede producir crisis hipertensiva; la de antiasmáticos, una crisis asmática; la de anticonvulsivantes, una crisis epiléptica y la de antidepresivos, estupor depresivo. En algunos casos todavía puede persistir la reacción que ha motivado la retirada brusca del medicamento, y hay que pensar a la vez en las reacciones que ésta puede provocar. Por tanto, puede ser muy difícil decidir la mejor acción y a menudo hay que pensarla cuidadosamente y, si es posible, buscar con urgencia el consejo del especialista.

El tiempo que pasa antes de que desaparezca la reacción depende de las propiedades del fármaco involucrado, un problema que también puede ser motivo de consulta con el especialista.

1. Ledingham JGG. A: *Oxford textbook of medicine*, dir por 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. Datos del fabricante sobre Nalitrix. En: *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. En: *Textbook of adverse drug reactions*. 3ª ed., dir por 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. En: *The pharmacological basis of therapeutics*, 6ª ed., dir por AG Gilman, LS Goodman, A Gilman. Londres: Ballière Tindall, 1980: 691.
14. Mudge GH. En: *The pharmacological basis of therapeutics*, 6ª ed., dir por 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. En: *Textbook of adverse drug reactions*. 3ª ed., dir por DM Davies. Oxford: Oxford University Press, 1985: 558-9.

ISSN 0214-1930

© Institut Català de Farmacologia. HU Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron s/n, 08035 Barcelona. El Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y persigue la promoción de 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, 1.500 ptas; extranjero 15 \$. Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia.

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