

# Iatrogènies medicamentoses

M.E. Planas Domingo i S. Sánchez González

Els processos patològics apareguts com a conseqüència d'un acte mèdic s'agrupen sota el terme "iatrogènia". En el cas que siguin deguts a l'acció d'un fàrmac, s'anomenen "iatrogènies medicamentoses", efectes indesitjables o també reaccions adverses.

L'OMS ha suggerit com a definició de reacció adversa d'un fàrmac "qualsevol resposta perjudicial que no fos buscada i que apareix a les dosis emprades habitualment en l'home pel tractament, la profilaxi o el diagnòstic". Per tant, no es consideren com a reaccions adverses induïdes per medicaments les intoxicacions provocades per la ingesta voluntària o involuntària de dosis excessives d'un fàrmac.

El problema dels efectes indesitjables dels fàrmacs es coneix des de fa molt temps, ja que l'any 42 a. C. Publio Siro afirmava que "hi ha remeis pitjors que la malaltia". L'any 1887 la British Medical Association va crear una comissió per investigar el problema de les morts sobtades durant l'anestèsia amb cloroform, que com sabem actualment sensibilitza el miocardi enfront de les accions de les catecolamines, desencadenant trastorns del ritme cardíac, en molts casos mortals. L'any 1922 es va estudiar l'aparició d'icterícia associada a la utilització del Salvarsan en el tractament de la sífilis. Als EUA es varen produir 107 casos de mort després de l'administració d'un elixir de sulfanilàmida que contenia com a dissolvent dietilenglicol, tòxic que, tot i conegut com a tal, no es va tenir en compte en fer la preparació farmacèutica. Arran d'aquest fet es va crear la Food and Drug Administration (FDA) amb la missió de vetllar per la seguretat dels nous fàrmacs abans de la seva comercialització<sup>1</sup>.

Tanmateix, fins que no es varen detectar els casos de focièmia produïda per la talidomida (1961), no es varen començar a sistematitzar els estudis de farmacovigilància.

En els seus inicis, la farmacovigilància es basava en la notificació voluntària de les reaccions adverses a les revistes mèdiques; més tard, aquestes notificacions, que continuaven essent voluntàries, es varen enviar als registres específics creats en els diferents centres nacionals o internacionals (targeta groga).

Però tot i que la notificació voluntària va servir (i continua servint) per cobrir uns determinats objectius, aviat es varen veure les limitacions d'aquest sistema, i per tant la necessitat de dissenyar altres sistemes de farmacovigilància per cobrir la totalitat de les malalties induïdes pels fàrmacs. Aquests nous sistemes es basen en mètodes epidemiològics. Tanmateix, en un futur s'hauran d'ampliar els sistemes emprats en farmacovigilància, perquè aquesta sigui suficientment completa per cobrir les necessitats de la salut pública<sup>2</sup>.

Teòricament, un sistema complet de farmacovigilància ha de constar de:

1. Notificació voluntària de les reaccions adverses.
2. Estudis de seguiment de grans grups de persones que prenen fàrmacs específics amb la finalitat de detectar reaccions adverses importants, però molt poc freqüents per ésser descobertes en assaigs clínics. Exemples concrets d'aquestes tècniques són l'estudi sobre els efectes indesitjables dels contraceptius orals<sup>3</sup> dut a terme pel Col·legi de Metges Britànic, i l'estudi de Planificació Familiar d'Oxford<sup>4</sup>.
3. Estudis cas-control de malalties que generalment són molt poc freqüents per a ésser detectades mitjançant estudis de seguiment.
4. Estudis cas-control de malalties rares (però greus) seleccionades per a ésser estudiades perquè se sap o se sospita que són induïdes per fàrmacs. Exemples d'aquestes malalties són: agranulocitosi, anèmia aplàsica, insuficiència hepàtica i insuficiència renal aguda.
5. Estudis *ad hoc* dissenyats per comprovar hipòtesis generades per qualsevol de les tècniques descrites abans.

A Catalunya funciona des de 1982 el Programa de Notificació Voluntària de reaccions adverses a medicaments (targeta groga) a l'Institut Català de Farmacologia, on s'elaboren les dades recollides per tal d'establir la certesa, la possibilitat o la probabilitat que l'efecte indesitjable sigui degut al fàrmac.

## Classificació

Com en la major part de fenòmens biològics, en aquest cas no solament hem de considerar les característiques de la substància o substàncies administrades sinó també les peculiaritats de l'organisme receptor. Per tant, de manera molt general, podem classificar les iatrogènies medicamentoses en dos tipus: *quantitatives (dosi-dependents)* i *qualitatives (no relacionades amb la dosi)*.

En les de tipus quantitatiu apareix un efecte farmacològic més intens degut al fet que tot i essent teòricament correcta la dosi administrada existeixen alguns mecanismes que la converteixen en una sobredosi (sobredosificació relativa). Entre aquests mecanismes cal tenir en compte, per exemple, les característiques farmacocinètiques pròpies de cada individu, les circumstàncies fisiològiques com l'edat del malalt, la dotació enzimàtica i les circumstàncies patològiques que poden influir sobre les característiques farmacocinètiques i provocar canvis de la concentració plasmàtica del fàrmac, com són la insuficiència renal, les hepatopaties greus, etc. També seria el cas que es produeix quan s'administra simultàniament més d'un fàrmac i augmenta, com a conseqüència, la concentració plasmàtica lliure d'un d'ells i apareixen efectes indesitjables del tipus de la sobredosificació.

Les iatrogènies medicamentoses qualitatives són degudes a una resposta anòmla de l'organisme receptor, i no tenen

Departament de Farmacologia i Terapèutica. Zona Universitària de Pedralbes. Av. Diagonal s/n. 08028 Barcelona.

relació amb l'acció terapèutica del fàrmac administrat. Formen part d'aquest grup l'al·lèrgia i la idiosincràsia<sup>5</sup>.

L'al·lèrgia és una resposta alterada al fàrmac que es produeix com a conseqüència d'una exposició prèvia sensibilitzant i d'un mecanisme immunològic. Es diferencia de les reaccions per sobredosificació perquè es tracta d'una reacció que afecta només una petita part de la població, desencadenada per una quantitat molt petita del fàrmac amb un període de sensibilització previ a la resposta anòmala del medicament. En la major part de les al·lèrgies farmacològiques no es coneix l'antigen complet o de quina manera actua el fàrmac com un hapten.

El terme idiosincràsia indica una reacció al fàrmac qualitativament diferent i que no es pot atribuir a l'al·lèrgia. La farmacogenètica ha posat en clar que moltes de les idiosincràsies són degudes a dèficits enzimàtics condicionats genèticament. Aquests dèficits poden donar lloc a dificultats en la metabolització del fàrmac o fer que algunes cèl·lules es tornin més sensibles als efectes indesitjables del medicament.

### Grups farmacològics que produeixen amb més freqüència iatrogènies medicamentoses

Tot i que és difícil fer una classificació dels grups que produeixen amb més freqüència iatrogènies degut al fet que pràcticament tots els fàrmacs, i fins i tot els excipients, poden desencadenar-les, tal com s'observa a la taula I<sup>6</sup> alguns dels grups farmacològics es repeteixen insistentment en tots els estudis recollits.

Un d'aquests grups és el dels digitàlics; l'aparició de iatrogènies degudes a aquestes substàncies és, fins a un cert punt, independent de la dosi administrada i dels nivells plasmàtics assolits, ja que poden dependre del tipus de glucòsid emprat, de la concentració dels diferents ions en la sang, de l'oxigenació dels teixits, del to del sistema nerviós vegetatiu, del tipus i la gravetat de la cardiopatia. Quasi sempre es tracta d'efectes de tipus quantitatiu que afecten especialment l'aparell digestiu (anorèxia, nàusees, vòmits) el cor, el sistema nerviós (cefalea, insomni, vertigen, depressió). També pot afectar la visió amb alteracions cromàtiques (visió verda-groga). Encara que poc freqüents, no es poden descartar els de tipus qualitatiu, especialment manifestacions al·lèrgiques de localització cutània, eosinofília...

Els derivats de l'àcid salicílic produeixen efectes indesitjables amb molta freqüència degut fonamentalment al seu mecanisme d'acció (inhibició de la síntesi de prostaglandines i d'altres eicosànics). Els més freqüents afecten l'aparell digestiu amb molèsties gàstriques, cremor, hemorràgies digestives i, en alguns casos, perforació gàstrica. També són freqüents les reaccions al·lèrgiques que apareixen més sovint en les dones que no en els homes, més en els adults que no en els nens i més en les persones que tenen predisposició a les reaccions de tipus al·lèrgic (asmàtics, rinitics, malalts amb poliposi nasal, etc.).

En el cas de la penicil·lina cal diferenciar les reaccions de tipus quantitatiu, que són molt poc freqüents, de les de tipus qualitatiu, que són les que poden tenir importància quan s'administra aquest antibiòtic.

El marge terapèutic de la penicil·lina és molt ampli, es poden donar dosis de 20 milions d'unitats o més sense risc de sobredosificació però en els malalts al·lèrgics n'hi ha prou amb el contacte amb petites quantitats d'aquesta substància perquè es desencadeni una reacció al·lèrgica que pot arribar a ésser mortal.

El primer contacte amb l'antibiòtic (sensibilització) pot no ésser degut a l'administració prèvia com a medicament sinó com additiu en l'alimentació o com antibacterià en cosmètica.

Els antibiòtics en general, i especialment la penicil·lina, quan s'administren en fases florides de la infecció donen lloc a reaccions de Harrisch-Herxheimer que consisteixen en que poques hores després de la primera injecció de l'antibiòtic apareix febre, esgarrifances, mal de cap i dolors musculars i articulars. Aquest quadre patològic dura unes quantes hores, es tracta amb sedants i no s'ha d'interrompre el tractament.

A més d'aquests grups de fàrmacs ben estudiats s'han realitzat molts estudis per intentar relacionar l'administració de determinats medicaments amb l'aparició de determinats quadres patològics. En el cas de la neuropatia mielo-òptica subaguda es va poder relacionar l'aparició d'aquesta estranya malaltia en el Japó amb l'administració d'hidroxiquinolines halogenades utilitzades per la prevenció i el tractament de gastroenteritis inespecífiques<sup>7,8</sup>.

Durant els anys 1940 i 1950 es va utilitzar molt als EUA el dietilstilbestrol com a protector de l'embaràs durant el primer trimestre. De 15 a 20 anys després va aparèixer una petita epidèmia de carcinomes vaginals en noies que havien estat en contacte amb el fàrmac durant l'època de la seva gestació. En haver demostrat la ineficàcia d'aquest fàrmac per evitar l'avortament es va deixar d'utilitzar i, automàticament, va desaparèixer l'alta incidència de neoplàsies en noies joves<sup>9,10</sup>.

En canvi, no s'ha pogut relacionar l'administració de l'antihipertensiu metildopa amb l'aparició de càncer de vies biliars<sup>11</sup>.

### Factors de risc que predisposen a l'aparició de les reaccions adverses als fàrmacs

No totes les persones tenen la mateixa predisposició a presentar accions adverses als fàrmacs. Moltes vegades és impossible preveure l'aparició d'aquestes reaccions, però n'hi ha d'altres en les quals l'existència d'un factor de risc fa pensar en la possibilitat de que aparegui un efecte indesitjable.

Alguns d'aquests factors de risc són<sup>6</sup>:

*L'edat.* Les persones d'edat avançada poden donar respostes farmacològiques alterades, generalment augmentades, perquè en aquest grup de pacients els processos d'absorció, distribució, metabolisme i eliminació dels fàrmacs estan disminuïts.

Per exemple, en l'administració de fàrmacs per via oral es retarda l'absorció perquè es produeix un alentiment del buidament gàstric, una disminució de l'acidesa de l'estómac, del nombre de cèl·lules intestinals que absorbeixen i de la irrigació.

Aquest grup de pacients també sol tenir alterada la funció renal i, per tant, es retarda l'eliminació dels fàrmacs produint la seva acumulació.

D'altra banda, l'existència de processos patològics freqüents en aquestes edats explica la intolerància que presenten aquestes persones davant d'alguns fàrmacs. Per tant, sempre que es prescriu medicaments a persones d'edat avançada s'hauran de considerar tots aquests factors, instaurant una pauta terapèutica individualitzada en la qual es comenci per una dosi mínima i es vagi augmentant d'acord amb la resposta observada.

TAULA I  
Grups farmacològics que produeixen iatrogènies medicamentoses amb més freqüència

Autor	Reidenberg	Hurwitz i Wade	Caranasos	Boston Collaborative Drug Surveillance Program	Committee on Adverse Drug Reactions. Nova Zelanda
Nombre de malalts	86.100	1.160	6.063	7.017	950 (hospitalitzats)
Nombre de reaccions	772	118	177	260	262
Fàrmacs	Penicil·lines Fenobarbital Digitàlics Àcid acetilsalicílic Sulfamides Codeïna Difenilhidantoïna	Digitàlics Penicil·lines Orciprenalina Aminofilina Morfina Dicloralfenazona	Àcid acetilsalicílic Digoxina Dicumarínics Tiacides Prednisona Noretindrona Vincristina	Digitàlics Àcid acetilsalicílic Corticosteroides Antidiabètics Antitumorals Anticoagulants Contraceptius	Digoxina Benzodiazepines Penicil·lines Analgèsics narcòtics Àcid acetilsalicílic Metildopa Insulina

(Treta de Bada Ainsa JL, Salvà Miquel JA. Reacciones adversas de los medicamentos y enfermedades yatrógenas. Barcelona, Ed. Toray, 1980).

En els nens petits cal remarcar la immaduresa dels seus sistemes enzimàtics que explica els accidents desencadenats per l'administració d'alguns medicaments. Ens referim, per exemple, a l'aparició de la síndrome grisa deguda a la impossibilitat de conjugar el cloramfenicol o la icterícia nuclear que provoquen la vitamina K o les sulfamides que competeixen amb la bilirubina per la unió amb les proteïnes.

**L'embaràs.** Durant el primer trimestre de l'embaràs, que és quan té lloc l'organogènesi, s'ha d'evitar al màxim la ingesta de fàrmacs pel perill de teratogènia. Recordem l'epidèmia de focomèlia que hem citat al començament d'aquest article.

**El sexe.** No sembla que el sexe sigui un factor determinant que predisposi a l'aparició de les reaccions adverses. Però dels resultats obtinguts en diferents estudis sembla ser que en les dones es presenten més casos, sobretot degut a la ingesta d'anticonceptius.

**La raça.** La raça per ella mateixa no és un factor de risc, però existeixen factors hereditaris més freqüents en determinats grups ètnics i que poden ésser els causants de l'aparició de reaccions adverses. Un exemple típic és el dèficit de glucosa-6-fosfat-DH hemàtica, freqüent entre la raça negra i els pobles mediterranis i que pot provocar l'aparició de crisis hemolítiques quan prenen nitrofurantoïna, primaquina o d'altres medicaments que es metabolitzen mitjançant aquest enzim.

**Patologia associada.** L'existència d'un procés patològic pot modificar la resposta als medicaments; per tant, com a norma general s'haurà de tenir cura amb determinats tipus de pacients.

La hipoalbuminèmia de qualsevol etiologia predisposa a les reaccions adverses als fàrmacs perquè la capacitat de fixació que té l'abúmina està disminuïda i per tant la fracció lliure del fàrmac (que és l'activa) està augmentada. Aquest és el cas del diazepam, la difenilhidantoïna i els corticoides.

Les hepatopaties també són causa de respostes alterades als fàrmacs i d'aparició de reaccions adverses. Per exemple la icterícia obstructiva alenteix el metabolisme de la clorpromacina, hexobarbital, amfetamina, codeïna, morfina, lidocaïna, difenilhidantoïna, lincomicina, rifampicina i cloramfenicol; per tant, els nivells plasmàtics d'aquests fàrmacs es veuen augmentats.

No podem oblidar en aquest apartat la insuficiència renal, perquè molts fàrmacs o els seus metabòlits actius s'eliminen pel ronyó i per tant es perllongarà la seva acció i podran aparèixer efectes tòxics per acumulació. En aquests pacients

s'haurà d'instaurar la dosificació individualitzada segons els nivells plasmàtics assolits. A més, en la insuficiència renal existeixen altres factors que poden modificar les respostes farmacològiques com són la hipoalbuminèmia que acompanya la síndrome nefròtica, les alteracions dels electròlits i la urèmia.

### Profilaxi i tractament de les reaccions adverses als fàrmacs

Per evitar al màxim l'aparició dels efectes indesitjables dels medicaments és aconsellable seguir unes pautes, que al primer cop d'ull poden semblar elementals, però que moltes vegades són oblidades a la pràctica clínica diària<sup>6</sup>. Recordem:

Els fàrmacs només s'han d'administrar quan sigui indicat de fer-ho. És molt freqüent l'administració d'antibiòtics en les infeccions víriques i per qualsevol procés febril d'etiologia desconeguda. Així com també la prescripció de corticosteroides en l'osteoporosi, l'artrosi, en les quals no estan indicats sinó fins i tot contraindicats.

A igualtat d'eficàcia, s'han d'escollir sempre els fàrmacs menys tòxics. És millor emprar una penicil·lina en lloc de cloramfenicol per al tractament d'una infecció sensible a ambdós antibiòtics, perquè el cloramfenicol és més tòxic.

És millor no prescriure dos o més fàrmacs simultàniament, perquè precisament les interaccions a què donin lloc poden ser causa de reaccions adverses.

És convenient, quan es pugui, emprar especialitats farmacèutiques amb un únic principi actiu. D'aquesta manera evitem la ingesta d'un principi actiu que no és essencial per al tractament i que pot donar lloc a reaccions adverses.

S'ha d'anar en compte amb els pacients que tinguin algun factor de risc dels que abans hem comentat.

Quant al tractament, la primera mesura a prendre és la interrupció de l'administració del fàrmac que hagi provocat la reacció adversa. Normalment és suficient, però hi ha vegades que és necessari instaurar un tractament més o menys específic, que en alguns casos serà simptomàtic; per exemple, l'administració d'un antidiarreic per al tractament d'una diarrea iatrogènica. Si l'efecte iatrogènic és degut a un efecte tòxic, s'administrarà l'antídote corresponent, i en el cas que aparegui una reacció al·lèrgica emparem els corticoides, l'adrenalina i, en casos especials, fins i tot els immunosuppressors.

**Bibliografía**

1. Grahame-Smith DG, Aronson JK. Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy. Oxford, University Press, 1984; 130-157.
2. Shapiro S, Slone D, Laporte JR. El método caso-control en farmacovigilancia. A: Laporte JR, Tognoni G, ed. Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona, Salvat, 1983; 199-215.
3. Royal College of General Practitioners. Oral contraceptive and health. Londres, Pitman, 1974.
4. Vessey M, Doll R, Peto R, Johnson B, Wiggins P. A long term follow-up study of women using different methods of contraception —an interim report. J. Biosc Sci 1976; 8: 373-427.
5. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Compendio de farmacología humana. Pamplona, Eunsa, 1980; 78-83.
6. Bada Ainsa JL, Salvà Miquel JA. Reacciones adversas de los medicamentos y enfermedades yatrógenas. Barcelona, Toray, 1908; 51-71, 95-99.
7. Tsubaki T, Honma Y, Hoshi M. Epidemiological study related to clioquinol as etiology of Smon. Japan Med J 1971; 2448: 29-34.
8. Oakley GP. The neurotoxicity of the halogenated hidroxyquinolines: a commentary. JAMA 1973; 225: 395-397.
9. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. N Engl J Med 1971; 284: 878-881.
10. Herbst AL, Bern HA. (dirs.) Developmental effects of diethylstilbestrol (DES) in pregnancy. Nova York, Thieme-Stratton Inc., 1981.
11. Strom BL, Hibberd PL, Stolley PD. Methyl dopa and biliary carcinoma: an international study of secular trends. (abstract). Clin Pharmacol Ther 1982; 31: 273.