



Reacciones Adversas a Medicamentos

Berta Lasheras Aldaz

Reacciones Adversas a Medicamentos

El estudio exhaustivo y el rigor requerido en el desarrollo de nuevos medicamentos, tanto en la fase experimental como en los ensayos clínicos, no excluye la aparición de efectos no deseados por medicamentos en el mercado, a veces graves y, en ocasiones, imprevisibles (**Figura 1**).

El autocuidado de la salud y la automedicación, propiciados por organismos como la Organización Mundial de la Salud (OMS), requieren una educación sanitaria que, en ocasiones, no es asequible a la población debido a su entorno sociocultural. En este sentido, y aún en los países desarrollados, conviene tener en cuenta que la dispensación sin receta de ciertas especialidades, al no requerir prescripción médica, entraña potencialmente un riesgo, ya que en algunos casos sólo es motivo de exclusión la cantidad de principio activo presente en la misma.

Esta práctica que compromete al paciente, y en principio es buena, responsabiliza al farmacéutico en el acto de la dispensación, de la que sólo él es el responsable al no mediar la prescripción médica ni el control de las administraciones sanitarias. Por ello, si queremos impedir que la automedicación constituya un peligro para el paciente, el primer requisito que debe cumplirse es la formación adecuada del farmacéutico y del personal auxiliar que formule algún consejo.

La función de informador y educador del farmacéutico comunitario constituye uno de los aspectos a los que se ha concedido un mayor énfasis en el documento publicado por la OMS, sobre el papel y las distintas funciones del farmacéutico.

La existencia de una gran variedad de medicamentos potentes representa un riesgo para la salud si no se manejan de forma adecuada. Está demostrado que un 3-10% de los enfermos que ingresan en los hospitales, lo hacen como consecuencia de los efectos producidos por los medicamentos.

De la misma forma, se ha podido comprobar que en el transcurso de la hospitalización, entre un 10 y un 20% de los enfermos sufre algún tipo de reacción adversa, y que éstas aumentan de forma proporcional al número de fármacos que recibe el paciente.

Las mezclas irracionales de fármacos, utilizadas de forma empírica en épocas pasadas, han sido fuente de numerosos problemas. La tendencia actual aconseja, en la medida de lo posible, el uso de

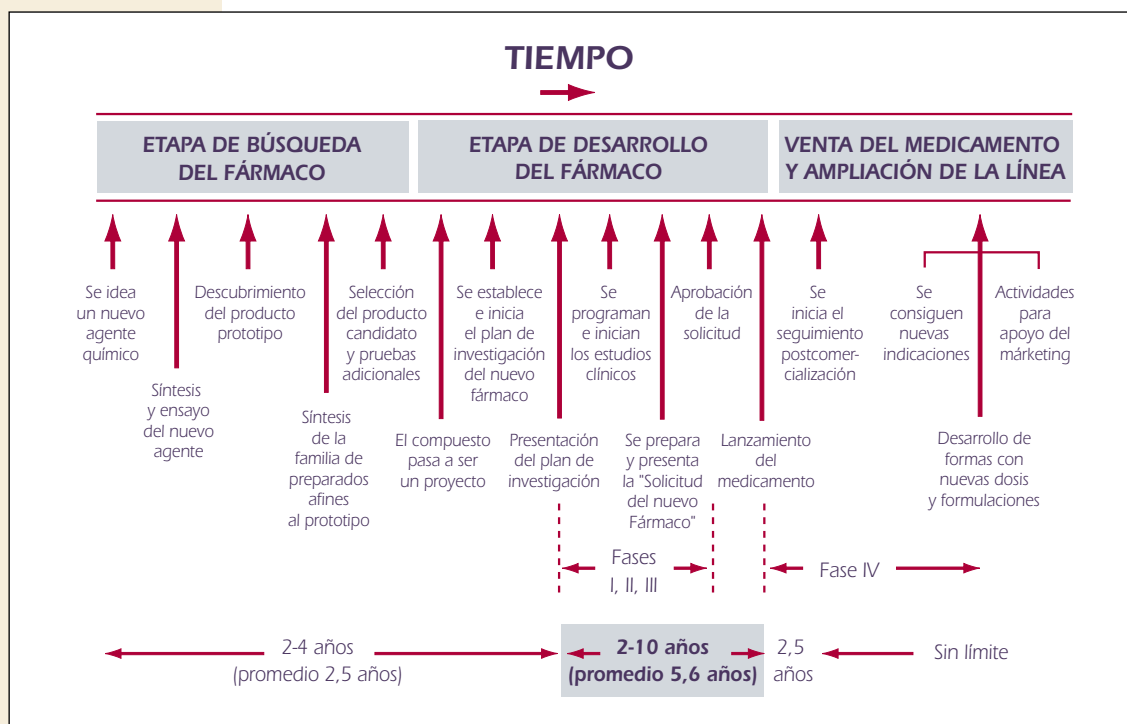


Figura 1. Etapas en el desarrollo de un medicamento.

especialidades farmacéuticas con un sólo principio activo, a excepción de aquellos casos en los que la asociación esté plenamente justificada. Sin embargo, no es previsible el efecto final de una administración simultánea de medicamentos según el criterio, no siempre contrastado, del propio paciente.

Por otra parte, y aún cuando el farmacéutico intervenga en el consejo, selección y seguimiento de los resultados terapéuticos de los medicamentos, muchas sospechas de reacciones adversas no son evaluadas, al no ser oportunamente comunicadas en los centros de Farmacovigilancia.

En este sentido, cabe resaltar la importancia de una participación responsable, sin perjuicios o temores, acerca de la notificación de las sospechas de reacciones adversas por los medicamentos, teniendo en cuenta que los organismos responsables harán uso de la información concediéndole la importancia que le corresponda.

Por todo ello, creemos que el medicamento debe ser considerado como una herramienta muy útil -única en algunas ocasiones- para el alivio o curación de la enfermedad, y que debe ser manejada con el conocimiento y previsión adecuados ante el alcance que pudiera derivarse de los errores en su utilización.

La Farmacovigilancia de un medicamento en el mercado no debe concluir nunca, y debe estrecharse en los medicamentos de nueva comercialización, teniendo en cuenta las limitaciones propias del ensayo clínico por muy amplio que sea.

Los ensayos clínicos en Fase I-II y III tienen sus limitaciones, por lo que es imprescindible el estudio post-comercialización que exige al menos cinco grandes cuestiones:

1. Efectos a largo plazo, ya sea tras su uso prolongado, o bien, efectos que aparecen después de un largo período de latencia.
2. Efectos infrecuentes que sólo pueden llegar a estudiarse con precisión en grupos de población muy numerosos.
3. La utilidad terapéutica en condiciones asistenciales reales.
4. La eficacia de nuevas indicaciones terapéuticas, particularmente en el manejo de las enfermedades crónicas y en el campo de la prevención.
5. Factores modificadores de la eficacia, como la polimedicación, la gravedad de la enfermedad o los factores relacionados con los diversos estilos de vida.

CONCEPTOS

El término Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) es más amplio que el comúnmente empleado -efecto o reacción secundaria a medicamentos- y más correcto, si como veremos después, atendemos a clasificar las reacciones adversas según el mecanismo implicado en la aparición de las mismas.

Por RAM entendemos la aparición de efectos no deseados por los medicamentos en el curso de una enfermedad, ya sea con fines diagnósticos, preventivos o de carácter curativo.

Si empleamos la expresión Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) se amplía el espectro de aparición de los efectos indeseables, dado que en este caso se contempla, además, el daño ocasionado por una incorrecta selección del medicamento, dosis, técnica de administración o cumplimiento.

Desde un punto de vista profesional y práctico, es imprescindible distinguir en el daño producido por los medicamentos las causas del mismo, puesto que en ocasiones se podrá prevenir o reparar, siendo imposible en otras.

En el éxito terapéutico por el empleo de medicamentos están implicados, por tanto, el médico, el farmacéutico y, en ocasiones, el personal de enfermería y el propio paciente. La responsabilidad atribuida en cada caso exige un conocimiento del fármaco desde distintas vertientes.

Pero si el farmacéutico conoce realmente el medicamento en profundidad, está capacitado para subsanar los errores previos a la administración y, al mismo tiempo, a motivar al paciente hacia un correcto cumplimiento.

Por tanto, si se realiza un diagnóstico correcto, la elección del fármaco es la adecuada, y la posología y la técnica de administración son correctas, eliminamos una serie de posibles problemas relacionados con los medicamentos, con independencia del mecanismo de acción de los mismos y de la sensibilidad individual del paciente, que es donde nos vamos a centrar.

De acuerdo con lo expuesto previamente, se consideran RAM todos los efectos no deseados producidos por los medicamentos correctamente prescritos y a las dosis efectivas. Se excluyen, por tanto, los problemas ajenos al medicamento, así como los efectos tóxicos por sobredosificación voluntaria o accidental.

FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA APARICIÓN DE RAM

En la aparición de la Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) intervienen factores relacionados por un lado con el medicamento y, por otro, con el paciente.

FACTORES RELACIONADOS CON EL MEDICAMENTO

- Mecanismo de acción.
- Potencialidad adictógena.
- Potencialidad alérgica.

FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE

- Edad.
- Estado fisiológico: embarazo.
- Dotación enzimática, determinada genéticamente o modificada por los hábitos de vida.
- Determinadas patologías.
- Uso simultáneo de otros fármacos.

CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Podemos establecer el origen del mecanismo de producción de reacciones adversas en los siguientes casos:

- Efectos colaterales.
- Efectos secundarios.
- Reacciones alérgicas.
- Reacciones idiosincrásicas.
- Dependencia farmacológica.
- Teratogénesis.
- Carcinogénesis.

REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS PRINCIPALMENTE CON EL MEDICAMENTO

Siempre que se conozca el mecanismo de acción de un fármaco, este tipo de reacciones suele ser predecible, puesto que forman par-

te o derivan del mismo. Normalmente están bien estudiadas y su aparición, con mayor o menor intensidad, será dependiente también de la susceptibilidad individual.

Es frecuente que los dos tipos de reacciones adversas, que a continuación se indican, se engloben en la denominación de “efectos secundarios”; sin embargo, atendiendo al mecanismo que conduce a su aparición es más correcta la distinción entre efectos colaterales y secundarios.

Efectos colaterales

Se producen a las dosis comunes y son consecuencia de la multiplicidad de efectos que pueden derivarse de una acción farmacológica, o de la falta de especificidad de la misma. Existen numerosos ejemplos en Farmacología:

- La Buscapina®, utilizada como espasmolítico en el dolor cólico abdominal por su acción anticolinérgica, manifiesta su antagonismo frente a los receptores muscarínicos a otros niveles que la musculatura lisa intestinal, ocasionando otros efectos típicamente anticolinérgicos: sequedad de boca, visión borrosa, retención urinaria, etc.
- Los antidepresivos tricíclicos deben su acción antidepresiva a una inhibición de la recaptación de monoaminas cerebrales, pero a la vez poseen acciones anticolinérgicas no deseables que se manifiestan como en el caso anterior; por otra parte, son antagonistas, además de receptores adrenérgicos, de lo que se deriva la aparición de la hipotensión ortostática.

La OMS define como efecto colateral (*side effect*) cualquier efecto no intencionado de un producto farmacéutico, que se produce a las dosis utilizadas en el hombre y que están relacionados con sus propiedades farmacológicas.

Efectos secundarios

Se producen como consecuencia de la acción farmacológica primaria, también a las dosis comunes, pero no forman parte de la propia acción. Un ejemplo clásico es la aparición de diarreas por fármacos antibacterianos, como consecuencia de la acción primaria

y liberación posterior de endotoxinas al producirse la destrucción masiva de gérmenes.

REACCIONES ADVERSAS DEPENDIENTES DE LA ESPECIAL REACCIONABILIDAD DEL ORGANISMO

Las variaciones en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos entre los distintos individuos pueden ser causas farmacocinéticas que expliquen algunas reacciones adversas.

De la misma forma, la especial susceptibilidad de algunos individuos por alteraciones en los receptores, patologías concomitantes, dotación enzimática particular o puesta en marcha de mecanismos inmunológicos, pueden modificar cualitativa y cuantitativamente la respuesta normal de un fármaco.

Reacciones alérgicas o inmunológicas

- Constituyen un grupo de reacciones adversas frecuentes y de importancia clínica. En este caso, se trata de una respuesta anormal, completamente distinta de la acción farmacológica y que no se observa en la primera administración, sino que requiere un contacto sensibilizante previo con el fármaco y, posteriormente, otro contacto que desencadena la reacción.

- Las reacciones alérgicas pueden ser producidas por los fármacos o sus metabolitos, debido a su carácter antigénico, o bien, comportarse como haptenos, es decir, que adquieren el carácter antigénico uniéndose a determinadas sustancias del organismo.

- Aunque las reacciones alérgicas se manifiestan con un porcentaje bajo de los fármacos disponibles, algunos de ellos son capaces de producir sensibilización alérgica en casi todas las personas que se exponen a ellos.

- Con determinada frecuencia, los individuos que manifiestan reacciones alérgicas a los fármacos se sensibilizan al mismo tiempo a muchos tipos de alergenitos.

- Las manifestaciones alérgicas son muy variadas y van a depender del mecanismo de acción implicado en la aparición de las mismas (**Figura 2**).

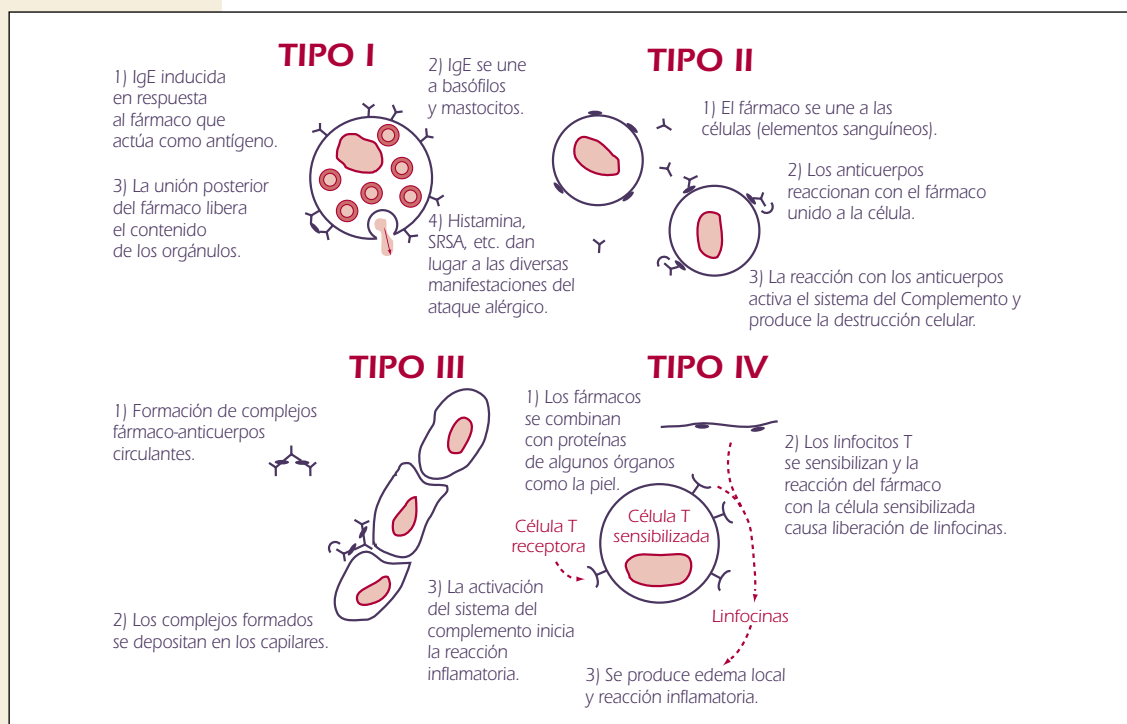


Figura 2. Clasificación de las reacciones alérgicas en base a los mecanismos implicados.

REACCIÓN DE TIPO I

- Denominada también reacción anafiláctica o inmediata, está mediada por inmunoglobulina IgE.
- Es una respuesta rápida, que aparece a los pocos minutos del contacto con el antígeno y puede ser generalizada.
- El fármaco actúa como antígeno e induce la formación de IgE específica del medicamento.
- La exposición posterior provoca la reacción medicamento-IgE, capaz de estimular la liberación de histamina y otros mediadores desde los mastocitos que, uniéndose a sus respectivos receptores en la piel, tubo digestivo y vías respiratorias, dan lugar a la contracción del músculo liso, al aumento de la permeabilidad vascular y de secreciones...
- Las manifestaciones clínicas son variadas y de distinta gravedad: *shock* anafiláctico, rinitis, asma bronquial, edema angioneurótico.

- Estas reacciones se observan con frecuencia por la administración de penicilinas y pueden comprometer la vida del enfermo.

REACCIÓN DE TIPO II

- Citotóxica. En este caso, el fármaco que actúa como un hapteno se coloca en la superficie celular de ciertos elementos sanguíneos (plaquetas, eritrocitos, leucocitos) de la membrana basal glomerular y del endotelio pulmonar o vascular e induce la producción de anticuerpos, normalmente inmunoglobulinas IgG y IgM.

- Posteriormente, se produce la reacción con las inmunoglobulinas activándose el sistema complemento, produciéndose la destrucción celular de este modo y, como consecuencia de la reacción inmunológica, pueden aparecer: anemia hemolítica, trombopenia, agranulocitosis, vasculitis.

REACCIONES DE TIPO III

- Reacción por complejos inmunes. El fármaco se comporta como antígeno e induce la formación de inmunoglobulinas IgG y IgM.

- Cuando hay un ligero exceso de fármaco se forman complejos antígeno-anticuerpo que circulan por el torrente sanguíneo, donde atraen al complemento que se deposita sobre los capilares más pequeños del organismo, y se inician una serie de reacciones inflamatorias, produciéndose daño tisular. Las manifestaciones de esta reacción pueden ser: glomerulonefritis, vasculitis y enfermedad del suero.

REACCIONES DE TIPO IV

- Reacciones por hipersensibilidad celular, o bien por reacciones por hipersensibilidad retardada. Este tipo de reacción está mediada por linfocitos T sensibilizados frente al fármaco, que reaccionan al contacto del mismo, bien sea en forma citotóxica directa, o por mediación de linfocinas, y otros linfocitos no sensibilizados que liberan factores lesivos de tipo enzimático.

- Los órganos afectados por estas reacciones son: piel, SNC y glándulas endocrinas.

Tabla I

ALGUNOS FÁRMACOS QUE PRODUCEN REACCIONES ADVERSAS CON BASE GENÉTICA

Fármaco	Reacción adversa	Base genética
Succinilcolina	Apnea de duración prolongada	Colinesterasa plasmática alterada
Isoniacida	Toxicidad aumentada	Acetil transferasa hepática deficiente
Nitritos	Metahemoglobinemia hereditaria	Metahemoglobina reductasa NADH deficiente
Primaquina	Anemia hemolítica	Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa en los eritrocitos
Barbitúricos	Porfiria hepática	Introducción anormal de ac. δ -amino levulínico sintetasa

- Las manifestaciones clínicas pueden ser: dermatitis de contacto, rechazo de injertos y hepatotoxicidad.

Reacciones idiosincrásicas

- Son respuestas anormales de ciertos individuos a las dosis efectivas de un fármaco. Las respuestas pueden ser cualitativa o cuantitativamente diferentes a las esperadas y están provocadas por la singular dotación enzimática del individuo, determinada genéticamente. En este tipo de reacciones no existe relación entre la dosis administrada y la intensidad de la respuesta. Las reacciones idiosincrásicas aparecen sin necesidad de contacto previo con el fármaco que las origina.

- La comprensión total de una reacción idiosincrásica requiere del conocimiento del mecanismo por el que se altera el efecto habitual de un fármaco en una persona genéticamente diferente, de las anomalías bioquímicas que constituyen la expresión fenotípica del efecto genético y también del patrón hereditario del genotipo. Cuando el individuo carece de las enzimas responsables de la biotransformación del fármaco, responde de una manera exagerada: efecto tóxico por sobredosificación que puede poner en peligro su vida.

FÁRMACOS CAPACES DE DESENCADENAR HEMÓLISIS EN PERSONAS CON DEFICIENCIA DE G-6-PD

■ Fármacos con efecto muy pronunciado:

- Fenacetina.
- Nitrofurantoína.
- Primaquina.
- Probenecida.
- Sulfamidas:
 - Sulfafurazol.
 - Sulfanilamida.
 - Sulfapiridina.
 - Sulfasalazina.

■ Otros fármacos de uso común:

- Analgésicos: salicilatos.
- Antimaláricos: cloroquina, mepacrina.
- Diversos: cloranfenicol, sulfonas, dimercaprol, quinidina, vitamina K.

Tabla II

- Entre los casos mejor documentados se encuentra el de aquellos individuos con un déficit de colinesterasa plasmática que hidroliza la succinilcolina, un bloqueante neuromuscular que se utiliza como coadyuvante de la anestesia quirúrgica. La transmisión de esta anomalía suele ser hereditaria. En la **Tabla I** se citan algunos ejemplos de fármacos que producen reacciones idiosincrásicas, debidas a una base genética.

- Cuando la dotación enzimática particular de algunos individuos está implicada en otros aspectos de la biología, los fármacos implicados en la reacción idiosincrásica inducen efectos nuevos, independientes de la normal acción farmacológica. Es el caso de aparición de cuadros de hemólisis en personas con deficiencia de la enzima G-6-PD por algunos fármacos (**Tabla II**).

Farmacodependencia

El desarrollo de una necesidad de empleo continuado de un fármaco constituye un efecto no deseado, que se presenta con algunos fármacos y en determinados individuos. Cuando este proceso se ha desarrollado, el individuo tiene que recurrir al empleo del fármaco cuya supresión provoca trastornos psíquicos y físicos.

Los rasgos que definen la dependencia a diferentes fármacos son el desarrollo o no de tolerancia y la dependencia física, causante del síndrome de abstinencia por supresión. La dependencia psíquica siempre está presente. En la **Tabla III** se indican los rasgos de la dependencia a los principales fármacos.

REACCIONES ADVERSAS PRODUCIDAS EN SITUACIONES ESPECIALES

Las reacciones adversas producidas por situaciones especiales, en las que está comprometida la función renal y hepática, así como las que se producen en el embarazo, neonato y ancianos se exponen en otro capítulo.

CARCINOGENESIS

Un producto carcinogénico es aquella sustancia capaz de inducir tumores en los mamíferos, incrementar la frecuencia con la que se

Tabla III

**FÁRMACOS CON POTENCIAL DE ABUSO.
RASGOS DE LA DEPENDENCIA.**

Fármaco	Tolerancia	Dependencia psíquica	Dependencia física
Opiáceos	4	4	4
Barbitúricos	4	3	4
Benzodiazepinas	2	2	2
Alcohol	3	3	3
Cafeína	2	2	-
Nicotina	1	2	1
Anfetam./Cocaína	3	2/3	2
Cannabinoides	1	1	?
Alucinógenos (LSD)	-	1	-

desarrollan, o bien, provocar la aparición de tumores a una edad más temprana de lo que, en principio, cabría esperar.

La capacidad de desarrollar cáncer por algunos medicamentos es difícil de predecir con seguridad en las pruebas preclínicas, ya que su aparición requiere de un contacto prolongado. Sólo los estudios de farmacovigilancia, dirigidos expresamente a detectar este problema, pueden ir determinando paulatinamente el potencial carcinogénico de un fármaco.

Otro problema añadido es que ciertos carcinógenos pueden ser producidos tras su metabolización en un órgano antes de actuar sobre los diferentes órganos diana.

Dicho metabolismo puede variar de individuo a individuo entre las diferentes especies, y depende también de la presencia o ausencia de sistemas enzimáticos específicos o, incluso, de factores ambientales diversos. Además, la acción de ciertos carcinógenos depende de la disponibilidad de agentes cocarcinógenos que faciliten su conversión en agentes activos. De nuevo, existen diferencias interespecie en cuanto a la disponibilidad de los cocarcinógenos.

La asociación entre el carcinógeno y el huésped es dinámica, cambiando con las circunstancias clínicas y epidemiológicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Dukes, M.N.G.; Beely, L.: Side Effects of Drugs. Elsevier. Amsterdam, 1992.
- Flórez, J.: Reacciones adversas a medicamentos. En: Farmacología Humana, 2ª edición. Masson-Salvat, 1992.
- Lasheras, B.: Toxicidad y reacciones adversas de fármacos. Interacciones farmacológicas. En: Farmacología Básica. del Río, J. (editor), 1997.
- La Farmacovigilancia en España. Instituto de Salud Carlos III. de Abajo, F.J.; Madurga, M.; Olalla, J.F.; Palop, R. (eds.). Madrid, 1992.

Tabla IV

FÁRMACOS ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE CÁNCER HUMANO

Carcinogénico	Probablemente carcinogénico	Posiblemente carcinogénico
Arsénico y ciertos compuestos arsénicos	Aflatoxinas	Acrlonitrilo
Asbestos	Clorambucilo	Aminotriazol
Benceno	Ciclofosfamida	Auramina
Benzidina		Tetracloruro de carbono
Dietilestilbestrol		Dimetilsulfato
Gas mostaza		Oxido de etileno
		Fenacetina

Datos de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer.

En el caso de medicamentos potencialmente carcinogénicos, las variaciones en la dosis, las pautas de administración y sus combinaciones pueden variar en diferentes regímenes terapéuticos.

Estas consideraciones forman la base de los pasos que normalmente se toman para evaluar el potencial carcinogénico antes y después de la salida de un medicamento para su uso en humanos. En la **Tabla IV** se indican algunos compuestos capaces de inducir carcinogénesis.