

# Los efectos adversos más frecuentes de los 20 principios activos más consumidos en el SNS durante 2000

Baos Vicente V\*

La aparición de efectos adversos va unida directamente al empleo de medicamentos en la terapéutica humana. Sin embargo, la percepción de los mismos no siempre está incluida en la valoración riesgo-beneficio que debemos efectuar al decidir qué fármacos recomendamos a nuestros pacientes para el tratamiento de sus problemas de salud.

Las *Reacciones Adversas a Medicamentos* (RAM)<sup>1</sup>, aparecen en un gran número de pacientes (hasta un 30%), afortunadamente de carácter leve y transitorio en la mayoría de los casos. De forma más reciente se utiliza el término *Problemas Relacionados con los Medicamentos* (PRM), donde se amplía la valoración de los efectos indeseables a los ocasionados por una incorrecta selección del medicamento, de su dosis, de la técnica de administración o del cumplimiento terapéutico. Esta visión amplía la clásica valoración de las RAM como efectos clínicos directos sobre el paciente, llevándonos a una valoración más amplia, como por ejemplo: el impacto comunitario de las resistencias bacterianas a los antimicrobianos.

El conocimiento de los efectos adversos existentes en la práctica diaria y su cuantificación es muy difícil. El porcentaje de médicos notificadores al *Programa de Notificación Espontánea* (Tarjeta Amarilla) es muy bajo y el desarrollo de actividades específicas dedicadas a este tema es mínimo. La informatización progresiva de las consultas de Atención Primaria de nuestro país ayudará en el futuro a esta tarea.

En las siguientes líneas repasaremos los efectos adversos de los 20 principios activos monofármacos más prescritos en el Sistema Nacional de Salud, según envases consumidos durante el año 2000 (Tabla I).

## • PARACETAMOL<sup>2,3</sup>

Este fármaco, el uno de los más utilizados en nuestro país y en el mundo desarrollado, ya que con frecuencia constituye la primera línea del tratamiento analgésico y antipirético en patologías muy frecuentes. Su perfil de efectos adversos es bien conocido a través de su gran experiencia de uso. Su tolerancia es muy buena cuando es utilizado a las dosis recomendadas, y sólo de forma excepcional produce *hepatotoxicidad*.

Su principal peligro reside en su sobredosis, siendo la población de más riesgo los menores de 6 años por ingesta accidental. En los adultos el potencial uso crónico a dosis elevadas para el alivio de dolores crónicos o la ingesta masiva con intención suicida son los principales puntos de atención.

Al ingerir 140mg/Kg de peso o más, las vías metabólicas del sulfato y glucorónido hepático se saturan, incrementándose la acumulación de un metabolito tóxico (NAPQI), lo que produce lisis celular hepática. Tras una ingesta excesiva, se inicia a las 2-4h un cuadro clínico de náusea, vómitos, sudoración y palidez, progresando en las siguientes 24-48h a un cuadro de hepatotoxicidad grave. Afortunadamente se puede medir la concentración sérica del paracetamol y decidir el uso de su antídoto (N-acetilcisteína), de gran efectividad.

El médico que prescribe paracetamol debe instruir al paciente sobre su correcta dosificación. El adulto no debe sobrepasar la dosis de 4g por día en el uso habitual (terapia inicial en el manejo de la artrosis, por ejemplo) o en el tratamiento de un síndrome febril. En nuestro país no es muy habitual la ingesta de paracetamol con intención suicida, pero otros países, como el Reino Unido, han tenido que limitar legalmente la cantidad disponible en cada envase de paracetamol por paciente, evidenciándose una reducción del número de pacientes ingresados por intoxicación por paracetamol, tanto de forma accidental o suicida.

Los envases pediátricos existentes de paracetamol contienen, si se ingiere el producto completo, suficiente cantidad de medicamento para producir una intoxicación aguda en un niño de hasta 15-18Kg, precisamente los más susceptibles de tomar el producto por accidente. Informar a los padres de este riesgo e instruirles a la conservación cuidadosa del medicamento fuera del alcance de los niños, será tarea del médico prescriptor.

## • ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (AAS)<sup>4-6</sup>

El AAS ocupa un importante segundo lugar en el número de envases prescritos en España. Pero al ser un medicamento que tiene un importante consumo como venta sin receta (cuando se utiliza básicamente como

(1) Médico de Familia. Centro de Salud «Collado Villalba-Pueblo». Insalud. Área 6. Madrid.

antiinflamatorio, antipirético y analgésico), podemos estimar que los envases reflejados en la tabla I están referidos a los prescritos a través de receta del SNS que corresponden, sobre todo, a presentaciones en dosis bajas cuando se utiliza como antiagregante plaquetario en la prevención primaria y secundaria de la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular.

La relación del AAS y el resto de AINEs con la *hemorragia digestiva alta*, como principal y grave efecto adverso, está bien documentada y descrita. Sin embargo, el riesgo asociado a su uso a dosis bajas (75-300mg al día) es algo menos difundido.

Dos recientes trabajos abordan este problema. En un estudio de caso- control se observó que el Odds Ratio (OR) de la utilización de dosis bajas de AAS fue de 2.0 (1,7-2.3 IC95%). El riesgo de aparición de sangrado (grave o no) era igual tanto para hombres como para mujeres en un amplio intervalo de edad (40-79 años). Asimismo, se observó que el AAS con recubrimiento entérico tuvo un riesgo similar de hemorragia digestiva alta o perforación que el AAS de for-

mulación normal. Si se usaba conjuntamente AAS con otro AINE, el riesgo se elevaba hasta un OR de 13 (9-21 IC95%). También se observaba un efecto temporal de aumento del riesgo en los dos primeros meses de tratamiento, disminuyendo en el uso prolongado.

La necesidad del AAS en la prevención secundaria cardiovascular tiene bien definido su beneficio-riesgo. Cada vez más, numerosos pacientes se ven incluidos en su uso como prevención primaria cardiovascular en pacientes de alto riesgo, siguiendo las recientes recomendaciones sobre Hipertensión Arterial. Por ello, debemos efectuar una correcta valoración entre el beneficio de la reducción del riesgo cardiovascular y el aumento de las complicaciones gastrointestinales o los accidentes cerebrovasculares (ACVA) hemorrágicos. Un reciente meta-análisis nos proporciona información al respecto. En los pacientes de bajo riesgo cerebrovascular (0.5% riesgo anual) el riesgo de complicaciones hemorrágicas de diverso origen superaba el beneficio cardiovascular. A partir de un riesgo superior al 1% anual se observaba un beneficio neto claro. Los autores utilizaban la tabla de riesgo cardiovascular de Sheffield.

TABLA I

**LISTADO DE LOS 20 PRINCIPIOS ACTIVOS MONOFÁRMACOS MÁS PRESCRITOS (EN ENVASES) EN EL SNS DURANTE 2000**

| PRINCIPIO ACTIVO          | ENVASES TOTALES | IMPORTE TOTAL  |
|---------------------------|-----------------|----------------|
| • Paracetamol             | 25.349.967      | 7.276.474.597  |
| • Acetilsalicílico, ácido | 11.725.833      | 3.309.218.786  |
| • Omeprazol               | 11.216.414      | 48.851.748.328 |
| • Diclofenaco             | 9.696.840       | 6.809.100.138  |
| • Amoxicilina             | 9.187.301       | 5.963.736.504  |
| • Metamizol               | 8.411.414       | 3.754.101.583  |
| • Ibuprofeno              | 7.855.114       | 7.059.186.262  |
| • Lorazepam               | 7.801.472       | 3.114.224.403  |
| • Ranitidina              | 7.797.187       | 20.766.947.327 |
| • Enalapril               | 7.694.457       | 21.194.976.136 |
| • Almagato                | 7.663.906       | 5.939.814.822  |
| • Alprazolam              | 6.975.884       | 6.625.173.222  |
| • Salbutamol              | 5.616.475       | 3.921.276.050  |
| • Bromazepam              | 5.583.492       | 1.507.996.909  |
| • Acetilcisteína          | 5.430.719       | 3.809.765.756  |
| • Budesonida              | 4.873.585       | 15.639.914.138 |
| • Clorazepato             | 4.584.682       | 1.556.194.874  |
| • Insulina isofánica      | 4.507.584       | 12.932.916.306 |
| • Amlodipino              | 4.314.901       | 14.933.804.724 |
| • Captopril               | 4.045.978       | 10.258.988.931 |

# INDICE

## INFORMACIÓN TERAPÉUTICA DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD Volumen 25, núms. 1 al 6 (2001) páginas 1 a la 176

### A

- Amprenavir:** breve revisión, 25 (4): 111-112.
- Antidiabéticos orales:** actualización y revisión, 25 (2): 33-45.
- Antiinflamatorios:** \* Inhibidores selectivos COX-2: revisión, 25 (2): 46-52.
- Antipsicóticos nuevos:** revisión, 25 (1): 1-8.
- Antitrombótico: tratamiento,** nuevas perspectivas, 25 (4): 93-104.

### B

- Barnidipino:** breve revisión, 25 (6): 169-170.
- Brinzolamida:** breve revisión, 25 (1): 17-18.
- Bupropión:** breve revisión, 25 (2): 55-56.

### C

- Cáncer:** seguimiento en AP del paciente oncológico, 25 (6): 149-160.
- Capecitabina:** breve revisión, 25 (3): 83-84.
- Celecoxib:** breve revisión, 25 (1): 18-19.
- Cetrorelix:** breve revisión, 25 (2): 56-57.
- Consumo:** \* Interferon beta: uso en el Insalud, 25 (1): 9-16.

### D

- Daclizumab:** breve revisión, 25 (2): 57-58.
- Dalfopristina/ Quinupristina:** breve revisión, 25 (1): 21-23.
- Diabetes mellitus:** \* Actualización en antidiabéticos orales: revisión, 25 (2): 33-45.

### E

- Efectos adversos:** de los 20 principios activos mas consumidos en 2000, 25 (6): 161-168.
- Etanercept:** breve revisión, 25 (6): 170-172.
- Exemestano:** breve revisión, 25 (2): 58-59.

### F

- Farmacovigilancia:**
- \* medidas adoptadas (octubre 2000-julio 2001), 25 (3): 87-89.
  - \* notas informativas:
    - Inhibidores de la COX-2, 25 (5): 145.
    - Anticonceptivos orales 3ª generación, 25 (5): 145-147.
- Fólico:** recomendaciones para prevención defectos tubo neural, 25 (2): 66-67.
- Fotemustina:** breve revisión, 25 (1): 19-20.

### G

- Grupos terapéuticos:** de mayor consumo en el SNS durante 2.000, 25 (3): 78-81.

### H

- Hemina:** nota informativa, 25 (2): 64.
- Hepatitis C crónica:** tratamiento, 25 (3): 69-77.

### I

- Indicaciones:**
- \* nuevas autorizadas en 2000, 25 (1): 27-30.

- \* nuevas autorizadas en 1<sup>er</sup> semestre de 2001, 25 (4): 114-115.

**Indicadores de la prestación farmacéutica: año 2000**, 25 (2): 65.

**Infliximab**: riesgo empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, 25 (6): 173-174.

**Inhibidores selectivos COX-2:**

- \* revisión, 25 (2): 46-52.
- \* riesgos cardiovasculares: nota farmacovigilancia, 25 (5): 145.

**Insulina aspart**: nota informativa, 25 (2): 64.

**Interferon beta: uso en el Insalud**, 25 (1): 9-16.

## L

**Lamivudina**: nota informativa, 25 (2): 64.

## N

**Neisseria meningitidis**: nota informativa, 25 (2): 64.

## O

**Osteoporosis**: actualización en abordaje y tratamiento, 25 (5): 117-141.

**Oxaliplatino**: breve revisión, 25 (2): 59-60.

## P

**Peginterferon  $\alpha 2b$** : breve revisión, 25 (3): 84-86.

**Permetrina**: breve revisión, 25 (2): 60-61.

**Principios activos (monofármacos)**: de mayor consumo en el SNS durante 2.000, 25 (3): 82.

**Psiquiatría**: Nuevos antipsicóticos: revisión, 25 (1): 1-8.

**Psoriasis**: actualización de su tratamiento, 25 (4): 105-110.

## Q

**Quetiapina**: breve revisión, 25 (1): 20-21.

**Quinupristina/Dalfopristina**: breve revisión, 25 (1): 21-23.

## R

**Risedronato**: breve revisión, 25 (1): 23-24.

**Rosiglitazona**: breve revisión, 25 (4): 112-113.

## S

**Sevelámero**: breve revisión, 25 (2): 61-62.

**Sibutramina**: breve revisión, 25 (5): 143-144.

## T

**Trastuzumab**: breve revisión, 25 (1): 24-26.

## V

**Vacunas antigripales**: composición campaña 2001/2002, 25 (3): 90.

**Verteporfina**: breve revisión, 25 (5): 142-143.

## Z

**Zaleplon**: breve revisión, 25 (2): 62-63.

## TEMAS PUBLICADOS EN LAS SECCIONES I, II, III y IV DE LA REVISTA AÑO 2001

### SECCIÓN I

- **Nuevos antipsicóticos.** *Dres. Ortiz Lobo A, De la Mata I.* (Nº1).
- **Actualización en antidiabéticos orales.** *Dr. Fernández Fernández I.* (Nº2).
- **Problemas de la hepatitis crónica por virus C.** *Dres. Calleja Panero JL, Martínez Porras JL, Albillos Martínez A.* (Nº3).
- **Actualización y tratamiento de la psoriasis.** *Dres. Lázaro Ochaita P, Suarez Fernández R.* (Nº4).
- **Actualización en el abordaje y tratamiento de la osteoporosis en 2001.** *Dra. Orozco López P.* (Nº5).
- **Papel del médico de Atención Primaria en el seguimiento del paciente oncológico en tratamiento: efectos secundarios y tratamiento de soporte.** *Dres. Sacristan Rodea A, Alvarez Sanchez B, de Dios del Valle R.* (Nº6).

### SECCIÓN II

- **Uso terapéutico del interferon beta en el Insalud.** (Nº1).
- **Revisión de los antiinflamatorios inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.** *Dres. Salido M, Abásolo L, Bañares.* (Nº2).
- **Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el SNS durante 2000.** (Nº3).
- **Nuevas perspectivas en el tratamiento antitrombótico.** *Dra. Bañas Llanos MH.* (Nº4).
- **Los efectos adversos mas frecuentes de lo 20 principios activos mas consumidos en el SNS durante 2000.** *Dr. Baos Vicente V.* (Nº6).

### SECCIÓN III

#### *Nuevos principios activos*

- |  |  |
|--|--|
| – <b>Amprenavir:</b> Agenerase. <sup>®</sup> (Nº4).  | – <b>Exemestano:</b> Aromasil. <sup>®</sup> (Nº2).   |
| – <b>Barnidipino:</b> Libradin 10 <sup>®</sup> , Libradin 20 <sup>®</sup> , Vasexten 10 <sup>®</sup> , Vasexten 20 <sup>®</sup> . (Nº6). | – <b>Fotemustina:</b> Mustoforan. <sup>®</sup> (Nº1).  |
| – <b>Brinzolamida:</b> Azopt. <sup>®</sup> (Nº1).  | – <b>Hemina:</b> Normosang. <sup>®</sup> (Nº2).  |
| – <b>Bupropion:</b> Quonem. <sup>®</sup> , Zyntabac. <sup>®</sup> (Nº2).   | – <b>Insulina aspart:</b> Novo-rapid novolet. <sup>®</sup> , Novo-rapid penfill. <sup>®</sup> (Nº2). |
| – <b>Capecitabina:</b> Xeloda. <sup>®</sup> (Nº3).   | – <b>Lamivudina:</b> Zeffix. <sup>®</sup> (Nº2).   |
| – <b>Celecoxib:</b> Celebrex. <sup>®</sup> (Nº1).  | – <b>Neisseria meningitidis:</b> Meningitec. <sup>®</sup> (Nº1).                                     |
| – <b>Cetrorelix:</b> Cetotride. <sup>®</sup> (Nº2).  | – <b>Oxaliplatino:</b> Eloxatin. <sup>®</sup> (Nº2).   |
| – <b>Daclizumab:</b> Zenepax. <sup>®</sup> (Nº2).  | – <b>Peg-Interferon2b:</b> Pegintron. <sup>®</sup> (Nº3).  |
| – <b>Dalfopristina/ Quinupristina:</b> Synercid. <sup>®</sup> (Nº1).   | – <b>Permetrina:</b> Sarcop. <sup>®</sup> (Nº2).   |
| – <b>Etanercept:</b> Enbrel. <sup>®</sup> (Nº6).   | – <b>Quetiapina:</b> Seroquel. <sup>®</sup> (Nº1).   |
|  | – <b>Quinupristina/Dalfopristina:</b> Synercid. <sup>®</sup> (Nº1).                                  |

- **Risedronato:** Actonel<sup>®</sup>. (Nº1).
- **Rosiglitazona:** Avandia<sup>®</sup>. (Nº4).
- **Sevelámero:** Renagel<sup>®</sup>. (Nº2).
- **Sibutramina:** Reductil<sup>®</sup>. (Nº5).
- **Trastuzumab:** Herceptin<sup>®</sup>. (Nº1).
- **Verteporfina:** Visudyne<sup>®</sup>. (Nº5).
- **Zaleplon:** Sonata<sup>®</sup>. (Nº2).

#### SECCIÓN IV

##### *Informaciones de interés*

- **Nuevas indicaciones autorizadas durante 2000.** (Nº1).
- **Indicadores de la prestación farmacéutica del S.N.S. a través de receta. Año 2000.** (Nº2).
- **Recomendaciones de ácido fólico para la prevención de defectos del tubo neural.** (Nº2).
- **Medidas adoptadas en materia de Farmacovigilancia: cuadro resumen .** (Nº3).
- **Vacunas antigripales (Campaña 2001/2002).** (Nº3).
- **Nuevas indicaciones durante el primer semestre de 2001.** (Nº4).
- **Notas informativas sobre farmacovigilancia: Inhibidores selectivos de la COX-2 y Anticonceptivos orales de 3ª generación.** (Nº5).
- **Farmacovigilancia: Infliximab e insuficiencia cardíaca congestiva.** (Nº6).

El uso masivo del AAS en la prevención cardiovascular aumenta el riesgo de complicaciones digestivas como principal efecto adverso. Debemos asumir esa posibilidad y evaluar correctamente a los pacientes que son expuestos a esta terapia.

La intoxicación aguda por salicilatos tiene un potencial patológico considerable, pero, afortunadamente, la no disponibilidad de envases en solución bebible para su uso pediátrico limita la posibilidad de ingesta al grupo de mayor riesgo.

#### • OMEPRAZOL <sup>7,8</sup>

El incremento en el uso de Omeprazol ha sido espectacular en los últimos años hasta llegar a un destacado tercer puesto en el número de envases prescritos. El motivo de este ascenso no parece ser el incremento de casos de úlcera gastroduodenal (en franca regresión con la terapia erradicadora de *H. pylori*), sino su masiva utilización concomitante con los AINEs para disminuir el riesgo de gastropatía y el empleo a largo plazo en el reflujo gastroesofágico (RGE). Ambas circunstancias deben estar detrás del empleo masivo de este potente inhibidor de la bomba de protones.

Los estudios de farmacovigilancia han identificado como los efectos adversos más frecuentes de este principio activo: cefalea, rash cutáneo y diarrea.

En general, es un medicamento bien tolerado, notificándose un efecto adverso en 1/12.200 tratamientos de 4 semanas. En varios países, hubo notificaciones aisladas de casos de confusión, hepatotoxicidad y leucopenia. Asimismo se ha debatido la posibilidad del posible efecto inductor de tumores carcinoides secundarios a la elevación de la gastrina sérica en la terapia prolongada. Dicha elevación es transitoria, estabilizándose posteriormente. En estudios a 12 años de seguimiento no se ha observado un incremento de tumores. La asociación con amoxicilina y claritromicina no ha provocado la aparición de nuevos efectos adversos.

#### • DICLOFENACO E IBUPROFENO <sup>9-11</sup>

El amplio uso de los AINEs para el alivio de los problemas artrósicos e inflamatorios articulares corresponde al envejecimiento poblacional y a la alta prevalencia de estos problemas. Aunque en este apartado reseñamos los más utilizados (diclofenaco e ibuprofeno), hablaremos de forma global de este grupo terapéutico, dado que tanto los efectos beneficiosos como los adversos son consecuencia de un efecto del grupo.

Todos los AINEs se relacionan con efectos adversos gastrointestinales, considerándose que hasta el 50% de los pacientes experimentan náusea o dispepsia. Úlceras endoscópicamente detectables se han documentado en el 40% de los pacientes que toman AINEs habitualmente, sin embargo, más del 85% de las mismas no tendrán manifestaciones clínicas. Lamentablemente, la presencia de síntomas dispépsicos se correlacionan de forma insatisfactoria con las complicaciones severas (hemorragia digestiva, perforación y muerte). El riesgo individual de desarrollar complicaciones graves es bajo, pero dado su extenso uso, constituye un grave problema médico y social.

En nuestro país se estima que el 20% de las personas mayores de 65 años toman habitualmente AINEs, incrementando el riesgo de aparición de efectos adversos e interacciones con otras medicaciones de uso crónico.

Con el objeto de perfilar qué pacientes presentan un riesgo elevado de desarrollar complicaciones graves por el uso de AINEs y recomendar una gastroprotección (uso concomitante de misoprostol 200µg/6-8h u omeprazol 20mg/12h), se han identificado una serie de factores de riesgo que deberían ser tenidos en cuenta a la hora de decidir el uso o no de AINEs como son:

- Historia previa de enfermedad ulcerosa.
- Historia previa de hemorragia digestiva.
- Edad superior a 60 años.
- Dosis superiores a las recomendadas.
- Utilización conjunta de dos AINEs, incluida las dosis bajas de AAS.
- Utilización conjunta de corticoesteroides y anticoagulantes.
- Enfermedad concomitante grave.

La reciente aparición en el mercado de los inhibidores selectivos de la COX2 (celecoxib y rofecoxib), intentan perfilar un AINE que no incremente el riesgo de gastropatía y evite la necesidad del uso conjunto de gastroprotectores. Los estudios realizados con estos fármacos son todavía insuficientes para evaluar comparativamente su seguridad a largo plazo y consolidarse como una alternativa clara a los AINEs clásicos junto a la gastroprotección, en los pacientes de alto riesgo.

No hay que descuidar otros posibles efectos adversos de los AINEs, como:

1.- *Alteraciones renales graves* en pacientes con enfermedades tales como: cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica, tratamiento con diuréticos. La

nefritis intersticial aguda es una enfermedad que puede producirse en cualquier momento del tratamiento con AINEs.

2.- *Reacciones de hipersensibilidad*: raramente angioedema y anafilaxia y otras más frecuentes como rinitis, vasodilatación facial o asma (que pueden ocurrir en el 1-2% de los pacientes tratados con estos fármacos).

3.- *Alteraciones hematológicas* (muy raras).

4.- *Hepatotoxicidad*: raras y afortunadamente de consecuencias de carácter leve.

• **AMOXICILINA**<sup>12,13</sup>

La amoxicilina, sola o asociada a clavulánico, constituye el antibiótico más utilizado en nuestro país. Los riesgos asociados a este antibiótico son de carácter leve y transitorio: náuseas, vómitos, diarrea y candidiasis oral. La asociación con clavulánico aumenta la incidencia de estos problemas.

El efecto adverso potencialmente más grave, es la *hipersensibilidad* en sus diversas formas (inmediata, intermedia o tardía), que ocurre en aproximadamente un 1% de los tratamientos. La anafilaxia puede aparecer en un 0.015-0.04% de todos los tratados. Aunque esta cifra sea escasa, su trascendencia clínica obliga a interrogar siempre sobre la existencia de algún tipo de reacción previa, a todo paciente al que se prescribe un derivado de la penicilina.

Hoy en día, el principal problema asociado al empleo de este fármaco es la *inducción de resistencia bacteriana* a los antimicrobianos disponibles. Lamentablemente, España es un país con una alta incidencia de este problema. ¿Está justificado el empleo clínico del número de envases que hace situarse a la amoxicilina en el quinto medicamento más utilizado, sin contar los envases que se hayan comprado sin receta médica?. No hay una respuesta sencilla a este problema. El diagnóstico empírico de las infecciones comunitarias y la necesidad de tomar una decisión terapéutica sin apoyo microbiológico y su correspondiente antibiograma, hace que las, a menudo, críticas sobre un empleo irresponsable de los antibióticos, y de forma más habitual de la amoxicilina, constituyan comentarios descalificadores y no soluciones a un difícil problema.

Hacer una valoración clínica cuidadosa de la patología infecciosa, de su localización e impacto clínico, deben llevar a una decisión terapéutica adecuada, según la edad del individuo y sus características, y de esta forma podremos ajustar la necesidad o no de un antibiótico, y si se decide usar, garantizarnos que se administra a las dosis adecuadas, durante el tiempo

necesario, para alcanzar el beneficio terapéutico suficiente, disminuyendo la posibilidad de desarrollar resistencias bacterianas.

• **METAMIZOL**<sup>1,13</sup>

El amplio uso de este medicamento en España, contrasta con la no comercialización en países como Estados Unidos de América y el Reino Unido. La razón esgrimida siempre ha sido el riesgo de desarrollar efectos adversos potencialmente graves. Se ha recomendado como un analgésico de segunda opción, aunque en nuestro país es generosamente recomendado como primera línea analgésica, tanto dentro como fuera del hospital.

El riesgo más grave, y afortunadamente más raro, es la *agranulocitosis*. El riesgo medio de desarrollar agranulocitosis tras una semana de tratamiento se ha estimado que es de 1.1 casos por cada millón de personas que consumen el medicamento. Las reacciones alérgicas cutáneas son más frecuentes: 4 a 11 casos por cada 1000 pacientes, pudiendo ser algunas severas. Su uso, también se correlaciona con una mayor frecuencia de otras reacciones alérgicas como broncoespasmo. El riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica (estado de shock grave que amenaza la vida) tras una inyección de metamizol es de 1 cada 5000 administraciones, sobre todo si la inyección se hace de forma intravenosa rápida. Su tolerancia gástrica es excelente y no se asocia a un riesgo aumentado de hemorragia digestiva.

• **LORAZEPAM, ALPRAZOLAM, BROMAZEPAM**

**Y CLORAZEPATO (BENZODIAZEPINAS)**<sup>1,14</sup>

La elevada prevalencia de los trastornos de ansiedad en la población general –11%– y el rápido alivio de los síntomas que las benzodiazepinas (BZD) producen, hacen de este grupo terapéutico uno de los más consumidos en nuestro país. Se considera que alrededor del 2.5% de la población consume habitualmente estos medicamentos, siendo el doble las mujeres que los hombres, situándose la edad de mayor consumo entre los 50 y 65 años.

Los efectos adversos pueden aparecer con pocas semanas de uso y agravarse por el consumo prolongado: sedación e incoordinación, deterioro de la memoria y amnesia de corto plazo, reacciones paradójicas de excitación y agresividad, junto al desarrollo de un cuadro de dependencia física, pueden ser problemas de una gran trascendencia.

La supresión brusca de estos medicamentos tiene una gran importancia en los fármacos de uso prolongado, apareciendo un cuadro, potencialmente severo de ansiedad, irritabilidad y posibles convulsiones y delirio. Este

problema es mayor con lorazepam, bromazepam y alprazolam que con clorazepato. La forma retardada de alprazolam puede ayudar a soslayar este problema.

Determinar la necesidad o no de usar BZD –en muchos trastornos el empleo de antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la recaptación de la serotonina estará más indicado que las BZD–; así como limitar su empleo en el tiempo y a las dosis necesarias, evitando el potencial abuso de su consumo, serán pautas que ayuden a minimizar el impacto negativo de estos medicamentos.

- **RANITIDINA** <sup>1,13</sup>

Es uno de los medicamentos más utilizados en el mundo. Su empleo, es en la actualidad menor, dado que sus principales indicaciones clínicas han sido superadas en eficacia por el omeprazol (reflujo gastroesofágico y terapia erradicadora de *H.pylori* en triple terapia). A pesar de ello, es todavía muy utilizado para el alivio de síntomas menores digestivos, o por desconocimiento, en la profilaxis de la gastropatía por AINEs.

Es un fármaco muy bien tolerado. Sus principales efectos adversos descritos son: confusión, alteraciones del comportamiento, cefalea y bloqueo aurículo-ventricular. Estos efectos adversos son más llamativos en las personas de edad avanzada.

- **ENALAPRIL Y CAPTOPRIL** <sup>1,13</sup>

La introducción de los IECAs (inhibidores del enzima conversor de angiotensina) en la terapéutica de los años 80 supuso un gran avance en el tratamiento de la patología cardiovascular. Hoy son un pilar básico en el tratamiento de la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca y la nefropatía diabética. Sus efectos adversos son bien conocidos por su amplio uso, siendo los más comunes asociados a su acción farmacológica como inhibidores de la enzima convertasa de la angiotensina y de la kinasa II.

Los mejor conocidos son: tos 5-20% de los tratados, (más frecuente en mujeres), hiperpotasemia, angioedema, disgeusia e hipotensión en las primeras dosis. El captopril tiene un mayor riesgo de desarrollar rash cutáneo por la presencia de un radical sulfhidrilo.

El conocimiento de estos efectos adversos ayudará a un correcto uso de este grupo de medicamentos.

- **ALMAGATO** <sup>1,13</sup>

Popular antiácido desarrollado en España que combina el hidróxido de aluminio y el hidróxido de magnesio. Su acción compensadora de la astringencia del primero y el efecto laxante del segundo hace que

sea un medicamento bien tolerado en el uso esporádico. No se debe combinar con otros fármacos, dado que pueden verse alterados en su biodisponibilidad.

Un uso continuado de este medicamento indica un deficiente diagnóstico y abordaje terapéutico de los síntomas de hiperacidez de los pacientes. A altas dosis o en tratamientos prolongados puede aparecer el síndrome de depleción de fosfatos (anorexia, malestar, debilidad muscular); en tratamientos prolongados también puede provocar la aparición de cálculos urinarios de oxalato cálcico, osteomalacia y osteoporosis.

Si el uso es habitual para aliviar síntomas dispépticos o de reflujo, debe reorientarse el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes.

- **SALBUTAMOL** <sup>1,13</sup>

Durante muchos años, y todavía hoy en la práctica de muchos médicos y pacientes, el salbutamol inhalado ha sido la primera línea de tratamiento en el asma bronquial y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Hoy en día, las recomendaciones de manejo de estas enfermedades colocan su uso como complementario y en las reagudizaciones, para conseguir un alivio rápido del broncoespasmo asociado. Pero el pilar básico del tratamiento de estas enfermedades es el empleo de corticosteroides inhalados y bromuro de ipratropio, respectivamente, en primer lugar, combinando posteriormente otras terapias, incluidos los betamiméticos de acción prolongada, en muchos casos, preferibles al salbutamol de acción corta.

Sus efectos adversos más destacables son: taquicardia, excitabilidad, temblor y elevación transitoria de la glucosa plasmática. Son efectos asociados a su acción farmacológica y dosis dependientes. Su uso indiscriminado y desordenado, y por lo tanto, a dosis elevadas, hace muy frecuente la aparición de estos síntomas.

- **N-ACETILCISTEÍNA** <sup>15</sup>

La popularidad de este medicamento mucolítico ha ido acompañada históricamente de importantes dudas acerca de su eficacia. Una reciente revisión sistemática de este grupo de fármacos, donde la N-acetilcisteína aparece en varios trabajos, ha ayudado a aportar información al respecto. En dicha revisión se concluye que:

- los mucolíticos disminuyen un 29% el riesgo de exacerbaciones en pacientes con bronquitis crónica y EPOC, precisando un NNT de 6 pacientes en 2.7 años para evitar una exacerbación.

- los días de enfermedad se reducían en las personas que utilizaban estos medicamentos en diversas dosis y pautas diarias.
- la función pulmonar y los efectos adversos no se veían modificados por el uso de mucolíticos.
- los efectos adversos eran de carácter leve y transitorio, habiéndose descrito: estomatitis, náusea, vómitos, rinorrea, somnolencia, dolor torácico y agravamiento del broncoespasmo (sobre todo la forma inhalada).

Su uso como antídoto de la intoxicación por paracetamol puede inducir náusea, vómitos y otros síntomas gastrointestinales.

- **BUDESONIDA**<sup>16-19</sup>

El extenso uso de la budesonida y de otros esteroides inhalados en el asma bronquial de niños y adultos provoca un gran interés en evaluar la aparición de efectos adversos a corto, medio y largo plazo. Comparativamente con los esteroides orales, su poder de supresión adrenal es muy inferior, y en consecuencia, su capacidad de provocar efectos adversos inherentes a esta inhibición, es mucho menor.

- *Efectos locales:*
  - Candidiasis oral. Mayor en los adultos que en los niños. Se minimiza con el empleo de sistemas de aplicación no presurizados.
  - Disfonía. De forma similar los sistemas no presurizados disminuyen este problema.
- *Efectos sistémicos:*
  - Supresión adrenal dosis dependiente. Se considera que dosis superiores a 1,6mg/d de budesonida puede producir este efecto. Se recomienda utilizar la menor dosis eficaz.
  - Efectos sobre la velocidad del crecimiento en niños. Existen estudios que evalúan este problema con resultados diferentes, probablemente por la dificultad metodológica y la no-correlación clara con la estatura final del adulto. Se observa una disminución de la velocidad de crecimiento en el primer año, que luego no persiste, siendo un efecto dosis dependiente. Los pocos estudios existentes respecto a la altura final del adulto no observan una correlación entre este hecho y la estatura final.
  - A dosis altas y de forma prolongada se ha observado un aumento de la incidencia de catarata subcapsular posterior y glaucoma.
  - La atrofia cutánea puede aparecer a dosis altas.

En todos los efectos adversos se advierte una gran susceptibilidad interindividual, lo que hace más difícil hacer un pronóstico sobre la posibilidad o no de desarrollar estos efectos adversos. El beneficio clínico de la terapia mantenida de esteroides inhalados para el asma bronquial está bien establecido y supone una gran ventaja respecto a la realización de un tratamiento incompleto.

- **INSULINA**<sup>1,13,20</sup>

La insulina administrada subcutáneamente constituye un fármaco imprescindible en la Diabetes tipo 1 y complementario, y en ocasiones tratamiento básico en la tipo 2. Los efectos adversos ocasionados por su uso más habitual son:

- *Hipoglucemia.*– dependerá de multitud de factores, como son: tipo de insulina, adecuación de la comida a la dosis administrada, enfermedades intercurrentes, comprensión de los pacientes de las instrucciones de auto cuidado y modificación de la dosis, etc.
- *Ganancia de peso.*– asociada a la administración de dosis múltiples de insulina.
- *Cuadros de hipersensibilidad.*– hoy con la utilización de insulinas desarrolladas por ingeniería genética es algo muy excepcional.
- *Lipodistrofia, hipoatrofia o lipohipertrofia* como efecto de la inyección crónica.– son menos frecuentes desde el desarrollo de insulinas humanas.
- *Resistencia a la insulina* por desarrollo de anticuerpos.– cuando las necesidades diarias superan las 200 unidades al día.

Conocer las características farmacológicas de las distintas insulinas ayudará a minimizar la posibilidad de efectos adversos, fundamentalmente la hipoglucemia asociada a dosis inadecuadas.

- **AMLODIPINO**<sup>21, 22</sup>

Los calcioantagonistas tipo dihidropiridinas comparten similares efectos adversos. Los mejor conocidos y descritos son:

- Edemas en piernas
- Inestabilidad
- Flush facial
- Cefalea
- Hipotensión postural
- Estreñimiento

Comparativamente, el amlodipino presenta una mejor tolerancia que el nifedipino administrado dos veces al día.

En los últimos años, las dihidropiridinas se han visto cuestionadas por la publicación de diversos trabajos que relacionaban su uso en las formas simples de nifedipino con un incremento de la mortalidad cardiovascular por infarto de miocardio. Estos estudios no se han reproducido con otras dihidropiridinas como el amlodipino. Otro dato diferencial de este medicamento es la publicación de un estudio donde no se incrementa la morbimortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca severa que utilizan IECA y además amlodipino.

Por último destacar que por razones de espacio editorial, sólo hemos repasado los 20 primeros medicamentos más utilizados, en envases consumidos, en nuestro país a cargo del Sistema Nacional de Salud (Tabla II). Un mayor conocimiento respecto a su seguridad y eficacia clínica ayudará a un mejor uso. Sin embargo, cualquier médico de familia o internista utilizará habitualmente, al menos 50 fármacos de forma habitual. Conocer con detenimiento sus características, limitaciones y efectos adversos más destacados, ayudará a una correcta terapéutica de nuestros pacientes.

TABLA III

**CUADRO RESUMEN DE LOS EFECTOS ADVERSOS MÁS DESTACADOS DE LOS 20 PRINCIPIOS ACTIVOS MONOFÁRMACOS MÁS PRESCRITOS (EN ENVASES) EN EL SNS DURANTE 2000**

| PRINCIPIO ACTIVO   | EFFECTOS ADVERSOS  |
|--|--|
| <b>Paracetamol</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Aceptable seguridad a las dosis recomendadas.</li> <li>— Riesgo de hepatotoxicidad aguda por sobredosis &gt; 140 mg/Kg.</li> <li>— Vigilar el uso crónico excesivo.</li> </ul>  |
| <b>Ácido acetilsalicílico</b>                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>— El uso a dosis bajas (75-300 mg) también incrementa el riesgo de hemorragia digestiva.</li> <li>— El riesgo es más alto en el uso conjunto con otros AINEs.</li> </ul>  |
| <b>Omeprazol</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Cefalea, rash cutáneo y diarrea son los efectos más frecuentes.</li> <li>— No se ha relacionado el uso crónico con aumento de tumores.</li> <li>— La asociación con amoxicilina y claritromicina no aumenta la incidencia de efectos adversos.</li> </ul> |
| <b>Diclofenaco<br/>Ibuprofeno</b>                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Problemas gastrointestinales frecuentes, más graves en los grupos de riesgo.</li> <li>— Alteraciones renales en enfermedades crónicas.</li> </ul>   |
| <b>Amoxicilina</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Náuseas, vómitos, diarrea, en mayor número en la asociación con clavulánico.</li> <li>— Hipersensibilidad en el 1% de los tratados.</li> <li>— Desarrollo de resistencias bacterianas.</li> </ul>   |
| <b>Metamizol</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Hipersensibilidad a las pirazonas.</li> <li>— Agranulocitosis.</li> </ul>   |
| <b>Lorazepam<br/>Alprazolam<br/>Bromazepam<br/>Clorazepato</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Sedación, incoordinación, trastornos de la memoria, reacciones paradójicas.</li> <li>— Potencial de abuso.</li> <li>— Síndrome de abstinencia tras su retirada.</li> </ul>  |
| <b>Ranitidina</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Bien tolerado.</li> <li>— Confusión, cefalea, alteraciones del comportamiento y bloqueo AV.</li> </ul>  |
| <b>Enalapril<br/>Captopril</b>                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Tos, hiperpotasemia, angioedema, disgeusia.</li> </ul>  |
| <b>Almagato</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Bien tolerado en el uso esporádico.</li> </ul>  |
| <b>Salbutamol</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Taquicardia, excitabilidad y temblor.</li> </ul>  |
| <b>N-acetilcisteína</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Leves y transitorios: náuseas, vómitos, agravamiento del broncoespasmo.</li> </ul>  |
| <b>Budesonida</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Locales: Candidiasis oral y disfonía.</li> <li>— Sistémicos: Disminución de la velocidad de crecimiento dosis dependientes, cataratas subcapsulares, atrofia cutánea.</li> </ul>  |
| <b>Insulina isofánica</b>                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Hipoglucemia, ganancia de peso.</li> </ul>  |
| <b>Amlodipino</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Edemas piernas.</li> <li>— Inestabilidad.</li> <li>— Cefalea.</li> <li>— Hipotensión postural.</li> <li>— Flush facial.</li> </ul>  |

**BIBLIOGRAFÍA**

1. MNG Dukes. *Meyler's side effects of drugs*. 12<sup>th</sup> Ed. 1992. Elsevier Science Publications BV.
2. Cranswick N, Coghlan D. Paracetamol efficacy and safety in children: the first 40 years. *Am J Ther* 2000; 7(2): 135-141.
3. Hawton K, Townsend E, Deeks J et al. Effects of legislation restricting pack sizes of paracetamol and salicylate on self poisoning in the United Kingdom: before and after study. *BMJ* 2001; 322: 1-7.
4. De Abajo FJ, García Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. *BMC Clin Pharmacol* 2000; 11:18.
5. Sanmuganathan PS et al. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related a coronary risk derived from meta-analysis of randomized trials. *Heart* 2001; 85: 265-271.
6. Tramer MR. Aspirin, like other drugs, is a poison. *BMJ* 2000; 321: 1170-1171.
7. Castot A, Bidault I, Dahan R, Efthymiou ML. Evaluation of unexpected and toxic effects of omeprazole (Mopral) reported to the regional centers of pharmacovigilance during the first 22 postmarketing months. *Therapie* 1993; 48(5): 469-474.
8. Hlinkenberg E., Carlsson R., Falso O, Londell L. Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety. *Ann Intern Med* 1994; 121: 161-167.
9. Wolfe M et al. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-1899.
10. Rostom A et al. *Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers* (Cochrane Review). In: The Cochrane Library Issue 4, 2000. Oxford: Update Software.
11. Prieto Yerro C, Vargas Castrillón E. Problemas de uso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en pacientes con patología crónica asociada. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2000; 4: 85-92.
12. Daza Pérez RM. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1998; 3: 57-67.
13. Baos Vicente V. *Guía de uso de los medicamentos en Atención Primaria*. Ministerio de Sanidad y Consumo – Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. 1996.
14. Oliveros Calvo S, Hernández Herrero C, Baca Balamero E. Uso racional de las benzodiazepinas. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1997; 5: 113-126.
15. Poole PJ., Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001; 322: 1-6.
16. Danés I, Agustí A. Glucocorticoides inhalados y efectos sobre el crecimiento de los niños. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 517-518.
17. Szeffler S, Weiss S, Tonascia J, et al. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma management Program Research Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1054-1063.
18. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997; 337: 8-14.
19. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 941-955.
20. Alfaro J, Simal A, Botella F. Tratamiento de la Diabetes Mellitus. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2000; 24: 33-43.
21. Dougall HT, McLay J. A comparative review of the adverse effects of calcium antagonists. *Drug Safety* 1996; 15(2): 91-106.
22. Packer M et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure (PRAISE). *N Engl J Med* 1996; 335: 1107-1114.