

Efectos colaterales de los medicamentos más frecuentemente usados en diarrea e infecciones respiratorias agudas

MIGUEL ANGEL MONTOYA CABRERA*

"El mejor médico es el que sabe la inutilidad de la mayor parte de los medicamentos"

*Benjamin Franklin
(1706-1790)*

Introducción

Desde la Medicina Hipocrática una regla cardinal es que el médico no debe prescribir medicamentos que sean más peligrosos que la enfermedad que pretenden curar. Evidente que esta regla es constantemente violada y el uso injustificado y abuso en el consumo de medicamentos, es una característica de la práctica médica contemporánea.

El médico frecuentemente sabe muy poco acerca de los medicamentos que prescribe, y también frecuentemente todo lo que sabe es precisamente lo que las compañías farmacéuticas desean que el sepa.¹ Así, el uso irracional de los medicamentos implica no sólo un dispendio millonario, sino lo que es más grave y citando a Silverman y Lee:² envía a muchos pacientes a los hospitales y muchos de ellos a los cementerios. Parte de la terapéutica irracional es la polifarmacia, entendida ésta como la prescripción simultánea de varios medicamentos o de formas farmacéuticas que contienen mezclados varios principios activos; en ambos casos la interacción farmacológica y la potenciación de efectos puede causar un daño mayor que los efectos de cada medicamento por separado.

El uso inadecuado de medicamentos así como la polifarmacia se dan de manera destacada en el tratamiento sintomático de dos de los padecimientos más comunes de la infancia: la diarrea y las infecciones agudas del tracto respiratorio superior. Ambas enfermedades constituyen causa frecuente de solicitud de atención médica en los consultorios médicos y en las unidades de primer nivel de atención médica. Por su origen viral en la mayor parte de los casos, la tendencia que muestran es hacia la curación espontánea, con o sin la ad-

ministración de medicamentos. No obstante lo anterior, la realidad es otra y la regla general es que desde el principio de su evolución los pacientes son sometidos a la acción de múltiples medicamentos sintomáticos. En un estudio de Muñoz y col.,³ llevado a cabo en dos unidades médicas de atención primaria, se puso de manifiesto el abuso de medicamentos sintomáticos y antibióticos en el tratamiento de la diarrea de corta evolución. Se observó además que el médico utilizaba poco o en forma inadecuada el recurso terapéutico de la hidratación oral, considerado hoy en día como el tratamiento racional y científico de la diarrea aguda.^{4,5} Algo similar ocurre con las infecciones agudas del tracto respiratorio superior donde una práctica común es administrar antibióticos para tratar padecimientos virales, combinados casi invariablemente con sintomáticos de efectividad más que dudosa y si en cambio con efectos colaterales indeseables, aún cuando se administran a las dosis recomendadas, o tóxicos cuando éstas se exceden.

Para ambos padecimientos el médico cuenta con un amplio "arsenal terapéutico", que incluye casi doscientos medicamentos en aproximadamente trescientas formas farmacéuticas (Cuadros I y II). El médico puede prescribir estos mono y polifármacos sin ninguna restricción y por su venta libre o por sugerencia de los boticarios, el público en general tiene acceso a ellos.

En este trabajo se describen los efectos colaterales indeseables y tóxicos de aquellos medicamentos que con mayor frecuencia se administran para tratar sintomáticamente los padecimientos mencionados. No se incluyen los antibióticos dada la extensión del tema, pero se destaca el peligro que implica su uso inadecuado, ya que pueden ocasionar resistencias bacterianas que prolongan o agravan el padecimiento: amén de efectos indeseables como reacciones alérgicas, fotosensibilidad o infecciones micóticas agregadas.

* Académico numerario

Cuadro 1. MEDICAMENTOS COMÚNMENTE EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA DIARREA.

Principio activo	Combinaciones frecuentes	Ejemplos (marcas registradas)	No. productos / No. formas farmacéuticas
Caolín-pectina	Cloranfenicol, furazolidona, neomicina	Kaopectate, Furoxona, Optazol	38/ 38
Loperamida	---	Imodium, Acanol	3/ 7
Difenoxilato	---	Lomotil	2/ 4
Lidamidina	---	Idealid	1/ 1
Nifuroxazida	---	Eskapar	3/ 6
Subsalicilato de bismuto	---	Pepto-Bismol	1/ 2
Cloquimol	Caolín, dimeticona, homatropina	Diodoquin, Farneban	20/ 25
Metronidazol	Cloquimol, dimeticona, hioscina	Flagyl, Flagenase	24/ 43
		Total	92/126

Medicamentos antidiarreicos

Caolín y Pectina

Son los antidiarreicos más populares y de mayor consumo. En el citado estudio de Muñoz y col.,³ correspondió a 75% de los medicamentos prescritos. El caolín es un silicato hidratado de aluminio de origen natural, la pectina es un polisacárido que contiene ácido poligalactúrico, arabinósido y galactosa y se obtiene artificialmente a partir de las cáscaras de la manzana y de algunos cítricos. Las mezclas comerciales por lo general contienen 20 g de caolín por 4.5 g de pectina por cada 100 mL de la suspensión. Los dos fármacos actúan como adsorbentes intestinales, sin que se haya demostrado ningún otro mecanismo antidiarreico ni tampoco efectividad terapéutica.⁶

Su misma propiedad absorbente les confiere sus efectos indeseables ya que interfiere en la adsorción de agua, electrolitos y algunos medicamentos como antibióticos y digoxina, pudiendo afectar significativamente su biodisponibilidad. Otras manifestaciones secundarias descritas son náusea, vómitos y erupciones cutáneas.

Por las manifestaciones adversas anotadas y su limitada acción terapéutica, la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud, acordó que a partir del mes de junio de 1991, la mezcla de caolín y pectina se excluía del Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud.⁷ Desafortunadamente continúan disponibles en las farmacias las casi cuatro decenas de medicamentos que los contienen.

Loperamida y Difenoxilato

Los dos fármacos son opiáceos narcóticos pertenecientes al mismo grupo que la meperidina (Demerol®) y estructuralmente relacionados con el haloperidol. Los dos son agonistas puros de los receptores opiáceos μ y probablemente δ , a nivel de la corteza cerebral. En la pared gastrointestinal actúan con los mecanismos colinérgicos y no colinérgicos del reflejo peristáltico. La loperamida es tres veces más potente que el difenoxilato y cincuenta veces más que la codeína en la inducción de constipación. Por este mecanismo originan una falsa mejoría de la diarrea, pero al no actuar sobre la secreción intestinal propician que se acumule y secuestre líquido en el lumen y se desarrollen gérmenes invasores, lo que tiende a prolongar y agravar la diarrea. Sus efectos tóxicos propiamente dichos son por lo general más severos en los niños menores de dos años, presumiblemente por su paso a través de la barrera hematoencefálica y su acumulación en el sistema nervioso central. Clínicamente la intoxicación aguda se caracteriza por la triada de coma, depresión respiratoria y miosis. En algunos pacientes ocurre edema pulmonar agudo no cardiogénico, posiblemente debido a hipoxia que induce vasoconstricción, aumento de la presión capilar y fuga de líquido rico en proteínas hacia el intersticio y el alvéolo.^{8,9}

Desde el año de 1980, el Hospital de Pediatría informó de diez casos de intoxicaciones agudas causadas por loperamida.¹⁰ Desde entonces se llamó la atención acerca de la peligrosidad de este tipo de antidiarreicos y de la necesidad de proscribir su uso en los niños. No fue sino hasta 1991, que las autoridades sanitarias revocaron el registro de estos dos fármacos como antidiarreicos pediátricos.

Cuadro II. MEDICAMENTOS COMUNMENTE EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LAS INFECCIONES AGUDAS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES.

Principio activo	Combinaciones frecuentes	Ejemplos (marcas registradas)	No. productos / No. formas farmacéuticas
Seudofedrina/ Efedrina	Tripolidina, dextrometorfán difenhidramina, teofilina fenobarbital	Sudafed, Actifed, Histiacil	12/ 21
Fenilpropanolamina	Amantidina, fenacetina, acetaminofén, bromoferinamina	Dimacol, Dimetapp, Rinofren	6/ 14
Carbinoxamina	Pirilamina, pseudofedrina	Prindex	2/ 4
Clorferinamina	Tetraciclina, guayacol, ampicilina, dipirona, cafeína	Afrinex, Bremagan	28/ 36
Mucolíticos (ambroxol, bromhexina)	Amoxicilina, ambuflina ampicilina	Loviscol, Bisolpent, Mucosolvan	16/ 46
Dextrometorfán Codeína	Seudofedrina, tripolidina guayacol, difenhidramina	Benadrex, Romilar, Robitussin	26/ 32
Nafazolina, Oximetazolina, Fenilefrina (uso tópico)	Fluocinolona, hidrocortisona, polimixina, neomicina	Afrin, Iliadin, Gotinal Synalar nasal	9/ 10
		Total	101/163

Diyodohidroxiquinoleína (Clioquinol)

Pertenece al grupo de las 8-hidroxiquinoleínas halogenadas, fármacos con propiedades antiamibianas intestinales. Su mecanismo de acción se desconoce. Durante mucho tiempo alcanzó popularidad como antidiarreico general especialmente recomendado en la "diarrea del viajero", hecho que nunca se comprobó científicamente. Por su contenido en yodo puede dar manifestaciones indeseables propias de este elemento como furunculosis generalizada (toxicodermia yódica), prurito e irritación anal, calosfríos, malestar abdominal y diarrea.

A finales de los 60's en Japón sucedió una epidemia que afectó a más de 10,000 personas y se caracterizó por una neuropatía mielo-óptica de evolución subaguda.¹¹ El cuadro era precedido de dolor abdominal y diarrea persistente, seguido de trastornos sensoriales en las extremidades y, en los casos más graves, de visión borrosa y ceguera debidas a atrofia óptica. Este síndrome se atribuyó al consumo de clioquinol, costumbre muy extendida entre los japoneses como tratamiento de las diarreas frecuentes causadas por la costumbre de ingerir pescado crudo. Las investigaciones llevadas a cabo para probar el papel del clioquinol en la génesis de este síndrome, dieron resultados controvertidos; sin embargo, al prohibir su venta en el Japón se produjo una reducción importante del mismo. La distribución geográfica tan peculiar

llevó a considerar la existencia de idiosincrasia en los habitantes de Japón, si bien algunos casos aislados se han diagnosticado en otros sitios.

Después de la catástrofe del Japón, la prescripción de clioquinol se redujo considerablemente en muchos países obligando su venta sólo con receta médica, en otros más cesó su comercialización. En México y otros países en desarrollo aún existen muchos productos farmacéuticos con clioquinol como principio activo accesibles sin restricciones a médicos y público en general.

Metronidazol

Antiparasitario del que se abusa al prescribirlo con mucha frecuencia en diarrea de corta duración, con o sin moco y sangre, y sin identificar el agente causal. Aún a las dosis terapéuticas son comunes el sabor metálico, anorexia, náusea, malestar abdominal y en ocasiones glositis o estomatitis. La ingestión simultánea de alcohol etílico da lugar a un efecto "antabuse". Aunque raro, el metronidazol puede ser neurotóxico con manifestaciones como mareo, ataxia y neuropatía sensorial de evolución tórpida y recuperación lenta o incompleta.¹² En casos aislados hay neutropenia reversible al suspender el tratamiento. Experimentalmente es carcinógeno en alguna especie animal de laboratorio.

Otros antiadriarceicos

De reciente introducción al mercado, la nifuroxazida y la lidamidina son dos antiadriarceicos con los que se tiene poca experiencia en cuanto a efectos adversos se refiere. El primero esta relacionado estructuralmente con los nitrofuranos y dosis recomendadas se ha informado de náusea, vómitos o malestar abdominal. La lidamidina a su vez produce somnolencia y náusea.

Un medicamento interesante es el subsalicilato de bismuto (Pepto-Bismol®). Con más de 80 años en el mercado, se ha vuelto a poner de moda gracias a una intensa campaña promocional en los medios masivos de información. Su administración por la vía bucal da lugar a que en el tracto gastrointestinal se convierta en ácido salicílico y bismuto insoluble. El primero se absorbe en más de 90%, en tanto que el segundo lo hace mínimamente en menos de 0.005%. Su ingestión por períodos cortos en general no se acompaña de efectos adversos, su administración por períodos prolongados o en dosis altas, se ha relacionado con la producción de intoxicación salicílica y ocasionalmente por efectos tóxicos del bismuto. Cuando esto último ocurre, se manifiesta por cefalea, seguida de neuropatía periférica o encefalopatía caracterizada por ataxia, confusión, temblores y delirio. La excreción renal del bismuto puede originar insuficiencia por necrosis y degeneración tubular.¹³

Medicamentos sintomáticos utilizados en las infecciones agudas de las vías respiratorias superiores

Simpaticomiméticos

Agonista alfa y beta-adrenérgicos muy potentes, incluyen a la fenilpropanolamina, la fenilefrina, la efedrina y pseudoefedrina, las anfetaminas, la epinefrina y norepinefrina y otros muchos más. Un subgrupo imidazol esta constituido a su vez por la nafazolina, oximetazolina y tetrahidrozolina. Todos ellos están relacionados estructuralmente y poseen propiedades fisiológicas comunes, entre ellas vasoconstricción y sequedad de mucosas, lo que ha motivado su uso como "antidescongestionantes" sistémicos y locales, con aplicación en el tratamiento sintomático de las manifestaciones secretorias de las infecciones agudas de las vías respiratorias altas. Como representativos de este grupo se describen los efectos causados por tres de los más empleados, la fenilpropanolamina, la efedrina y pseudoefedrina.

Fenilpropanolamina

Es el "descongestionante" por excelencia, principio farmaco-

lógico activo de múltiples medicamentos de uso común. Es un agonista alfa-adrenérgico que cruza fácilmente la barrera hematoencefálica y por lo tanto tiene actividad importante en el sistema nervioso central, similar a las anfetaminas, aunque de menor intensidad. Administrado a las dosis recomendadas, produce algunos efectos indeseables como nerviosismo, irritabilidad, anorexia e insomnio. Las sobredosis se manifiestan por hipertensión arterial, bajo gasto cardíaco, arritmias con predominio de bradicardia, pero la ingestión simultánea de antihistamínicos produce taquicardia. A nivel nervioso hay ansiedad, agitación, conducta psicótica, alucinaciones y convulsiones. Síntomas generales son hiperhidrosis, náusea y vómitos. La encefalopatía hipertensiva puede causar hemorragia cerebral y ser esta la causa de la muerte en esta intoxicación.^{14,15} Su relación con las anfetaminas da lugar a que durante las pruebas "Antidoping" se identifiquen metabolitos similares en la orina de los deportistas.

Efedrina y Pseudoefedrina

La efedrina y su isómero pseudoefedrina son agonistas alfa y beta-adrenérgicos, por lo que además de "descongestionantes" nasales se usan como broncodilatadores. Su combinación con la teofilina no mejora la respuesta terapéutica y si en cambio potencia los efectos tóxicos de esta última.

En niños, su administración aún a dosis terapéuticas, ha causado alucinaciones visuales (frecuentemente insectos y arañas), además de irritabilidad, trastornos de la conducta, pesadillas y terrores nocturnos. En sobredosis se agrega diaforesis, cefalea, hipertensión arterial, agitación, psicosis y convulsiones. La muerte ha ocurrido por hemorragia cerebral.^{16,17}

Antihistamínicos

Antagonistas de los receptores H de la histamina, desde hace varias décadas se han usado en el tratamiento sintomático de las infecciones del tracto respiratorio superior. Existe un gran número de estos compuestos, entre los más populares están la difenhidramina, la carbinoxamina, la doxilamina, la bromferinamina, la clorferinamina, la triptolidina y muchos más.

Efectos secundarios de estos fármacos son somnolencia, ansiedad, irritabilidad y sequedad de mucosas. La sobredosis se comporta de manera diferente en los niños y en los adultos. En los niños predomina la neuroestimulación; al principio el niño se encuentra irritable, con conducta psicótica, excitación y convulsiones con depresión postictal que lleva a falla respiratoria o shock cardiogénico. Siempre están presentes manifestaciones anticolinérgicas como sequedad de piel y mucosas, rubor facial, midriasis, hiperpirexia y alucinaciones. En el adulto predomina la depresión que va de la somnolencia,

al estupor y coma; hay hipotensión arterial, debilidad muscular y diversos síntomas digestivos como anorexia, constipación, náusea pero no vómito.^{18,19}

Vitamina C

La vitamina C tiene como única indicación terapéutica comprobada, el tratamiento de la deficiencia de ácido ascórbico cuya máxima expresión es el escorbuto, por lo demás raro en nuestros días. Con un pensamiento más mágico que científico, se le ha atribuido una efectividad terapéutica importante en la prevención y tratamiento del resfriado común. Lo anterior seguramente tiene su antecedente más importante en la terapéutica ortomolecular de Linus Pauling, el Premio Nobel de Química de 1954 y de la Paz en 1962. De acuerdo con esta terapéutica, la administración de grandes dosis de vitamina C - 10 hasta 40 g diarios - puede prevenir y aún curar el resfriado común.²⁰ Estudios clínicos bien diseñados no han podido comprobar lo anterior y sí en cambio destacan que el supuesto beneficio de la vitamina C es pequeño cuando se compara con el alto riesgo que resulta de las megadosis.^{21,22}

Este riesgo incluye la posibilidad de formación de cálculos urinarios como consecuencia de la formación excesiva de oxalatos. En recién nacidos, hijos de madres que consumieron megadosis de vitamina C durante el embarazo, puede ocurrir escorbuto como fenómeno de rebote. Un fenómeno similar se ha visto en individuos que después de ingerir grandes dosis subitamente dejan de hacerlo. Se presume que esto se puede deber a que el exceso de vitamina C induce una mayor actividad de sus vías metabólicas, la supresión brusca de los aportes externos llevaría al rápido consumo de las fuentes almacenadas y de ahí al déficit. Finalmente, esta terapéutica puede interferir en la absorción de hierro y anticoagulantes.

Comentario

Es evidente que el progreso de la medicina tiene mucho que ver con los modernos fármacos de prescripción. Cuando éstos fármacos son aplicados debidamente, se cumplirá con el concepto básico de la terapéutica racional: "prescribir el medicamento apropiado, para el paciente debido, en el tiempo y la cantidad necesaria, sin dejar de atender los costos".²³ Cuando esto ocurre, es obvio que se deben dar los créditos a los científicos que los descubrieron, a la industria farmacéutica que los produjo y los hizo accesibles, y a los médicos que los prescribieron. De no ocurrir así, la terapéutica será irracional y una de las armas más peligrosas en perjuicio de los pacientes.

El tratamiento de dos padecimientos comunes como los aquí comentados, en la forma que actualmente está ocurriendo, es sin lugar a dudas un ejemplo de la terapéutica irracional. Su génesis como ya se ha mencionado es compleja, pero

destaca la propia ignorancia del médico, misma que es aprovechada en su beneficio por la industria químico-farmacéutica y sus poderosos intereses. Su solución no es nada fácil pero merece la pena intentarlo, particularmente mejorando la calidad de la enseñanza de la medicina y de la formación de mejores especialistas. Sólo así el médico se podría quitar el estigma de la definición que del mismo hizo hace dos centurias el célebre pensador y escritor Voltaire, de definición que a la fecha es vigente: "el médico es un hombre que prescribe medicamentos de los que sabe poco, para curar enfermedades de las que sabe menos, en seres humanos de los que no sabe nada".

Referencias

1. Inlander CB, Levin LS, Weiner E. *Medicine on trial*. New York, Prentice Hall Press, 1988. p. 143.
2. Silverman M, Lee PR. *Pildoras, ganancias y política*. México, Siglo XXI Editores, 1983, pp. 9, 105, 136.
3. Muñoz O, Guisacáfré H, Bronfan ME y col. *IV Características del tratamiento prescrito por los médicos familiares y los pacientes*. Arch Invest Med (Mex), 1988; 19:371.
4. Snyder JD. Use and misuse of oral therapy for diarrhea: comparison of US practices with American Academy of Pediatrics Recommendations. Pediatrics, 1991; 87:28.
5. Walker-Smith JA. Management of infantile gastroenteritis. Arch Dis Child, 1990; 65:917.
6. Swinyard EA, Pathak MA. Surface-acting drugs. En: Goodman GA, Goodman LS, Gilman A (Eds): *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 6th edition. New York, Macmillan Publishing Co., Inc., 1980, p. 954.
7. *Diario Oficial de la Federación*, México, 6 de junio de 1991. p. 26.
8. Benowitz NK, Rosenberg J, Becker CE. Cardiopulmonary catastrophes in drug overdosed patients. Med Clin North Amer, 1979; 63:278.
9. McCarron MM, Challoner KR, Thompson GA. Diphenoxilate-atropine (Lomotil) overdose in children: a update (report of eight cases and review of literature). Pediatrics, 1991; 87:694.
10. Montoya CMA, Furuya MME, Palacios TJ y col. Intoxicación por loperamida en niños. Gac Med Mex, 1980; 116:31.
11. Nikac K, Yamamoto SI, Igata A. A subacute myelo-optic neuropathy (SMNO) in Japan. Lancet, 1971; 2:520.
12. Coxon A, Pallis CA. Metronidazole neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatr, 1976; 39:403.
13. Loiseau P, Henry P, Jollan P et al. Encephalopathies myocloniques iatrogènes aux sels du bismuth. J Neurol Sci, 1976; 27:133.
14. Logie AW, Scott CM. Fatal overdose of phenilpropranolamine. Br med J, 1984; 289:591.
15. Pentel P. Toxicity of the over-the counter stimulants. JAMA, 1984; 252:1898.

16. Sankey RJ, Nunn AJ, Sills JA. Visual hallucinations in children receiving decongestants. *Br med J*, 1984; 288:1369.
17. Loizou LA, Hamilton JG, Tsementzis SA. Intracranial hemorrhage in association with pseudoephedrine overdose. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 1982; 45:471.
18. Koppel C, Ibe K, Tenczer J. Clinical symptomatology of diphenhydramine overdose: an evaluation of 136 cases in 1982 to 1987. *Clin Toxicol*, 1987; 25: 53.
19. Cockrell JL. Acute hallucinogenic reaction to carboxamine maleate. *Clin Toxicol*, 1987; 25: 161.
20. Pauling L. *How to live longer and to feel better*. New York, Avon Books, 1986. pp. 117, 137, 160.
21. Anderson TW. Large scale studies with vitamin C. *Acta Vitaminol Enzymol (Milano)*, 1977; 31: 43.
22. Pitt H, Constrini AM. Vitamin C prophylaxis in marine recruits. *JAMA*, 1979; 241: 908.

