

# in evidenza

## Il riflesso iatrogeno, ovvero: è stato il farmaco?



Si stima che il 2-5% dei ricoveri in ospedale sia dovuto a un effetto collaterale da farmaco.

Qualsiasi patologia può essere di origine farmacologica: dalla sindrome del tunnel carpale all'alopecia, dalla malattia valvolare all'ipertensione arteriosa polmonare, dall'iponatriemia all'iperglicemia, etc.

La stessa parola farmaco, dal greco pharmakon, si può tradurre come rimedio o come veleno e di questo erano ben consapevoli gli antichi secondo cui primum non nocere.

Verso le fine degli anni '40 del secolo scorso un medico olandese di nome Meyler sperimentò su se stesso delle reazioni avverse ai farmaci che stava utilizzando per il trattamento della tubercolosi: Meyler divenne sordo dopo aver assunto streptomicina. Fu allora che si rese conto che non esisteva nessuna fonte di informazione sugli effetti avversi dei farmaci.

Negli anni successivi Meyler convinse un editore a pubblicare un manuale dedicato alla reazioni avverse dei farmaci. La prima edizione di 192 pagine fu tradotta in inglese nel 1951. A distanza di 70 anni, il Meyler's Side Effects of Drugs è diventata un'enciclopedia di oltre 7000 pagine che contiene la monografia delle reazioni avverse di tutti i farmaci (1).

Come riconoscere una reazione avversa a un farmaco? Il primo passo è pensare che un farmaco possa essere la causa e sviluppare un "riflesso iatrogeno". Perciò, il riflesso iatrogeno dovrebbe diventare un processo sistematico in ogni visita, che consente al paziente di essere rassicurato ed elimina rapidamente sintomi fastidiosi, evitando di esporlo ad esami aggiuntivi inutili, costosi e potenzialmente pericolosi.

Ma identificare l'effetto avverso di un farmaco è solo apparentemente semplice. Per comprendere meglio la complessità di questo processo vale la pena partire da un sintomo, ad esempio la depressione, e ripercorrere l'elenco dei farmaci che possono indurla o causare un aggravamento.

## Un esempio di potenziale effetto avverso: la depressione indotta da farmaci.

In un articolo pubblicato nel 2018 su JAMA (2), gli autori hanno ricercato la presenza di una correlazione tra la prescrizione di farmaci che hanno tra gli eventi avversi la depressione e lo stato depressivo del paziente misurato con il Patient Health Questionnaire-9, una scala per la depressione.

Nel campione di 26192 pazienti adulti, la prevalenza dell'uso dei farmaci con depressione come effetto avverso è del 37,2%. I risultati, per quanto limitati da fattori di confondimento, sono piuttosto impressionanti (vedi tabella 1).

Mentre l'utilizzo di farmaci senza depressione come effetto avverso non è associato ad una maggiore probabilità di concomitante depressione, l'utilizzo di farmaci con depressione come effetto avverso aumenta in modo proporzionale la probabilità di concomitante depressione: dal 4,7% per i pazienti che non utilizzano quei farmaci, al 6,9% di coloro che assumono 1 farmaco, sino al 15,3% per i pazienti che assumono 3 o più farmaci che hanno la depressione come potenziale effetto avverso.

L'elenco dei farmaci che talvolta possono indurre stati depressivi è lungo e alcuni sono di frequente utilizzo: antiepilettici, neurolettici, anticolinesterasici, retinoidi, corticosteroidi, betabloccanti, antistaminici, antiandrogeni, etc (vedi tabella 2 e 3 per un elenco più completo).

Anche se è estremamente complesso individuare una depressione indotta da farmaci, e vanno ben pesati i benefici e i rischi di sospensione del farmaco introdotto in precedenza, sviluppare un riflesso iatrogeno è il primo passo da compiere su questa strada.

La Redazione di Farmaco-logico!

1. Aronson JK. "Meyler's Side Effects of Drugs. The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions." Elsevier 15th October 2015, 16th Edition

2. Qato DM et al. Prevalence of Prescription Medications With Depression as a Potential Adverse Effect Among Adults in the United States. JAMA. 2018;319(22):2289-2298

3. Prescrire: "Dépression médicamenteuses en bref", gennaio 2021



Tab 1. Associazione tra farmaci con depressione come potenziale effetto avverso e prevalenza di depressione in una popolazione di americani adulti tra il 2005 e il 2014 (2) Prevalenza di depressione (Score PHQ-9 ≥10) Non aggiustati, N° (%) [IC 95%] Aggiustati (%) [IC 95%] Differenza Aggiustati N° partecipanti 5,7 [5,2-6,2] Totale 23561 1658 (5,8) NA N° farmaci con depressione come effetto avverso 0 17039 984 (4,7) [4,2-5,2] 4,7 (4,1-5,2) [Riferimento] 1 4394 358 (6,4) [5,4-7,5] 6,9 (5,7-8,1) 2,2 (0,8-3,6) .002 1418 176 (10,4) [8,6-12,4] 9,5 (7,6-11,5) 2 4,9 (2,8-6,9) <.001 710 140 (19,2) [15,5-23,2] 15,3 (12,0-18,6) 10,7 (7,2-14,1) <.001 3 o più N° farmaci senza depressione come effetto avverso 843 (5,2) [4,7-5,8] 5,5 (4,7-6,3) [Riferimento] 0 13288 255 (6,2) [5,3-7,3] 6,6 (5,5-7,7) 1 3613 1.1 (-0,3-2,5) .11 -0,3 (-1,9-1,3) 143 (4,9) [3,8-6,1] 2 2171 5,1 (3,8-6,5) .67 3 o più 4489 417 (7,7) [6,8-8,7] 6,0 (4,8-7,3) 0,6 (-1,2-2,3) .52 Abbreviazioni: NA = non applicabile; PHQ-9, Patient Health Questionnaire 9

### Tab 2: farmaci che possono indurre depressione (3)

- farmaci utilizzati in neuropsichiatria: gli antiepilettici, i neulolettici, dei miorilassanti (baclofene e dantrolene), tetrabenazina, alcuni I-MAO (rasagilina, selegilina), alcuni anticolinesterasici (donezepil, rivastigmina, galantamina), la vareniclina, l'interferonebeta, dei neurolettici usati nell'emicrania (flunarizina, piracetam)
- retinoidi: isotretinoina, alitretinoina
- corticosteroidi
- un farmaco antileucotrienico: montelukast
- farmaci immunosoppressori che inibiscono la fosfodiesterasi 4: roflumilast, apremilast
- farmaci per la disuassuefazione: acamprosate, naltrexone
- antinfettivi: fluorochinoloni, interferonealfa, ribavirina, efavirenz, la rilpivirina, la doravirina e altri antivirali, la meflochina, la cicloserina
- un farmaco agonista del recettore 5-HT4 in commercio per la costipazione: prucalopride
- un farmaco antagonista del recettore H3 dell'istamina in commercio per la narcolessia: pitolisant

#### Tab 3: farmaci associati ad un comportamento suicidiario (3)

- l'oseltamivir e metilfenidato
- antidepressivi
- cardiovascolari: betabloccanti, disopriramide, flecainide, nifedipina, diltiazem, clonidina, moxonidina, metildopa
- alcuni ipoglicemizzanti: gliptine quali la sitagliptina, la vildagliptina, la saxagliptin e l'alogliptin -
- gli antinfiammatori non steroidei
- gli oppioidi
- farmaci con effetti ormonali: progestinici, exemestane, tibolone, raloxifene, tamoxifene
- alcuni deboli immunosoppressori con effetto antimalarico: clorochina, idrossiclorochina
- altri immunosoppressori: ustekinumab, brodalumab
- antifungini: terbinafina, griseofulvina
- un anticorpo monoclonale usato nella sclerosi multipla: alemtuzumab
- estratti della canabis: delta-9-tetraidrocannabinolo + cannabidiolo
- un farmaco per l'obesità: lorcaserina
- un diuretico inibitore dell'anidrasi carbonica: acetazolamide
- un farmaco per la disuassuefazione dell'alcool: antabuse
- un peptide analogo dell'ormone paratiroideo: teriparatide, ormone paratiroideo ricombinante
- un estrogeno di sintesi: dietilstilbestrolo
- antistaminici H1: cetirizina, levocetirizina
- farmaci con effetto antiandrogeno: inibitori della 5-alfa-redutasi (dutasteride, finasteride), agonisti della gonadorelina (goserelina, leuprorelina, triptorelina, buserelina), un antagonisti della gonadorelina (degarelix), antiandrogeni non steroidei (nilutamide, bicalutamide, flutamide), un antagonista non steroideo dei recettori degli androgeni (enzalutamide), un inibitore della sintesi degli androgeni (abiraterone), un progestinico (ciproterone), diuretici risparmiatori di potassio (spironolattone, eplerenone),un antistaminico H2 (cimetidina)
- etc.