

Reacciones Adversas a Drogas de Uso Frecuente en Reumatología

Esta revisión ha sido extractada de la base de datos de la American Society of Health-System Pharmacists and Medscape. La información ha sido obtenida de la National Drug Data File con información de American Formulary Service Drug Information.

Milene Chiappe F.

Departamento de Medicina Hospital San Juan de Dios

En nuestro afán por curar todas y cada una de las enfermedades a las que nos vemos enfrentados día a día olvidamos que la terapia farmacológica daña, quizás tanto o más que la misma enfermedad. Esta revisión bibliográfica tiene por objeto recordarnos algunas reacciones adversas de las drogas de uso frecuente en Reumatología.

Aspirina Ac. acetil salicílico

La reacción más frecuente corresponde a la esfera gastrointestinal: síntomas dispépticos, hemorragia digestiva y/o lesiones en la mucosa. Estas reacciones se observan más con la aspirina que con otros salicilatos.

I. Síntomas gastrointestinales: lo más frecuente, como ya se mencionó, es la dispepsia, ardor epigástrico y la náusea; de menor frecuencia, los vómitos, anorexia y cólicos. Estos síntomas se presentan en un 2%-10% de los individuos sanos a dosis habitual, y un 10%-30% a dosis altas. Ahora, si el individuo tiene enfermedad preexistente demostrada, éstos aumentan en un 30%-90%. Estos síntomas son precoces y desaparecen con la suspensión de la terapia.

II. Hemorragia gastrointestinal: en general, se produce por acción directa sobre la mucosa, es oculta, dolorosa y aparece a dosis habituales, en mayor frecuencia que con otros antiinflamatorios no esteroidales (AINE), independiente de los síntomas. Dosis de 1-4,5 g producen pérdida diaria de 2-8 ml de sangre en un 70% de los pacientes. En un 10% a 15% de los pacientes las pérdidas de

sangre gastrointestinal pueden superar los 10 ml/día, llevando a déficit de hierro y anemia. La incidencia y severidad en general es dosisdependiente, no disminuye con la administración conjunta de comida. Es menor si hay aclorhidria y si se reduce el pH gástrico con algún tipo de *buffer* o si la tableta tiene cubierta entérica, o es de liberación sostenida o se administra junto con bloqueadores H₂.

III. Lesiones de mucosa: se producen variados tipos de lesiones, eritema, petequias, hemorragia de la submucosa, erosiones y/o ulceraciones aun en ausencia de síntomas. Las úlceras se ubican más bien en estómago que en duodeno, aunque se pueden ver erosiones y eritema. Se ha descrito mayor incidencia de úlceras esofágicas en pacientes con reflujo.

IV. Efectos óticos: en pacientes que reciben grandes dosis de aspirina por largos periodos de tiempo se han descrito tinitus y pérdida auditiva, manifestaciones que corresponden a intoxicación. Es dosisdependiente y usualmente reversible, por lo que los individuos que reciben altas dosis deben ser monitorizados. Niveles plasmáticos mayores de 300 µg/ml se relacionan con tinitus y si consideramos que los niveles terapéuticos que producen efecto antiinflamatorio van entre 200-300 µg/ml, la presencia de tinitus orienta a que se han superado tales niveles (sólo en enfermos con audición normal). La suspensión de la terapia hace desaparecer los síntomas entre 24 y 48 hrs. La disminución de la audición se ve con niveles de 200 µg/ml, pero es máxima con niveles de 400 µg/ml. También se recupera con la suspensión entre las 24 y 72 hrs.

V. **Efectos hepáticos:** puede causar hepatotoxicidad aguda, particularmente en pacientes con artritis juvenil, lupus eritematoso sistémico, fiebre reumática y enfermedad hepática preexistente. También se ha descrito hepatitis crónica activa. A nivel microscópico se observan necrosis celular focal leve, degeneración eosinofílica de los hepatocitos e inflamación portal. El laboratorio muestra elevación de transaminasas y fosfatasa alcalinas con menor frecuencia. Raro aumento de la bilirrubina y disminución del tiempo de protrombina. Si bien pueden ser asintomáticos, algunos desarrollan náuseas. La hepatotoxicidad se desarrolla entre la primera y cuarta semana de terapia y se relaciona con la concentración plasmática (200-250 µg/ml). Si bien se normalizan las transaminasas con la suspensión de la aspirina, a veces se ve que retornan a lo normal a pesar de continuar con la terapia, por lo que sólo la prolongación del tiempo de protrombina sería indicación de suspensión.

VI. **Efectos renales:** los efectos secundarios son dosisdependientes. A dosis habitual es raro que se presenten; frente a sobredosis ocasionan disminución del *clearance* de creatinina o necrosis tubular aguda con falla renal. Por un mecanismo desconocido, los salicilatos desencadenan excreción pasajera de células tubulares, pudiendo haber albuminuria, proteinuria, leucocituria y microhematuria. En pacientes con falla renal previa, insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis o LES, la aspirina puede causar disminución del flujo plasmático renal y por lo tanto de la velocidad de filtración glomerular, por lo que se produce retención de agua, sodio y potasio. Cabe recordar que estos efectos son menores comparativamente a otros AINE y pasajeros frente a la suspensión en la mayoría de los casos. Se ha descrito necrosis papilar en autopsias de pacientes con artritis reumatoide que han recibido por largo tiempo aspirina. Se piensa que el mecanismo de daño renal es por isquemia medular, causada por inhibición de las prostaglandinas por efecto directo o derivado de sus metabolitos.

VII. **Efectos cardiovasculares frente a intoxicación aguda o crónica:** se describe edema pulmonar agudo no cardiogénico. Este se produciría por aumento de la permeabilidad de la membrana alveolocapilar (concentraciones que exceden los 400 µg/ml). Cuando se presenta se observan disnea, hipoxemia, proteinuria y síntomas

neurológicos, como letargia y confusión. Mayor es el riesgo en pacientes fumadores y con terapia prolongada. El edema pulmonar agudo se resuelve en 1-7 días. En pacientes con fiebre reumática que cursan con carditis se puede precipitar insuficiencia cardiaca y embolia pulmonar aguda (EPA) por el uso de altas dosis de aspirina por aumento del volumen circulante.

VIII. **Efectos hematológicos:** pocos efectos. Dosis diaria de 3-4 gramos disminuye el hematocrito y la concentración plasmática de fierro, además de la vida media de glóbulos rojos. Conocida es su unión irreversible a plaquetas. Se ha descrito todo tipo de "penias", en general asociado a hepatotoxicidad y coagulación intravascular diseminada. Se han reportado efectos hematológicos en neonatos de madres que reciben aspirina antes del parto. Su abuso crónico también se asocia a anemia megaloblástica (por déficit de ácido fólico).

IX. **Efectos dermatológicos:** se han observado erupciones acneiformes, eccema pruriginoso eritematoso escarlatiniforme; raro púrpura y bulas, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis toxicodérmica.

X. **Reacciones de sensibilidad:** sus manifestaciones más frecuentes son urticaria, broncoespasmo y angioedema. Usualmente se desarrolla después de tres horas de ingerida. La sensibilidad a aspirina ocurre alrededor del 0,3% de la población general: 20% de los pacientes con urticaria crónica, 4% de los pacientes con asma y 1,5% de los pacientes con rinitis. Es más frecuente en las mujeres y adultos entre 30-60 años. En los pacientes con asma es conocida la asociación de pólipos nasales y sensibilidad a la aspirina. *In vitro* se ha visto que el uso del ácido y otros AINE disminuye la síntesis de prostaglandinas; habría entonces un desbalance de prostaglandinas broncodilatadoras y broncoconstrictoras, y una mayor síntesis de leucotrienos que lleva a la broncoconstricción. Existe reacción cruzada con indometacina, ibuprofeno, ácido mefenámico y fenilbutazona. Se puede inducir desensibilización, pero no se puede suspender la aspirina una vez lograda, ya que se pierde

Prednisona

Los efectos adversos de la terapia esteroideal son ampliamente conocidos, por lo que me referi-

ré tan sólo a los efectos dermatológicos que me parecen menos comentados. Se produce disminución de la cicatrización, atrofia de la piel, aumento de la sudoración, hirsutismo, eritema facial, acné, estrías, petequias. Se han descrito manifestaciones por hipersensibilidad, como dermatitis alérgica, urticaria y angioedema. El uso parenteral se ha asociado a hipo e hiperpigmentación, abscesos cutáneos o subcutáneos. Se ha descrito sarcoma de Kaposi, que se resuelve con la discontinuación de la terapia.

Metotrexato oral

I. Efectos hematológicos: leucopenia, trombocitopenia, anemia y hemorragia pueden verse rápidamente. La hemoglobina se recupera en un lapso entre 9 y 19 días. La leucopenia se presenta en dos momentos, la primera en 4 a 7 días y se recupera en 7 días, la segunda en 12-21 días y se recupera entre 15 y 27 días. Las plaquetas disminuyen entre 5 y 12 días y se recupera entre 15-27 días. La trombocitopenia se ha reportado en un 5%, leucopenia y pancitopenia en 1,5% y la anemia en 1% de los pacientes que reciben metotrexato entre las 12 y 18 semanas por artritis reumatoide.

II. Efectos gastrointestinales: se observan glositis, faringitis, estomatitis, enteritis, ulceraciones y hemorragia. Se puede ver diarrea ulcerativa. También se ha descrito pancreatitis.

III. Efectos hepáticos: se producen efectos agudos y crónicos. La elevación aguda de las transaminasas ocurre entre 1 a 3 días después de una dosis de la droga. La alteración de la función hepática se ve en un 15% de los pacientes con AR que están recibiendo metotrexato entre 12 a 18 semanas. El daño no es predictivo. La hepatotoxicidad se manifiesta como cirrosis o fibrosis, ocurre en terapia a largo plazo y frecuentemente no es precedida de síntomas ni alteraciones de laboratorio. El daño se relaciona con cantidad de droga acumulada, y en pacientes con alcoholismo, obesidad y diabetes. El riesgo es bajo si las dosis son bajas e intermitentes. No existe un hallazgo biopsico específico, se desconoce la velocidad de progresión y si hay o no reversibilidad.

IV. Efectos pulmonares: se observan neumonitis y fibrosis pulmonar a dosis tan bajas como 7,5 g semanales que puede progresar rápi-

damente. Se manifiesta por fiebre, tos seca, dolor, hipoxemia, infiltrados a la radiografía (difusos y/o alveolares). Hay que considerar que la artritis reumatoide produce fibrosis pulmonar, la que es de evolución lenta, por lo que es importante establecer la diferencia. Frente a la aparición de síntomas debe discontinuarse la terapia. Los corticoides en altas dosis serían el tratamiento.

V. Efectos dermatológicos y por hipersensibilidad: se han visto necrosis, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, ocasionalmente fatal, en pacientes adultos y pediátricos, a dosis altas y bajas y por cualquier vía de administración. Otros efectos: rash, prurito, dermatitis, urticaria, foliculitis, fotosensibilidad, despigmentación, hiperpigmentación, petequias, telangiectasias, acné y furunculosis. La alopecia es rara. En pacientes psoriáticos se agravan las lesiones si hay exposición a luz UV.

VI. Efectos cardiovasculares: pericarditis, derrame pericárdico, hipotensión y tromboembolismo.

VII. Otros efectos adversos: cefalea, visión borrosa, inyección conjuntival, tinitus. Manifestaciones neurológicas (confusión, hemiparesia, convulsiones y coma), alteraciones cognitivas. Otras como susceptibilidad a infecciones, sepsis, osteoporosis y necrosis ósea aséptica, disuria, flujo vaginal, alteración de la libido, impotencia, diabetes. Nefropatía severa con uremia y hematuria. Hiperuricemia ocasionada por la destrucción celular. Se han visto también linfomas.

VIII. Efectos mutagénicos y carcinogénicos: induce daño cromosomal. Los pacientes deben ser informados acerca de los peligros de la concepción. En cuanto al efecto carcinogénico, no ha sido comprobado, pero se han descrito linfomas asociados a éste.

Sulfasalazina

I. Efectos dermatológicos. Son variados: rash, prurito, urticaria, eritema nodoso, síndrome de Stevens-Johnson, Behçet. El fármaco induce fotosensibilidad, por lo que los pacientes deben ser prevenidos. Frente a cualquier reacción cutánea, el fármaco debe ser suspendido. Está descrita enfermedad del suero con el uso de sulfasalazina,

incluso las reacciones anafilácticas, aunque son extremadamente raras. Por último, se ha observado lupus.

II. **Efectos hematológicos:** se observa metahemoglobinemia, granulocitopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, anemia aplásica, púrpura, síndrome mielodisplásico, por lo que los pacientes deben ser monitorizados con recuentos.

III. **Efectos hepáticos:** se describe síndrome icterico. La necrosis y fibrosis hepática no es frecuente.

IV. **Efectos renales:** se puede producir cristaluria, dependiendo de las condiciones fisicoquímicas de la orina, y por lo tanto, urolitiasis en distintos grados, debido a la precipitación de sulfasalazina. Esto se previene manteniendo débito urinario por sobre los 1.500 cc/día, sin necesidad de alcalinizar la orina. Se puede presentar nefritis y síndrome hemolítico urémico.

V. **Efectos gastrointestinales:** lo más frecuente son los vómitos y las náuseas. Se ven también glositis, estomatitis, pancreatitis, gastroenteritis, melena, etc. Se asocia a diarrea por *Clostridium difficile*; ésta es una indicación de discontinuación de la droga.

VI. **Efectos neurológicos:** cefalea, vértigo, alucinaciones, ataxia, depresión. También, neuropatía periférica, síndrome de cauda equina, Guillain-Barré.

VII. **Otros efectos:** bocio, artralgias e incluso disminución de la síntesis bacteriana de vitamina K e hipoprotrombinemia.

Azatioprina

I. **Efectos gastrointestinales:** lo más frecuente son las náuseas, vómitos, diarrea. También puede haber reacciones gastrointestinales por hipersensibilidad: severas náuseas, vómitos, fiebre, diarrea, rash, mialgias, elevación de las enzimas hepáticas y en ocasión hipotensión. También, ulceración de mucosas.

II. **Efectos hematológicos:** grados variables de depresión de la médula ósea.

III. **Efectos hepáticos:** la hepatotoxicidad se manifiesta por elevación de las transaminasas, fosfatasa alcalinas e hiperbilirrubinemia. En ge-

neral se presenta a los 6 meses postrasplante hepático y es reversible al suspender la droga. Se describe enfermedad venooclusiva en estos pacientes, asociada a citomegalovirus. Ocurre a los dos años de terapia y especialmente en hombres. De pobre pronóstico. En pacientes con artritis reumatoidea la hepatotoxicidad es menor del 1%.

IV. **Efecto mutagénico y carcinogénico:** induce anormalidades cromosómicas. Tiene potencial para inducir neoplasia, pero no se ha definido el riesgo, aunque parece ser alto en pacientes con AR y trasplante renal (síndrome linfoproliferativo, mieloma múltiple, leucemia aguda y tumores sólidos).

V. **Otros efectos:** fiebre por drogas, enfermedad del suero, alopecia.

Ciclosfosfamida

I. **Efectos hematológicos:** la mayor limitación de dosis es la toxicidad hematológica, la que es usualmente reversible con la suspensión. Grados variables de leucopenia, anemia, trombocitopenia. La leucopenia ocurre a los 8 a 15 días de una dosis de ciclofosfamida y se recupera entre los 17 y 28 días. Rara es la anemia hemolítica.

II. **Efectos gastrointestinales y hepáticos:** se producen anorexia, náuseas y vómitos, colitis hemorrágica y úlceras orales. La hepatotoxicidad es rara.

III. **Efectos genitourinarios:** conocida es la cistitis hemorrágica estéril, causada por la irritación química de sus metabolitos, siendo el mesna el antídoto. Se pueden hallar células atípicas en el sedimento. Estos efectos son dependientes de dosis y duración de la terapia.

IV. **Efectos dermatológicos:** la alopecia es frecuente (33%), ocurre alrededor de las tres semanas de tratamiento, y es reversible. Puede haber pigmentación de la piel.

V. **Otros efectos:** en periodos prolongados de exposición se describe fibrosis pulmonar, ocasionalmente fatal. Por destrucción celular puede haber hiperuricemia, que se maneja con adecuada hidratación. Ha habido también síndrome de secreción inapropiada de ADH, la hormona antidiurética. La cardiotoxicidad, que es infrecuente a dosis habitual, se aprecia entre 120-270 mg/

kg/día, generalmente dentro de un régimen de varias drogas. Se describen hemorragia miocárdica, necrosis, hemopericardio y signos de insuficiencia cardíaca. El mecanismo se desconoce. La administración intravenosa ocasiona malestar orofaríngeo.

VI. **Efecto carcinogénico:** lo más frecuente es cáncer de vejiga, síndrome mieloproliferativo y linfoproliferativo.

Clorambucil

I. **Efectos hematológicos:** el efecto mielosupresivo es gradual y usualmente reversible al discontinuarla. Aparece a la tercera semana, y la trombocitopenia puede preceder a la leucopenia. Si la administración es intermitente, los efectos son menos severos.

II. **Efectos gastrointestinales:** son escasos.

III. **Efectos neurológicos:** en niños se han descrito cuadros convulsivos focalizados y generalizados, incluso a dosis terapéutica y autolimitada.

También en adultos que reciben la droga por leucemia linfática.

IV. **Efectos dermatológicos y por hipersensibilidad:** rash o dermatitis, herpes zóster, necrosis toxicoepidérmica y síndrome de Stevens-Johnson.

V. **Efecto mutagénico y carcinogénico.**

VI. **Otros efectos:** las manifestaciones pulmonares son poco frecuentes, también hiperuricemia y hepatotoxicidad.