



www.pediatric-rheumatology.printo.it

EFFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los AINE son un grupo de fármacos con propiedades antitérmicas (bajan la fiebre), analgésicas (combaten el dolor) y antiinflamatorias (disminuyen la inflamación). Se usan para controlar los síntomas producidos por la inflamación aunque no tratan su causa ni modifican el curso de la enfermedad.

Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de una enzima (ciclooxigenasa) que facilita una reacción química en el organismo fundamental para la formación de sustancias que pueden producir inflamación. Estas sustancias, llamadas prostaglandinas, además de producir inflamación tienen multitud de otros efectos, incluyendo la protección contra el ácido del estómago, la llegada de sangre al riñón y un largo etcétera. La alteración de estas otras funciones explica los efectos secundarios de los AINE, que se detallan a continuación.

Los más comunes son las alteraciones gastrointestinales. Estas comprenden desde una leve molestia abdominal después de tomar la medicación hasta dolor intenso y hemorragia digestiva. La hemorragia digestiva puede producir vómitos en “posos de café” o deposiciones negras. La toxicidad gastrointestinal de los AINE es considerablemente menor en niños que en adultos, y se puede reducir tomando la medicación con comida.

Los AINE también pueden producir una elevación, habitualmente poco significativa, de los enzimas hepáticos en la sangre. Este efecto secundario es muy infrecuente excepto cuando se usa aspirina.

La afectación del riñón por AINE es muy poco frecuente y, en general, se produce en niños que tienen una alteración previa de la función renal o una deshidratación importante.

Los AINE también pueden afectar la coagulación sanguínea, aunque habitualmente este efecto no tiene relevancia clínica si no existe una alteración previa de la coagulación. Una vez más, la aspirina es el AINE que mayor efecto presenta sobre la coagulación, lo que puede resultar útil en el tratamiento de enfermedades en las que hay un mayor riesgo de trombosis (formación de coágulos sanguíneos dentro de los vasos). En este caso, sin embargo, la aspirina no se utiliza a dosis altas (efecto antiinflamatorio) sino a dosis bajas (efecto antiagregante plaquetario, antitrombótico).

Existen múltiples AINE, siendo los más utilizados el naproxeno y el ibuprofeno; la aspirina, aunque es eficaz y barata, se utiliza mucho menos hoy en día por su mayor toxicidad. La asociación de distintos AINE no está indicada aunque, dada la existencia de variaciones individuales, un AINE puede ser más eficaz que otro en un paciente determinado.

Recientemente se ha comercializado una nueva clase de AINE, los llamados inhibidores de COX-2 (Celecoxib, Rofecoxib). Estos fármacos tienen, teóricamente, la eficacia de otros AINE con menos efectos secundarios a nivel gástrico. Sin embargo, y a pesar de que los inhibidores de COX-2 tienen un coste mucho más elevado, todavía se sigue

discutiendo si tienen un mejor perfil de seguridad y eficacia que los AINE tradicionales. La experiencia con inhibidores de COX-2 en niños es muy limitada.

Ciclosporina A

La ciclosporina A es un inmunosupresor que se utilizó inicialmente en transplantes para prevenir el rechazo de órganos. Es un potente inhibidor de la activación de los linfocitos, un tipo de glóbulo blanco que tiene un papel regulador de la respuesta inmune. Puede ser administrado en comprimidos o en solución oral.

Con cierta frecuencia, sobre todo cuando se usa a dosis altas, produce efectos secundarios que limitan su utilización. Estos incluyen problemas renales y hepáticos, náuseas y vómitos, elevación de la tensión arterial, aumento del vello corporal y aumento del tamaño de las encías.

Gammaglobulina Intravenosa (GGIV)

Contiene un concentrado de los anticuerpos humanos presentes en la sangre que se obtiene del plasma de múltiples donantes de sangre. La GGIV es el tratamiento habitual de niños con algunos tipos de inmunodeficiencia que carecen de capacidad para producir anticuerpos. En pacientes con algunas enfermedades autoinmunes produce una mejoría de la inflamación por un mecanismo de acción todavía no conocido. Se administra mediante infusión intravenosa y, en general, es un tratamiento con un buen perfil de seguridad.

Es infrecuente que produzca efectos secundarios. En el momento de la infusión puede producir reacciones alérgicas, dolores musculares, fiebre y dolor de cabeza, mientras que unas 24 horas después puede causar dolor de cabeza y vómitos por irritación aséptica (de causa no infecciosa) de las meninges. Los síntomas desaparecen espontáneamente.

La GGIV se analiza para garantizar que no contenga virus de hepatitis, de la inmunodeficiencia humana (VIH), etc.

Corticosteroides (CS)

También se llaman corticoides o esteroides. Los CS son un amplio grupo de hormonas necesarias para la vida que produce de manera natural el cuerpo humano; esas hormonas y otras relacionadas con ellas pueden fabricarse sintéticamente para el tratamiento de varias enfermedades. Las que se utilizan en medicina no tienen que ver con las que usan algunos deportistas para mejorar su rendimiento.

Los CS son los antiinflamatorios más potentes y de más rápida acción conocidos. Se usan cuando se requiere una rápida mejoría clínica, pudiendo en ocasiones salvar la vida a los pacientes.

Además de sus acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras tiene efectos sobre múltiples sistemas del organismo, incluyendo el sistema cardiovascular, el metabolismo hídrico, lipídico y de los carbohidratos, las respuestas de estrés (ante quemaduras o traumatismos), etc.

Desafortunadamente tienen muchos efectos secundarios en tratamientos a largo plazo, por lo que deben ser prescritos y controlados por médicos con experiencia en su utilización.

Dosis y vías de administración

Los CS se pueden utilizar vía sistémica (orales o intravenosos), vía local (inyectados en una articulación) o vía tópica (gotas para la inflamación ocular o cremas para la piel). La

dosis y vía de administración dependen de la enfermedad y de la gravedad de la misma, no existiendo una pauta rígida de administración en lo que se refiere a la cantidad total o al número de dosis diarias.

En casos de enfermedad grave muchos reumatólogos prefieren utilizar CS a dosis altas por vía intravenosa, ya que tienen un efecto muy potente y un rápido inicio de acción; para ello se suele utilizar metilprednisolona, una vez al día durante varios días seguidos. También se puede administrar corticoides intravenosos a menores dosis cuando la medicación no se absorbe adecuadamente vía oral.

Sin embargo, la vía más común para administrar corticosteroides sistémicos es la oral, siendo la prednisona y la prednisolona los más utilizados. Los CS vía oral se pueden administrar siguiendo distintas pautas. Así, una misma cantidad de esteroide tiene más efecto administrado en varias dosis al día que en un sola toma; este tipo de dosificación produce más efectos secundarios, aunque en ocasiones es la única manera de conseguir un mejor control de la enfermedad. Sin embargo, y al objeto de reducir sus efectos secundarios, habitualmente se administran en una dosis única diaria, habitualmente por la mañana, o a días alternos (día sí día no).

La administración intraarticular (local) de corticosteroides de acción prolongada (también llamados de depósito) en las articulaciones inflamadas es el tratamiento de elección en algunos tipos de artritis. Para este fin se utilizan el acetónido de triamcinolona o el hexacetónido de triamcinolona. Estos CS están unidos a unos cristales microscópicos que favorecen su dispersión dentro de la articulación y su liberación durante largos periodos de tiempo, lo que justifica que su acción antiinflamatoria sea prolongada. La duración del efecto antiinflamatorio de este tipo de CS es variable, oscilando en la mayoría de los pacientes de semanas a meses.

Dependiendo de la edad del niño, de las articulaciones a infiltrar y de otras circunstancias, la inyección articular se realiza sin anestesia, con sedación (midazolán o entonox), con analgesia tópica (crema o spray anestésicos para la piel), con anestesia local (inyectando un anestésico en la piel) o con anestesia general.

Efectos Secundarios

Los CS tienen dos tipos de efectos secundarios, los derivados de su utilización prolongada y los que se producen cuando se interrumpe la medicación. Tanto el tipo como la gravedad de sus efectos secundarios presentan variaciones individuales y son difíciles de predecir. Su toxicidad se relaciona con la dosis y con la pauta de administración utilizadas, como se comentó anteriormente.

Los efectos secundarios derivados de su utilización prolongada son múltiples y afectan desde el estado de ánimo hasta la imagen corporal. Así, los CS a dosis altas pueden producir euforia, inestabilidad emocional e insomnio, que se pueden seguir de cansancio y hasta de depresión al rebajar las dosis. Los CS pueden producir un acné facial que puede ser significativo, aunque se puede controlar con tratamiento tópico. También inducen un incremento significativo del apetito que puede ser difícil de controlar y que produce aumento de peso y la aparición de estrías en la piel.

Los CS tienen también graves efectos secundarios que no son tan aparentes. Pueden producir cataratas y aumento de la tensión intraocular (glaucoma). También producen elevación de la tensión arterial (hipertensión) y de los niveles de azúcar en la sangre, que puede ser de tal intensidad como para inducir una diabetes (diabetes esteroidea). Otros efectos importantes en niños son el retraso o la detención del crecimiento, y la

osteoporosis (fragilidad del hueso). Por todo ello estos pacientes deben seguir una dieta equilibrada, rica en fibra y baja en grasas, azúcares y sal, suplementada con calcio (alrededor de 1.000 mg diarios) y vitamina D.

La utilización prolongada de corticoides también puede producir inmunosupresión (interfiere con el sistema de defensa contra las infecciones), aumentando el riesgo de padecer infecciones o de que estas sean más graves. En niños es frecuente que la varicela se complique, por lo que es muy importante que el reumatólogo que controle al niño sea informado cuando éste haya tenido contacto con alguien con varicela, o en cuanto se manifiesten los primeros síntomas de la enfermedad. De acuerdo con la situación del niño se pueden administrar inyecciones de anticuerpos contra el virus de varicela o iniciar un tratamiento antiviral.

La mayoría de los efectos secundarios no evidentes se pueden detectar con un cuidadoso control y seguimiento clínico y analítico; la osteoporosis puede ser identificada con una densitometría ósea.

Finalmente, tanto los pacientes como sus familias deben saber que si se toman corticoides durante un tiempo que oscila entre una semana y un mes el cuerpo deja de producirlos, por lo que la supresión brusca de la medicación puede tener graves consecuencias, incluyendo la muerte; por ello los corticoides deben ser rebajados de forma progresiva y lentamente, de manera que se permita al organismo volver a comenzar su propia producción.

Azatioprina

La azatioprina es un inmunosupresor, esto es, una medicación que disminuye la inmunidad.

Su mecanismo de acción se basa en inhibir la producción de ADN, que es un proceso que necesitan las células para dividirse; su efecto inmunosupresor se produce porque interfiere la multiplicación de los linfocitos (glóbulos blancos que controlan la función inmune).

Se administra por vía oral y, aunque normalmente es mejor tolerada que la ciclofosfamida (discutida a continuación), puede tener algunos efectos secundarios que necesitan controles periódicos.

La azatioprina puede producir toxicidad gastrointestinal, aunque es poco frecuente. Así, puede producir úlceras en la boca, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y, más raramente, toxicidad hepática. También puede tener efectos secundarios a nivel hematopoyético, produciendo una leucopenia (reducción del número de glóbulos blancos) que se relaciona con la dosis administrada o, de forma aún más infrecuente, una reducción del número de glóbulos rojos o de plaquetas.

La utilización de azatioprina a largo plazo aumenta, como otros inmunosupresores, el riesgo de infecciones o de que éstas sean más graves. En particular, es más frecuente la infección por el virus de la varicela-zoster. El uso prolongado de azatioprina podría estar asociado teóricamente con un aumento del riesgo de desarrollar tumores, aunque hasta el momento no hay evidencias de que sea así.

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida es un inmunosupresor que, al disminuir el funcionamiento del sistema inmune, reduce la inflamación en enfermedades autoinmunes. Actúa sobre la síntesis de

ADN interfiriendo la multiplicación de las células, por lo que actúa sobre todo sobre células de proliferación rápida, como células sanguíneas, cabellos y células intestinales. Su efecto inmunosupresor se produce por que interfiere la multiplicación del tipo de glóbulo blanco que controla la función inmune (linfocito).

La ciclofosfamida se usa tanto por vía oral como por vía intravenosa. En reumatología se utiliza habitualmente en tratamientos intermitentes (una dosis mensual) a dosis moderadas o altas vía intravenosa, lo que produce menos efectos secundarios que la pauta usada en el tratamiento del cáncer.

Es más potente y tiene más y mayores efectos secundarios que la azatioprina, por lo que requiere un estricto control clínico y analítico. Los más frecuentes son náuseas y vómitos, aunque también puede producir fragilidad o pérdida reversible del cabello, así como una reducción excesiva del número de glóbulos blancos o plaquetas circulantes, que pueden motivar un ajuste de las dosis o la suspensión temporal del tratamiento.

La ciclofosfamida puede producir alteraciones en la vejiga urinaria, ocasionando hematuria (sangre en la orina), aunque esta complicación es mucho más frecuente cuando se toma a diario vía oral que en ciclos mensuales; por ello se recomienda que los pacientes que reciban este tratamiento beban abundantes líquidos.

Con todo, los efectos secundarios más importantes a largo plazo son el mayor riesgo de infecciones, sobre todo en tratamientos combinados con corticoides a dosis altas (que potencian este efecto secundario), el desarrollo de tumores, y la afectación de la fertilidad. Estas dos últimas complicaciones son dosis-dependientes (dependen de la dosis total recibida).

Metotrexato (MTX)

El MTX es un fármaco que se ha utilizado durante muchos años en niños con distintas enfermedades. Interfiere con la disponibilidad de una vitamina necesaria para la división de las células por lo que, a dosis muy altas, se ha utilizado para el tratamiento de algunos tumores. En reumatología, sin embargo, se usa a dosis muy bajas y sólo se administra intermitentemente (una vez a la semana), por lo que su efecto antiinflamatorio se lleva a cabo a través de otros mecanismos.

Habitualmente el tratamiento con MTX es a largo plazo, recomendándose mantener la medicación hasta por lo menos 6 a 12 meses después de que se controle la enfermedad (remisión). El MTX se encuentra disponible de dos maneras, vía oral o inyectable; tanto la vía de administración como las dosis son elegidas por el reumatólogo en función de la enfermedad de cada paciente.

Los comprimidos se absorben mejor cuando se toman antes de las comidas, preferentemente con agua. Cuando los pacientes no toleran la medicación vía oral se puede utilizar la forma inyectable, que presenta la ventaja de tener una mejor absorción y menores efectos gastrointestinales; en este caso se puede poner subcutánea (justo debajo de la piel) como se ponen las inyecciones de insulina, aunque también se puede administrar en el músculo o intravenosa.

En general el MTX es una medicación bien tolerada y con escasos efectos secundarios. Los más frecuentes son náuseas y molestias gástricas que pueden controlarse tomando el MTX por la noche antes de acostarse; la administración de una vitamina (ácido fólico o folínico) disminuye la frecuencia de estos efectos digestivos así como la toxicidad hepática del MTX. Si a pesar de ello persisten los síntomas se pueden pautar

antieméticos (medicación contra los vómitos) antes del MTX o cambiar la vía de administración de oral a inyectable.

Otros efectos secundarios menos frecuentes incluyen úlceras en la boca o una disminución del recuento de glóbulos blancos que suele ser muy leve. El MTX puede producir otras alteraciones analíticas, incluyendo la elevación de los niveles de algunos enzimas hepáticos; éstos se normalizan al rebajar o suspender la medicación, pudiendo reintroducir el MTX una vez que los análisis se han normalizado. Este tratamiento puede producir en casos muy contados erupciones cutáneas o reacciones de hipersensibilidad. Por ello, mientras los pacientes tomen MTX es necesario realizar periódicamente análisis de sangre.

Algunos efectos secundarios de la medicación descritos en adultos son excepcionalmente raros en niños, incluyendo el desarrollo de fibrosis del hígado y la aparición de tos irritativa o problemas pulmonares. La menor toxicidad hepática en niños parece ser debida a su falta de exposición a otros irritantes hepáticos como las bebidas alcohólicas.

Finalmente, el MTX no aumenta el riesgo de infección aunque sí es cierto que determinadas infecciones pueden tener un curso mas grave en pacientes que lo toman. Las más importantes son las paperas y, sobre todo, la varicela. En caso de que el paciente no haya pasado la varicela y tenga contacto con alguien que la tenga es importante informar inmediatamente de ello al reumatólogo, ya que hay tratamientos que evitan o reducen sus complicaciones. Antes de iniciar tratamiento con MTX se pueden hacer unos análisis para confirmar que un niño ha pasado la varicela o proceder a su vacunación.

En el caso de los adolescentes tratados con MTX conviene hacer dos puntualizaciones. La primera es que no deben ingerir bebidas alcohólicas, ya que pueden favorecer la aparición de toxicidad hepática. La segunda es que las adolescentes sexualmente activas deben utilizar correcta y rigurosamente algún método anticonceptivo eficaz, ya que en caso de embarazo el MTX puede dañar al feto.

Hidroxicloroquina

La hidroxicloroquina se utilizó inicialmente para el tratamiento de la malaria, aunque también puede actuar sobre otros procesos relacionados con la inflamación. Es una medicación fácil de tomar (una vez al día) y habitualmente bien tolerada.

Su efecto secundario más frecuente es la aparición de intolerancia gastrointestinal, en general leve, aunque su efecto más grave es la toxicidad ocular; la hidroxicloroquina se acumula en la retina, la parte del ojo responsable de la visión, donde persiste durante mucho tiempo, incluso después de suspender la medicación. Este tipo de efecto secundario es extremadamente infrecuente cuando se utiliza hidroxicloroquina a dosis bajas como sucede en Reumatología, aunque puede producir pérdida de visión aún después de interrumpir el tratamiento. Por ello, a pesar de que la necesidad y frecuencia de las revisiones oftalmológicas en pacientes que reciben dosis bajas de hidroxicloroquina continua siendo objeto de debate, parece razonable que los pacientes con este tratamiento sean evaluados periódicamente por el oftalmólogo.

Sulfasalazina

La sulfasalazina es el resultado de la combinación de un antimicrobiano y de un antiinflamatorio. Fue desarrollada hace muchos años cuando se pensaba que la artritis reumatoide del adulto era una enfermedad infecciosa; a pesar de lo erróneo de este

planteamiento la sulfasalazina ha demostrado ser efectiva en el tratamiento tanto de diferentes tipos de artritis como de un grupo de enfermedades caracterizadas por inflamación intestinal crónica. Se administra por vía oral.

No es infrecuente que la sulfasalazina produzca efectos secundarios, entre los que se incluyen problemas gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos y diarrea), toxicidad hepática (elevación de las transaminasas), reacciones alérgicas, citopenias (disminución del número de células de la sangre), y disminución de las inmunoglobulinas en el suero. Por ello los pacientes tratados con sulfasalazina deben realizarse analítica periódicamente.

Este fármaco no debe ser administrado a pacientes con la forma sistémica de la artritis idiopática juvenil o con lupus, ya que en ellos la sulfasalazina produce toxicidad con mayor frecuencia.

Colchicina

La colchicina es un derivado de semillas secas de colchicum, género de plantas floreadas de la familia de las liliáceas conocido desde hace siglos. Se administra por vía oral e inhibe la función y número de glóbulos blancos, bloqueando de esta manera la inflamación.

La mayoría de sus efectos secundarios están relacionados con el sistema digestivo, e incluyen diarrea, náuseas, vómitos y dolores abdominales. Estos síntomas habitualmente responden a la reducción de la dosis por lo que, una vez que desaparecen, se puede aumentar la cantidad de colchicina poco a poco hasta alcanzar la dosis correcta.

Otros efectos adversos mucho más infrecuentes incluyen erupciones en la piel, caída del cabello, y una disminución del número de células sanguíneas que se recupera al suspender el tratamiento. Por este motivo se recomienda la realización periódica de análisis de sangre.

De forma excepcional puede producir en pacientes con problemas renales o hepáticos una debilidad muscular (miopatía) que desaparece al suspender la medicación. También es excepcional la afectación de los nervios periféricos (neuropatía), cuya recuperación es más lenta que la miopatía.

La colchicina puede producir, como tantas otras medicinas, intoxicaciones graves cuando se toma en dosis muy superiores a las utilizadas habitualmente, por lo que los padres deben asegurarse de que esta medicación –como todas las demás– no está al alcance de los niños.

La colchicina se puede tomar durante el embarazo.

Agentes anti-TNF

El factor de necrosis tumoral (TNF) es una molécula que juega un papel central en la respuesta inflamatoria. Los avances que se han producido en los últimos años en el campo de la biotecnología han permitido el desarrollo de medicinas (“terapias biológicas”) que inhiben selectivamente al TNF, incluyendo bloqueantes de los receptores del TNF (Etanercept) y anticuerpos anti TNF (Infliximab y Adalimumab).

El etanercept se administra mediante inyección subcutánea dos veces a la semana. Como ocurre con los diabéticos que utilizan insulina o los pacientes que siguen tratamiento con MTX parenteral se puede enseñar a los pacientes y/o a sus padres a poner estas

inyecciones. Puede producir reacciones locales (erupciones, picor o hinchazón) en el punto de la inyección, pero son normalmente leves y de corta duración.

El Infliximab sólo se puede administrar por vía intravenosa, por lo que requiere estancia hospitalaria. Durante la infusión de la medicación se pueden producir reacciones alérgicas cuya gravedad oscila entre leve (agitación, erupción en la piel y picor), fáciles de tratar, y muy graves, con hipotensión (tensión arterial baja) y riesgo de shock. Estas reacciones alérgicas se producen después de la primera infusión y se deben a la producción de anticuerpos (defensas) contra una porción de la molécula del Infliximab que es de origen murino (de ratón). Una vez que se produce una reacción alérgica grave se debe suspender la medicación.

El Adalimumab es igual que el Infliximab pero humanizado (no tiene componentes murinos). Como el Etanercept se administra vía subcutánea.

Todos estos fármacos tienen un potente efecto antiinflamatorio que persiste mientras se sigan administrando. Su principal efecto secundario es que confieren una gran susceptibilidad para padecer infecciones, especialmente la tuberculosis. Cuando se produce una infección grave se debe suspender el tratamiento.

Dado que estos fármacos son muy recientes, no se tienen datos sobre la seguridad de su utilización a largo plazo, menos aún en niños. De manera excepcional se ha relacionado el tratamiento con estos fármacos con la aparición de enfermedades autoinmunes diferentes de la artritis; por otro lado, no existe ninguna evidencia de que estas terapias predispongan a padecer cáncer.

Hay otras terapias biológicas no basadas en el bloqueo del TNF, como son los anticuerpos IL1ra, IL6, etc., que están siendo utilizados en el tratamiento de algunas enfermedades reumáticas en adultos y, de manera experimental, en algunos niños.

Todos los agentes biológicos son muy caros.