

## **Efectos adversos de fármacos**

**Dr. Ángel Ponferrada**

Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid

### **¿Tienen riesgos los medicamentos que me han prescrito?**

En la Enfermedad de Crohn y en la Colitis Ulcerosa se pueden utilizar diversos medicamentos, de forma que, cada médico selecciona junto con el paciente, entre todos los disponibles, los que mejor se adaptan al tipo de enfermedad y gravedad en cada enfermo. Sin embargo, también pueden tener efectos secundarios y riesgos que se valoran y vigilan a lo largo del tratamiento. Cada situación requiere un tratamiento específico que puede no ser adecuado en otros casos. Por tanto, todos estos fármacos deben ser utilizados bajo supervisión médica y nunca por propia decisión del paciente.

Es importante destacar que todo lo comentado en este resumen es una visión general. En cualquier caso, es el médico habitual del paciente quien conoce la situación concreta de cada enfermo. Debe ser él, junto con el paciente, quien decida que fármaco o fármacos cree más oportuno utilizar en cada momento. Por tanto, recuerde que no debe automedicarse ya que puede perjudicarlo más que ayudarlo.

Aunque, su médico ya le habrá informado, el paciente puede comprobar qué fármaco está tomando mirando su composición en la caja del medicamento recetado, puesto que a continuación no se detallarán los nombres comerciales.

### **¿Cuáles son los principales efectos secundarios de los medicamentos que se usa para tratar los síntomas de la enfermedad inflamatoria?**

Se utilizan para mejorar algunos de los síntomas típicos de estas enfermedades. No son fármacos para actuar específicamente contra la inflamación del intestino, sino que sólo pretenden mejorar los síntomas. El hecho de que sean medicamentos “más generales” no quiere decir que deban tomarse sin indicación ni supervisión médica, ya que también tienen sus riesgos y posibles efectos secundarios. Es el médico junto con el paciente, quien valorando su riesgo/beneficio, decide en que situación utilizarlos y como. Entre ellos destacaremos varios:

#### **Analgésicos y antipiréticos.**

– Los analgésicos son para el dolor abdominal, de articulaciones, etc, mientras que los antipiréticos son para bajar la fiebre.

Muchos son antiinflamatorios y por tanto pueden asociarse a aparición de síntomas leves como diarrea o estreñimiento, dispepsia (sensación de digestiones pesadas, náuseas o malestar abdominal y dolor en “zona gástrica”). Sin embargo y aunque muy raramente, pueden presentarse complicaciones como hemorragias digestivas, úlceras gastroduodenales y perforaciones del tubo digestivo. Muchos de estos riesgos son favorecidos por varios factores como el abuso indiscriminado, la edad del paciente, consumo de alcohol o combinación con otras medicinas que pueden ocasionar efectos adversos como los corticoides.

El paracetamol no aumenta el riesgo de hemorragia digestiva pero debe utilizarse con especial precaución en pacientes con problemas de hígado.

El Metamizol también ampliamente utilizado, puede asociarse a reacciones alérgicas y excepcionalmente entre un 0,2 a 2 casos por millón, agranulocitosis, enfermedad muy grave en la que la “fabrica” de glóbulos blancos, la médula ósea, deja de funcionar.

Hay analgésicos más potentes utilizados ocasionalmente llamados opioides (derivados o de la familia de la morfina), como el tramadol. Se asocian fundamentalmente a náuseas, vómitos, “mareos” y somnolencia.

### **Espasmolíticos.**

– Los espasmolíticos como el N-Butilbromuro de hioscina son fármacos usados para calmar los retortijones y el dolor cólico que aparece en estas enfermedades. Pueden asociarse a sequedad de boca y ojos, alteraciones en la visión, taquicardia, vértigo y excepcionalmente a dificultad para orinar. Deben utilizarse con mucha precaución en los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal ya que puede asociarse a estreñimiento grave que condicione la aparición de un “megacolon tóxico”, enfermedad del intestino grueso en el que hay una inflamación e infección muy importante del mismo y que puede requerir una cirugía urgente.

### **Astringentes.**

– Los astringentes o antidiarreicos, son para ayudar a cortar la diarrea. Aunque son útiles en algunas ocasiones, deben utilizarse con precaución, ya que en algunos casos concretos podrían favorecer la aparición de un megacolon tóxico. Asimismo pueden producir náuseas, vómitos, empeorar el dolor abdominal o somnolencia.

### **¿Cuáles son los principales efectos secundarios de los medicamentos que tomo específicamente para la enfermedad inflamatoria intestinal?**

Éstos son medicamentos que se utilizan para disminuir la inflamación que se produce en el aparato digestivo. Se pueden utilizar en los periodos de brote o empeoramiento agudo de la enfermedad o como tratamiento de mantenimiento, es decir, para impedir o disminuir la posibilidad de estos brotes.

Los grupos de fármacos que se utilizan en esta enfermedad son los siguientes:

- Aminosalicilatos
- Antibióticos.
- Corticoides
- Inmunosupresores
- Biológicos.

### **Aminosalicilatos.**

Los aminosalicilatos son unos de los fármacos más utilizados en la colitis ulcerosa. Existen comercializados diversos preparados, aunque los más utilizados son la Mesalazina (también llamada 5-aminosalicilato o 5-ASA) y la **Sulfasalazina**.

Pueden administrarse por la boca en forma de gránulos, comprimidos o cápsulas. También pueden utilizarse a través del ano en forma de supositorios, enemas (líquidos) o espuma por la elevada concentración que alcanzan así en la parte final del colon.

– La Sulfasalazina tiene efectos secundarios hasta en un 40% de los casos como náuseas, vómitos, dolor de cabeza, malestar en el estómago o fatiga. Habitualmente son leves y en ocasiones mejoran administrando la medicación con la comida o disminuyendo la dosis para volver a aumentarla progresivamente poco a poco. Ocasionalmente puede teñir la orina de color anaranjado. Sin embargo, en algunas ocasiones pueden ser tan intensos que lleven a la retirada del fármaco. Mucho más raramente puede ocasionar reacciones alérgicas de la piel, daño en la médula ósea, inflamación del páncreas, del hígado (elevación de transaminasas), pulmón o corazón. También es frecuente la presencia de cambios en el esperma (disminución de la cantidad y movimiento de los espermatozoides) que produce infertilidad, aunque este fenómeno es reversible con la retirada del fármaco. Puede favorecer un déficit de ácido fólico por lo que se aconseja tomar suplementos vitamínicos que lo contengan.

Gran parte de los efectos secundarios de la Sulfasalazina se deben a una de sus partes, la sulfapiridina. Por ello se diseñaron posteriormente nuevos salicilatos, sin dicha fracción de la molécula, como la mesalazina y olsalazina, en aras de diseñar medicamentos mejor tolerados. Son muy bien tolerados, aunque pueden asociarse a alguna molestia de tipo abdominal, náuseas, vómitos y dolor de cabeza. También se han detectado excepcionalmente alguna de las manifestaciones anteriormente comentadas con la sulfasalazina. Con olsalazina, además se ha descrito la posibilidad de diarrea, especialmente en la primera semana de tratamiento.

La tolerancia y seguridad de los aminosalicilatos hace que puedan ser utilizados sin problemas en el embarazo (asociándose a suplementos de ácido fólico) y en la lactancia.

### **Antibióticos**

Los antibióticos se utilizan cuando hay brotes graves con fiebre, complicaciones como la presencia de fístulas o en los que puede haber una infección sobreañadida a la inflamación.

– Dentro de los más utilizados está el metronidazol, que puede producir molestias en la región del estómago y, en los tratamientos largos, sensaciones de hormigueo en los pies o posibles infecciones por hongos en la boca. En ocasiones puede oscurecer la orina adoptando un color rojizo. Asimismo debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas hasta como mínimo un día después de dejar esta medicación ya que puede producirle dolor de estómago y cabeza, náuseas y vómitos, enrojecimiento de predominio en la cara y palpitaciones.

Debe utilizarse con especial precaución durante el embarazo y solo en casos que su médico lo autorice, siendo recomendable evitar el primer trimestre. Se suele recomendar suspender la lactancia durante su uso.

– También se utiliza el Ciprofloxacino solo o, en ocasiones, asociado al anterior. Puede acompañarse de náuseas, molestias abdominales y elevación transitoria de transaminasas. Se ha asociado ocasionalmente a rotura de los tendones y colitis por antibióticos. No se recomienda en general su uso prolongado durante embarazo y lactancia.

### **Corticoides**

Son medicamentos también con efecto antiinflamatorio, que se utilizan en las fases de brotes o empeoramiento de la enfermedad. Es frecuente que se utilicen durante unas semanas, pero debe intentarse su reducción progresiva y retirada tras la mejoría.

Los más utilizados clásicamente son la prednisona y la prednisolona. Se pueden utilizar vía intravenosa en los brotes graves o por vía oral. También se emplean por vía rectal, en este caso esencialmente la budesonida (véase más adelante). Estos medicamentos son

eficaces en casi dos tercios de los pacientes en los que se utilizan, y siguen siendo fundamentales para el tratamiento de la enfermedad.

Sus efectos secundarios debe conocerlos el paciente para no asustarse pero también para evitar su abuso. En primer lugar destacar que son relativamente frecuentes los síntomas dispépticos (molestias a nivel del estómago). No existen datos sobre si los antiulcerosos pueden mejorar estos síntomas y tampoco se ha demostrado que por sí sola, la toma de corticoides se asocie a mayor riesgo de úlcera gástrica o duodenal, con lo que el uso indiscriminado de protectores de la mucosa gástrica no está justificado, a no ser que el paciente tome además otros fármacos (antiinflamatorios no esteroideos o anticoagulantes).

En los tratamientos cortos (como se utilizan habitualmente) los efectos secundarios suelen ser menos importantes y principalmente estéticos (aumento de peso, retención de líquidos, acné, vello, estrías, cara de luna llena). Pueden asociarse a leves alteraciones del comportamiento como euforia excesiva, aumento de apetito, insomnio y ocasionalmente depresión. También favorecen un incremento de los niveles transaminasas, de colesterol, de la tensión arterial y de la glucosa (provocando la aparición o el empeoramiento de diabetes previa). Todas ellas suelen ser leves, controlables y mejoran tras su retirada.

En los tratamientos largos o a altas dosis tienen efectos más importantes y por ello deben evitarse. Se asocian a aparición de estrías más importantes y fragilidad de la piel, a cambios de distribución de la grasa en el cuerpo, dolores de articulaciones y músculos y aumentan el riesgo de infecciones. Asimismo pueden perpetuar una depresión, una hipertensión, producirse cataratas o aumentar la presión intraocular (glaucoma). Un problema especialmente relevante en los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal es que en torno a un cuarto de ellos tiene la densidad mineral ósea disminuida. Ello se debe a múltiples factores como el sexo femenino por razones hormonales, el consumo de tabaco, la desnutrición que en ocasiones se asocia a estas enfermedades, etc. Los corticoides por sí mismos alteran la actividad de las células que intervienen en la calcificación y modelación ósea. Por ello, favorecen el desarrollo de osteoporosis. Eso hace que se incremente la posibilidad de fracturas en los huesos, aplastamientos vertebrales, etc. Para evitar los efectos nocivos sobre el hueso, deben administrarse junto con calcio y vitamina D y evitar estos tratamientos prolongados aunque sean a bajas dosis.

Además existen otros tipos de corticoides que pueden tener menos efectos secundarios y ser menos nocivos sobre el hueso, pero se utilizan sólo en situaciones concretas. Existen dos comercializados, la budesonida y el dipropionato de beclometasona. También se utilizan en periodos cortos, e igualmente deben retirarse como los "corticoides clásicos".

En general, los corticoides son medicamentos seguros durante el embarazo aunque deben evitarse en el primer trimestre de embarazo salvo que sean imprescindibles. En la lactancia los corticoides pasan a la leche materna, recomendándose desechar la leche de las siguientes 4 horas si la madre toma más de 20 mg de Prednisona.

### **Inmunosupresores**

Se utilizan habitualmente cuando no se responde a los corticoides o se depende de ellos y, en las situaciones más complicadas como por ejemplo, cuando hay fístulas, cuando la enfermedad reaparece tras haberse operado o es extensa. Siempre que su médico se los prescribe es porque considera que en su caso los beneficios que aportan superan los riesgos. Dentro de ellos existen varios:

– La azatioprina y la mercaptopurina son fármacos seguros con un control adecuado. Los efectos secundarios más frecuentes son las molestias gastrointestinales, náuseas, vómitos

y cansancio. Generalmente mejoran disminuyendo la dosis y volviendo a introducirlos poco a poco. A veces también se soluciona cambiando uno por otro.

Los pacientes que los toman siempre deben realizarse análisis de sangre durante el tratamiento, para vigilar la posible aparición de efectos indeseables más importantes. Entre los más típicos están la posible disminución de los glóbulos blancos (hasta en el 2%) o la inflamación del hígado (hasta en el 5%). También pueden controlarse disminuyendo la dosis, aunque a veces requieren la retirada del medicamento. Asimismo se asocian a pancreatitis (hasta en el 3-10%), fiebre e infecciones (especialmente cuando se administran junto a otros inmunosupresores o corticoides) y erupciones cutáneas (5%). Se han realizado extensas investigaciones sobre la posibilidad de que estos fármacos pudieran aumentar el riesgo de linfoma y otros tumores. Parece existir un mínimo incremento de aparición de linfomas, si bien el riesgo sigue siendo muy bajo. Si es más evidente su asociación a cáncer de piel no melanoma, por lo que es fundamental evitar la exposición solar y siempre utilizar protectores solares. Asimismo cualquier lesión extraña, que no cicatrice o aparezca una y otra vez debe ser consultado siempre con su médico habitual o dermatólogo.

Son seguros durante el embarazo, preferibles frente a otros inmunosupresores y, en general, no hay que retirarlos durante el mismo. Estos medicamentos pasan a la leche materna en muy baja cantidad o nula y, en general pueden utilizarse. Se puede minimizar la exposición del niño esperando 3 horas para amamantar desde la toma de la dosis.

– Ciclosporina y tacrolimus son otros fármacos similares utilizados para evitar el rechazo en el trasplante de órganos, y han demostrado su eficacia para tratar los brotes de colitis ulcerosa que no responden a corticoides intravenosos a dosis adecuadas (corticorresistencia). Es un fármaco que habitualmente se maneja en el hospital y que requiere unos controles especiales para ajustar sus dosis. Deben vigilarse la tensión de la sangre y la función del riñón durante su administración mediante análisis de sangre. Asimismo pueden asociarse a dolor de cabeza y temblores, calambres musculares, fatiga, aumento de colesterol y sensación de hormigueo. Como los anteriores, también incrementan el riesgo de infecciones, si bien la mayoría de los datos disponibles proceden de pacientes trasplantados que suelen estar con más fármacos inmunosupresores.

Finalmente cabe destacar que se ha observado un ligero aumento de riesgo de linfoma y de cáncer de piel, pero también los datos provienen de tratamientos largos, situación no habitual con estos medicamentos en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

No hay evidencia de que favorezcan las malformaciones en el embarazo, si bien sólo se recomienda utilizar en casos concretos y por tanto cuando el beneficio supera el riesgo potencial para el feto. En relación a la lactancia aunque no hay datos claros de efectos adversos en lactantes de madres que los tomaban, se recomienda se evite.

– Metotrexato se administra ocasionalmente en la enfermedad de Crohn en determinadas circunstancias. Suele administrarse inyectado de forma intramuscular o subcutánea. Los principales efectos secundarios son digestivos como náuseas, vómitos, diarrea o aftas en la boca; si bien suelen evitarse con la administración al día siguiente de ácido fólico. Asimismo deben realizarse controles y análisis a lo largo del tratamiento ya que, aunque muy raramente, pueden dañar el hígado la médula ósea o el pulmón.

No se debe utilizar durante el embarazo ya que se asocia a abortos y aumenta la probabilidad de malformaciones. Durante su uso es fundamental utilizar siempre medios anticonceptivos de tipo barrera como preservativo. Si ocurriese el embarazo, su médico le ayudará en la toma de decisión de abortar, si bien y siempre respetando su libre pensamiento, no es totalmente obligatorio y podría individualizarse interrumpiendo la medicación, administrando altas dosis de ácido fólico y seguimiento estrecho por su obstetra para descartar malformaciones.

Durante la lactancia en general esta contraindicado, aunque se haya constatado un nulo o mínimo paso a la leche materna (solo en casos de bajas dosis semanales como las utilizadas en las enfermedades autoinmunes pero no en tratamiento para el cáncer donde también son utilizados a más dosis).

### **Fármacos biológicos**

Son medicamentos llamados así porque son producidos en cultivos de tejidos, células u otros. En estas enfermedades se utilizan:

– Infliximab es un producto que bloquea una sustancia llamada TNF-alfa que interviene en la inflamación. Está indicado cuando los pacientes no responden a las medicaciones anteriores o en situaciones clínicas concretas, como la enfermedad con fístulas (habitualmente en la zona de alrededor del ano) que no han respondido a otros medicamentos. Lo llevamos usando desde hace muchos años, lo que permite conocer bien su perfil de efectos secundarios. Se administra en perfusión intravenosa en el hospital, es decir, por medio de un gotero, que lo introduce diluido en la vena entre 1 y 3 horas. Durante la infusión puede producirse dolor de cabeza o reacción con dificultad para respirar, erupciones en la piel, etc. Para prevenirlo a veces se administra una medicación antes de la infusión. Una vez que ocurren puede ser necesario disminuir la velocidad de infusión, pautar corticoides o incluso suspender la administración del fármaco. Como reacciones más tardías en los siguientes días, puede experimentarse cansancio, dolores musculares o de articulaciones o reacciones en la piel, incluso a veces acompañadas de fiebre. En casos raros se ha asociado a disminución de número de glóbulos blancos, psoriasis, empeoramiento de una insuficiencia cardíaca de base ... y hay indicios que con un riesgo muy bajo y quizá sólo en asociación a otros fármacos, podrían aumentar el riesgo de tumores como linfoma o cáncer de piel.

– Adalimumab, Golimumab y Certolizumab son productos similares al anterior que también bloquean el TNF-alfa, con la diferencia que se administran subcutáneamente (más superficial) con jeringas ya cargadas con la dosis que debe administrarse y, por tanto, puede aplicárselo el propio paciente en su domicilio. Puede asociarse a reacción cutánea en el punto de inyección. El resto de riesgos son similares.

– Vedolizumab es a diferencia de los anteriores, un anticuerpo anti-integrina. La integrinas son moléculas que provocan que los glóbulos blancos lleguen desde la sangre al foco de inflamación en el intestino y, por tanto, su bloqueo es otra vía para disminuir la inflamación. Se administra en perfusión intravenosa en el hospital durante 30 minutos. Es un fármaco recientemente comercializado y hasta ahora los efectos adversos más frecuentes descritos han sido náuseas, vómitos, dolores articulares o abdominal. Si bien cabe destacar que han demostrado en todos los estudios ser fármacos seguros a corto y largo plazo.

Al igual que los inmunosupresores, los biológicos pueden aumentar el riesgo de infecciones. Es especialmente importante para prevenirlo vacunarse conforme le indique su médico para neumococo, gripe, etc... y, acudir al médico ante síntomas iniciales de posible infección como fiebre, tos persistente, deterioro del estado general.

Durante el embarazo no parecen ser perjudiciales para el niño en ninguno de los datos disponibles. Estas medicinas si atraviesan la placenta en el tercer trimestre por lo que en algunos casos su médico puede aconsejar que los suspenda.



En la leche materna aparecen en muy pequeñas cantidades y parece poco probable tengan algún efecto perjudicial en el lactante. Si bien dados los pocos datos que se disponen siempre habrá que individualizar caso a caso.

En todos estos fármacos biológicos, para minimizar sus riesgos, algunos importantes como la posibilidad de desarrollar tuberculosis u otras infecciones, su médico practicará una serie de medidas antes de iniciar el tratamiento. Entre ellas la mencionada vacunación o la realización de una prueba cutánea denominada “de tuberculina” en dos ocasiones (una primera vez y luego repetirlo para asegurarse, ya que a veces puede ser falsamente negativa la primera vez) y una radiografía de pecho.

#### **BIBLIOGRAFIA**

- [European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies](#). Annese V, Beaugerie L, Egan L, et al. J Crohns Colitis 2015; 9(11):945-65.
- [The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease](#). van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. J Crohns Colitis 2015; 9(2):107-24.
- [Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease](#). Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. J Crohns Colitis 2014; 8(6):443-68.
- [Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management \(Spanish version\)](#). Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Rev Gastroenterol Mex 2015; 80(1):32-73.
- Ficha técnica Entyvio®. European Public Assessment Report. [Acceso el 16/05/2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002782/WC500168528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf)