

Artropatías producidas por medicamentos

Ante cualquier artropatía se debe tener en cuenta la posibilidad de que se trate del efecto indeseable de un medicamento. Por lo tanto es importante realizar una anamnesis farmacológica detallada. Muy a menudo es difícil diferenciar entre una causa primaria y un empeoramiento secundario de una patología preexistente.

Algunos síndromes producidos por fármacos se pueden confundir con una artritis reumatoide, con un lupus eritematoso sistémico, con una periartitis escapulohumeral y con otros trastornos reumáticos y artríticos. Aunque estas patologías raramente son graves o incapacitantes, su causa iatrogénica pasa a menudo desapercibida, y este conjunto de condicionantes puede conducir a la prescripción de más medicamentos y a la producción de más iatrogenia.

Los cuadros «reumáticos» producidos por fármacos se pueden agrupar en dos grandes grupos: la producción de un síndrome, generalmente reversible, en un individuo previamente sano, y la precipitación o empeoramiento de una patología preexistente.

Artralgias y artritis

Hay muchos fármacos que se han relacionado con la producción de este tipo de patologías por mecanismos diferentes.^{1,2}

Antibióticos. Las quinolonas (ácido pipemídico, norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacina) pueden producir cuadros de artralgia, a veces sólo de una articulación.^{3,4} La falta de relación entre las indicaciones para el uso de estos fármacos y los cuadros de artralgia hace que la causa de esta última pueda pasar fácilmente desapercibida. También se ha descrito que el cefamandol puede producir cuadros de artralgia (véase también Tuberculostáticos).

Vacuna de la rubéola y triple vírica. Se ha descrito la producción de artralgias asociadas a poli-neuropatía transitoria después de la administración de la vacuna rubeólica y de la triple vírica;⁵ los síntomas suelen aparecer al cabo de 10 a 70 días de la administración de la vacuna y pueden durar de 1 a 35 días.

Antihistamínicos H₂. Se han descrito casos de síntomas artríticos en enfermos previamente sanos, tratados con cimetidina y también con ranitidina y famotidina. Se cree que el mecanismo sería un bloqueo de los receptores H₂ de las articulaciones.³

Bloqueadores b-adrenérgicos. A pesar de que se han observado efectos beneficiosos del propranolol en pacientes con artritis reumatoide, el número de bloqueadores b-adrenérgicos asociados a la producción de síntomas artríticos es cada vez más numeroso. El fármaco que ha sido relacionado con mayor frecuencia con esta patología es el metoprolol, pero también hay casos descritos con propranolol, atenolol, pindolol, acebutolol y timolol. Algunos autores sugieren que esta reacción sería debida a una deshidratación del líquido sinovial.^{1,2,7,8}

Corticoides. El síndrome de abstinencia de corticoides se manifiesta por mialgias que pueden ir acompañadas de artritis. No obstante, en algunas ocasiones se han observado artralgias y artritis paradójicamente durante el tratamiento con corticoides.

Laxantes. En pacientes abusadores crónicos de laxantes se ha descrito una artropatía deformante indolora que afecta fundamentalmente las manos, y cuya patología es incierta. Se ha sugerido que el mecanismo podría ser la depleción de potasio¹ o bien algún otro elemento de la enfermedad intestinal crónica producida por el abuso de estos medicamentos.²

Barbitúricos. Desde hace más de 25 años se conoce la relación entre el uso de fenobarbital y otros barbitúricos y la aparición de un síndrome caracterizado por artralgias en el hombro y en otras articulaciones de las extremidades superiores, que a menudo se acompañan de contracturas y otras alteraciones. El síndrome suele ser bilateral, aunque también se han descrito casos de afectación unilateral. Los síntomas suelen aparecer al cabo de semanas, meses o años de comenzar el tratamiento. En algunos casos, después de un período de 3 a 9 meses del inicio de los síntomas, pueden aparecer alteraciones distroficas de las manos y contracturas de los dedos.²

Tuberculostáticos. La isoniácida puede producir un síndrome similar al descrito con los barbitúricos, pero de instauración más rápida. Generalmente afecta las manos y los músculos, y al cabo de unas semanas se pueden presentar mialgias y artralgias generalizadas. El mecanismo no se conoce del todo, pero se ha sugerido que la isoniácida interfiere el metabolismo de la serotonina y un exceso de esta sustancia podría producir fibrosis. La piracinamida y la etionamida también se han relacionado con patología articular, si bien con mucha menor frecuencia.

Otros fármacos. La fenitoína, la quinidina, las sulfamidas, la amiodarona, la mianserina y la ciclosporina, entre otras, son fármacos que se han relacionado con la producción de patología articular en casos anecdóticos.

Reacciones del tipo de la enfermedad del suero y otras reacciones de hipersensibilidad

La enfermedad del suero es una reacción de hipersensibilidad de tipo III mediada por complejos antígeno-anticuerpo circulantes, que aparece al cabo de una o dos semanas de comenzar un tratamiento o de una forma más rápida si ha habido una exposición previa. La reacción se acompaña de fiebre, a menudo con una reacción urticariforme, y al cabo de unos días aparece dolor e inflamación articular, sobre todo en las rodillas, tobillos y muñecas, de manera simétrica y bilateral.

La fiebre farmacológica es una reacción alérgica muy similar a la anterior, que puede manifestarse en forma de artralgias, fiebre y reacciones cutáneas.

Ambos tipos de reacciones pueden ser producidos por una larga lista de fármacos. La penicilina es el que se les ha asociado con más frecuencia.¹

Se ha descrito un caso especialmente grave de artropatía acompañada de erupción y conjuntivitis asociada al uso de carbimazol y otro de artritis incapacitante atribuida a la vacuna contra la gripe porcina.²

También se considera que la poliartritis febril aguda tiene un mecanismo inmunológico; la prazosina es uno de los medicamentos que han sido implicados en este tipo de reacción.²

La colitis producida por clindamicina se acompaña, a veces, de una poliartritis migratoria aguda.²

Finalmente, hay que tener en cuenta que cualquier reacción cutánea generalizada producida por medicamentos se puede acompañar de una artritis o de una artralgia leves.

Otras artropatías relacionadas con medicamentos

Artritis gotosa aguda. Constituye, probablemente, una de las formas más dolorosas de artritis inducida por medicamentos. La hiperuricemia y la gota pueden ser consecuentes a un aumento de la producción de ácido úrico o a una disminución de su excreción renal. Los fármacos que se han relacionado con mayor frecuencia con aumentos de los niveles plasmáticos de ácido úrico son los diuréticos tiazídicos y análogos, sobre todo en mujeres de edad avanzada tratadas de manera crónica,¹ mediante una disminución de la filtración glomerular y un efecto sobre el túbulo.² Otros fármacos (ácido acetilsalicílico a dosis bajas, quimioterápicos antineoplásicos, ácido nicotínico a dosis elevadas, piracinamida, etc.) pueden producir un aumento del nivel plasmático de ácido úrico, que a veces se acompaña de una crisis gotosa.

Trastornos del colágeno. La artralgia y la artritis pueden constituir una de las primeras manifestaciones de cualquier enfermedad del colágeno; ciertos fármacos pueden agravar, activar o, incluso, producir algunas de estas enfermedades. La administración intravenosa del complejo hierro-dextrano puede agravar una artritis reumatoide; también se ha observado que este fármaco puede producir artralgias en enfermos que previamente no tenían artritis reumatoide.² El levamisol también puede producir un empeoramiento de una artritis reumatoide. El hierro administrado por vía oral para el tratamiento de la anemia asociada a la artritis reumatoide se puede depositar en los tejidos articulares y actuar como un factor adicional de empeoramiento de la inflamación.¹ Se han descrito casos en los que la producción o el empeoramiento de una artritis reumatoide ha sido atribuido a los contraceptivos orales. No obstante, la mayoría de los estudios epidemiológicos han sugerido una reducción del riesgo^{9,10} o bien que no existía ninguna asociación ni positiva ni negativa.¹¹

Datos de la tarjeta amarilla en Cataluña

En cinco años se han evaluado unas 4.200 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos; solamente en 32 una de las reacciones notificadas fue artralgia y/o artritis.

En 21 notificaciones una de las reacciones adversas fue artralgia. Se trataba de 16 mujeres, de edad media de 40 años (7-70) y de 5 hombres, de edades comprendidas entre 6 y 31 años. En 16 de estos casos la artralgia formaba parte de un síndrome más general con manifestaciones de hipersensibilidad (urticaria, fiebre, etc.). Los medicamentos implicados en estos casos son muy numerosos e incluyen antibióticos (amoxicilina, penicilina procaína, penicilina benzatina, minociclina, fosfomicina, espiramicina, isoniácida, econazol y una combinación de anfotericina B y tetraciclina), complejo hierro-dextrano, corticoides (prednisona, parametasona y una combinación de dexametasona, dipirona, piridoxina, hidroxibalamina y cocarboxilasa), analgésicos (ácido acetilsalicílico y paracetamol) y otros fármacos (amitriptilina y tioridacina). En los otros 5 casos la artralgia fue la única reacción notificada y los medicamentos sospechosos fueron: hierro-dextrano, piroxicam, nifedipina «retard», bezafibrato y la vacuna de la fiebre amarilla.

En 8 notificaciones la artritis fue una de las reacciones adversas descritas; se trataba de 5 hombres de edades comprendidas entre 52 y 71 años y de 3 mujeres de edades comprendidas entre 23 y 58 años. En 4 casos la artritis formaba parte de una reacción de hipersensibilidad y los medicamentos sospechosos fueron el complejo hierro-dextrano, la amoxicilina con ácido clavulánico, el cotrimoxazol y la clortalidona. En 3 casos la artritis fue la única reacción notificada y los medicamentos sospechosos de haberla producido fueron orgoteína, furosemida y captopril. Finalmente, el último caso fue una artritis gotosa en un hombre de 71 años que estaba tratado desde hacía tiempo con una combinación de furosemida y triamtereno.

En los otros 3 casos la artritis y la artralgia se presentaron conjuntamente; en uno de ellos el medicamento sospechoso fue el carbimazol, en otro la indometacina y en el tercero una combinación de hidroclorotiacida y amilorida; en este último caso la reacción se acompañó de una erupción.

Conclusión

Algunos fármacos pueden ser causa de cuadros de artritis o de artralgia, que a menudo no se acompañan de otra sintomatología. Frente a una artralgia en pacientes sin antecedentes hay que incluir sobre todo el uso reciente de quinolonas, antihistamínicos H_2 , bloqueadores β -adrenérgicos o corticoides entre las posibles causas. El uso de fármacos también puede ser causa del empeoramiento de una artritis reumatoide y, más a menudo, de la precipitación de un ataque de gota.

1. Dudley Hart. F. *Drugs* 1984; 28; 347-54.
2. Davies DM. En *Textbook of adverse drug reactions*, 3.^a ed., dir por DM Davies. Oxford: Oxford University Press, 1985; 455-72.
3. Idänpään-Heikkilä JE, Tuomisto J. En *Side effects of drugs, Annual 11*, dir por MNG Dukes. Amsterdam: Elsevier, 1987; 258-68.
4. Jügst G, Mohr R. *Drugs* 1987; 34 (suppl 1): 144-9.
5. Peltola H, Heinonen OP. *Lancet* 1986; 1: 939-42.
6. Einarson TR, Turchet EN, Goldstein JE, MacNay KR. *Drug Intell Clin Pharm* 1985; 19: 201-2.
7. Savola J. *Br Med J* 1983; 287: 1256-7.
8. Sills JM, Bosco L. *JAMA* 1986; 255: 198-9.
9. Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Lancet* 1978; 1: 569-71.
10. Vandenbroncke JP, Boersma JW, Festen JJM, et al. *Lancet* 1982; 2: 839-42.
11. Del Junco DJ, Annegers JF, Luthra HS, et al. *JAMA* 1985; 254: 1938-41.

Crónica y novedades

Alteraciones hepáticas producidas por fármacos

Después de su absorción, los fármacos administrados por vía oral pasan por el hígado, en donde son «filtrados» antes de llegar a la circulación general. Además, el hígado interviene en la metabolización de numerosos fármacos. La interacción entre hígado y medicamentos determina que las reacciones de hepatotoxicidad puedan tener una especial relevancia clínica. Algunas de estas reacciones pueden ser graves. Se trata de cuadros inespecíficos, cuyo diagnóstico causal puede pasar desapercibido. A menudo el mecanismo de producción es desconocido.

En 5 años se han recibido 102 notificaciones de alteraciones hepatobiliares, que constituyen un 3,2 % del total.

Agradeceremos la notificación de todas las sospechas de reacciones hepáticas producidas por medicamentos que se observen.

Efectos indeseables de los antisépticos urinarios

En la actualidad se utilizan numerosos antibióticos y quimioterápicos antibacterianos para el tratamiento de infecciones urinarias. Sería interesante conocer con mayor detalle el perfil de sus efectos indeseables, con el fin de contribuir a establecer la relación beneficio/riesgo de cada pauta de tratamiento. Es necesaria la notificación de los acontecimientos adversos susceptibles de ser efectos indeseables de medicamentos que se registren en pacientes tratados de infecciones urinarias.

Efectos indeseables psiquiátricos de los hipnosedantes

Con el último número del Boletín enviamos una «tarjeta blanca» con un pequeño cuestionario sobre efectos indeseables psiquiátricos de los hipnosedantes. Agradeceremos que los que todavía no la hayan rellenado la envíen en los próximos días.

Depresión por fármacos

Con frecuencia creciente se atribuyen muchos cuadros depresivos al uso previo de medicamentos. Los fármacos implicados más a menudo han sido los antieméticos, cinaricina y flunaricina, hipnosedantes, anticonvulsivantes, reserpina, clonidina, los bloqueadores β -adrenérgicos más liposolubles (como timolol, propranolol, metoprolol y oxprenolol), metildopa, antiinflamatorios no esteroideos (sobre todo indometacina y sulindac), anti-tiroideos a dosis excesivas, ciclosporina, contraceptivos orales y corticoides.

En la visita de personas con síntomas depresivos se debe hacer siempre una anamnesis farmacológica detallada. La depresión es una posible patología yatrogénica mal conocida y por lo tanto es conveniente notificar las sospechas observadas.

Temblor y nifedipina

Hemos recibido algunas notificaciones que describen casos de temblor intenso en pacientes tratados con nifedipina; uno de ellos mejoró tras la suspensión del tratamiento. Con el fin de esclarecer la naturaleza de esta reacción, nos interesa recibir notificaciones de otros casos.

© Institut Català de Farmacologia. CS Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron s/n, 08035 Barcelona. El Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y persigue la promoción de un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en **Butlletí Groc** no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.

Suscripciones: España, 1.000 ptas; extranjero 10 \$. Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia.

Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho per escrit a l'Institut Català de Farmacologia.