

Efectos adversos neuropsiquiátricos de drogas inmunosupresoras utilizadas en Reumatología

María Virginia Chiappe^{1, 2}, Dario Scublinsky^{2, 3}

¹Médica Psiquiatra, Hospital de Psiquiatría Torcuato de Alvear. ²Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. ³Médico Reumatólogo, Clínica Suizo Argentina.

El uso de fármacos inmunosupresores ha ido incrementándose en las últimas décadas de la mano de un mayor conocimiento de la fisiopatología del sistema inmune y el desarrollo de la tecnología aplicada para generar drogas de alta complejidad. La utilización de dichos fármacos inmunosupresores puede producir como efecto adverso tanto manifestaciones neurológicas como psiquiátricas. El objetivo de esta revisión es describir los efectos adversos neuropsiquiátricos de las principales drogas inmunosupresoras usadas para el tratamiento de las enfermedades reumatológicas.

Introducción

La utilización de drogas inmunosupresoras es actualmente de uso corriente en enfermedades reumatológicas. Por la frecuencia de los efectos adversos neurológicos y psiquiátricos, y su importancia, al resultar muchas veces de diagnóstico diferencial con órganos blanco comprometidos en enfermedades reumatológicas (sistema nervioso central, sistema nervioso periférico) o con efectos adversos de corticoides, es por ello que resulta de gran importancia el conocimiento de los siguientes efectos adversos.

En el presente trabajo se realiza una descripción de los efectos adversos neuropsiquiátricos de las principales drogas inmunosupresoras utilizadas en la práctica reumatológica.

La detección y el registro de los efectos adversos del grupo de drogas estudiado en este trabajo suele verse subreportado y eso conlleva la dificultad en el manejo de los datos al respecto y, por ende, la obtención de conclusiones. Para evitar los sesgos antedichos se ha recurrido a fuentes oficiales y de sustento científico por lo que se llevó a cabo una búsqueda de los efectos adversos tanto neurológicos como psiquiátricos reportados por la FDA (Food and Drug Administration), así como la EMEA (European Medicine Agency) y de artículos publicados en PubMed.

Acerca de los fármacos inmunosupresores

La farmacología de las drogas inmunosupresoras ha pasado por distintas etapas, desde las primeras drogas de la década del 50' hasta las nuevas drogas biológicas de aparición en los últimos 15 años. El registro de los efectos adversos de estas drogas suele hacerse minuciosamente durante la etapa de investigación pero habitualmente se dispone de menor información durante la etapa post-marketing de dichos medicamentos. Actualmente existen registros en marcha para drogas biológicas (ej., BIOBADASAR en la Argentina).

Efectos adversos de los inmunosupresores

Antagonistas del Factor de Necrosis Tumoral (TNF)

Se ha reportado que los fármacos bloqueantes del TNF estarían involucrados en la génesis o exacerbación de enfermedades desmielinizantes tanto del Sistema Nervioso Central (SNC) como Periférico (SNP), por ejemplo la esclerosis múltiple o el síndrome de Guillain-Barré¹⁻¹⁰.

Etanercept:

Al igual que con otros integrantes de la familia de agentes anti-TNF alfa, etanercept ha sido asociado (<0,1%) con casos nuevos o exacerbaciones de desórdenes desmielinizantes del SNC o SNP. También se describen casos de mielitis transversa, neuritis óptica, esclerosis múltiple, Síndrome de Guillain-Barré, o neuropatías desmielinizantes periféricas¹⁻⁶.

En la etapa postmarketing también se describieron casos de convulsiones y parestesias^{5,6}.

Adalimumab:

Además de los efectos comunes al grupo, entre los que se destaca la potencialidad de exacerbar enfermedades

Correspondencia

E-mail: darioscublinsky@yahoo.com.ar

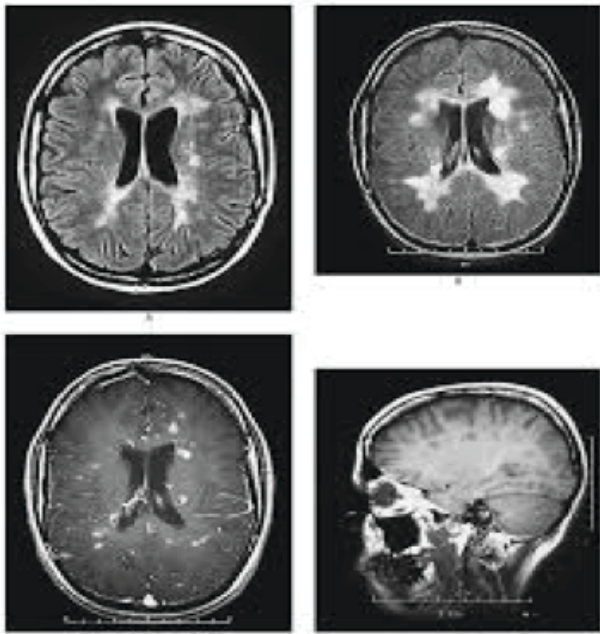


Figura. Lesiones desmielinizantes centrales. Gentileza Sección desmielinizantes, FLENI.

desmielinizantes^{8,11}, se ha reportado cefaleas en una alta proporción de casos. También se describen, pero en menor proporción, parestesias, alteraciones visuales, depresión, ansiedad e insomnio^{2,4,5,6,11}.

Infliximab:

Con el uso de este fármaco es común la presencia de vértigo, mareos, hipoestesia, parestesias. Menos frecuente es la aparición de convulsiones y neuropatía. Como efectos adversos psiquiátricos podemos encontrar: como síntomas comunes, la presencia de depresión e insomnio, y como síntomas no comunes, amnesia, agitación, síndrome confusional, somnolencia y nerviosismo. Como síntomas muy poco frecuentes está descripto la presencia de apatía²⁻⁵.

Certolizumab:

En los estudios realizados hasta la comercialización, entre los efectos adversos notificados con mayor frecuencia se encuentra la cefalea. También se describen trastornos inespecíficos de la visión, mareos, vértigo y fatiga. Se han notificado casos raros de trastornos neurológicos, incluyendo trastorno convulsivo, neuritis y neuropatía periférica^{4,5,12-15}.

Golimumab:

Con golimumab se detectaron en forma poco frecuente: depresión e insomnio. En forma frecuente: mareos y cefalea (3,2%)^{16, 17}; y muy poco frecuente: trastornos

desmielinizantes (central y periférico), alteraciones del equilibrio, disgeusia y parestesias^{4-6,16,17}.

Otras drogas biológicas

Rituximab:

Como síntomas neurológicos se han reportado parestesias, hipoestusias y mareos. También se ha reportado, menos frecuentemente, la presencia de disgeusia, neuropatía periférica y parálisis del nervio facial. Como síntomas psiquiátricos se ha reportado depresión y nerviosismo, agitación e insomnio^{4-6,18-20}.

Para el caso de pacientes con antecedentes de enfermedad desmielinizante, algunos grupos recomiendan utilizar rituximab como primera opción de biológicos en artritis reumatoidea²¹.

Abatacept:

El efecto adverso neurológico más frecuente es cefalea; también se describen mareos, parestesias, fatiga, astenia. Se ha descripto depresión, ansiedad, trastornos del sueño como trastornos psiquiátricos^{4, 5, 6, 18}.

Tocilizumab:

Actualmente se desconocen las posibilidades de que se produzca una desmielinización central con tocilizumab. Los trastornos del sistema nervioso más frecuentemente observados con esta droga son: cefalea y mareos^{4-6,18}.

Belimumab:

Los trastornos psiquiátricos más frecuentemente observados con esta droga son depresión e insomnio. El efecto adverso neurológico más común es la migraña. El insomnio ocurre en el 7% de los pacientes y la depresión en el 5% de los pacientes que reciben belimumab^{4-6, 23,24}.

Inmunosupresores no biológicos

Leflunomida:

Se ha reportado la presencia de cefalea, mareos, astenia y parestesias^{4, 5, 25-27}. Estas últimas se han visto en un número significativo de pacientes sin constatar alteración neurofisiológica en los mismos²⁶. Se ha descripto como efecto adverso psiquiátrico raro, la presencia de ansiedad^{4,5}.

Metotrexato:

Un síndrome neurológico agudo transitorio se ha observado en pacientes tratados con regímenes de altas dosis que incluye: estado confusional, disartria, afasia, hemiparesia, ceguera transitoria, convulsiones y coma²⁸.

La neurotoxicidad, frecuentemente manifestada como convulsiones focales o generalizadas, ha sido reportada principalmente en la población pediátrica con leucemia

linfoblástica aguda que ha sido tratada con una dosis intravenosa intermedia²⁹.

Después de bajas dosis que ocurre tras la administración de metotrexato, se ha reportado disfunción cognitiva transitoria y alteración del estado de ánimo^{4-6,30}.

Sulfasalazina:

Se ha reportado mareos, cefaleas, tinnitus⁴⁻⁶.

Azatioprina:

No se describen efectos adversos neurológicos o psiquiátricos.

Micofenolato mofetil:

Se describe la presencia de anorexia, convulsiones, hipertonía, temblor, somnolencia, síndrome miasténico, mareos, cefalea, parestesia, disgeusia. También, con cierta frecuencia, se describen espasmos faciales (3%)³¹. Como síntomas psiquiátricos se ha reportado estado confusional, agitación, depresión, ansiedad e insomnio^{4-6,32,33}.

Ciclosporina:

El temblor se ha descrito como efecto adverso neurológico más frecuente. Se describe también cefaleas incluyendo migraña, parestesias, calambres musculares, mialgia, fatiga. Se han reportado casos de insomnio, agitación, ansiedad, y como complicaciones más severas, alucinaciones y delirios, convulsiones, ceguera cortical, afasia, ataxia y leucoencefalopatía^{4,5,34-41}.

Ciclofosfamida:

Dentro del grupo de las mostazas nitrogenadas, la ifosfamida es el agente más neurotóxico. Puede alterar el estado psíquico, ocasionar coma, convulsiones generalizadas y ataxia cerebelosa. La ciclofosfamida puede originar los mismos efectos adversos pero en menor medida^{4,5,6,42-44}.

Tacrolimus:

Se ha reportado síntomas de ansiedad, confusión y desorientación, convulsiones, mareos, hormigueo y entumecimiento de manos y pies. Como síntomas psiquiátricos, se ha descrito depresión, pesadillas y alucinaciones. Por otro lado, se ha reportado la presencia de visión borrosa, aumento de la sensibilidad a la luz, alteraciones oculares y zumbidos^{4,5,35,36,45-48}.

Sirolimus:

Se reporta cefalea en aproximadamente el 10% de los pacientes^{4,5,35,36,45-48}.

Tofacitinib:

Dada la reciente aprobación de esta droga, la experiencia con la misma se basa en ensayos clínicos principalmente.

En ellos se destaca con frecuencia la presencia de cefalea (4,3%)⁴⁹, casos aislados de vértigo y otros efectos de rara aparición^{50,51}.

Conclusión

Resulta de importancia considerar la posibilidad de aparición de efectos adversos tanto neurológicos como psiquiátricos con el uso de drogas inmunosupresoras. La clínica puede ir, en el campo de la neurología, desde mareos, cefaleas, temblores hasta cuadros más severos como convulsiones, y leucoencefalopatía; por otro lado, en el campo de la psiquiatría, también podrían aparecer los más variados síntomas.

La importancia de conocer dicha temática radica en el hecho de poder identificar los efectos adversos neurológicos o psiquiátricos de pacientes que reciben terapias inmunosupresoras, que muchas veces se confunden con síntomas propios de la enfermedad autoinmune o del uso de corticoides. En muchos de los casos antedichos, con la suspensión de la droga, el evento adverso se revierte.

Bibliografía

1. Orme ME, Macgilchrist KS, Mitchell S, Spurdin D, Bird A. Systematic review and network meta-analysis of combination and monotherapy treatments in disease-modifying antirheumatic drug-experienced patients with rheumatoid arthritis: analysis of American College of Rheumatology criteria scores 20, 50, and 70. *Biologics*. 2012; 6:429-64.
2. Lozeron P, Denier C, Lacroix C, Adams D. Long-term course of demyelinating neuropathies occurring during tumor necrosis factor-alpha-blocker therapy. *Arch Neurol*. 2009; 66 (4):490.
3. Mir Subías A et al. Multiple sclerosis as an adverse effect of anti-tumor necrosis factor agents: an infrequent but important complication of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2013; 36(2):81-5.
4. European Medicines Agency. (EMA) <http://www.ema.europa.eu/ema/>
5. Food Drug and Administration. (FDA) <http://www.fda.gov/>
6. Cochrane. <http://www.thecochranelibrary.com>
7. Shin IS, Baer AN, Kwon HJ, Papadopoulos EJ, Siegel JN. Guillain-Barre and Miller Fisher syndromes occurring with tumor necrosis factor alpha antagonist therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1429-34.
8. Seror R, Richez C, Sordet C, Rist S, Gossec L, Dizez G, Houvenagel E, et al. Pattern of demyelination occurring during anti-TNF- α therapy: a French na-

- tional survey. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 May; 52(5):868-74.
9. Pfueller CF, Seipelt E, Zipp F, Paul F. Multiple sclerosis following etanercept treatment for ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2008 Sep-Oct; 37(5):397-9.
 10. Al Saieg N, Luzar MJ. Etanercept induced multiple sclerosis and transverse myelitis. *J Rheumatol*. 2006 Jun; 33(6):1202-4.
 11. Bensouda-Grimaldi L, Mulleman D, Valat JP, Autret-Leca E. Adalimumab-associated multiple sclerosis. *J Rheumatol*. 2007 Jan; 34(1):239-40.
 12. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6):805-11.
 13. Smolen J, Landewé RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6):797-804.
 14. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009 Jun; 68(6):789-796.
 15. Launois R, Avouac B, Berenbaum F, Blin O, Bru I, Fautrel B, et al. Comparison of Certolizumab Pegol with Other Anticytokine Agents for Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Multiple-treatment Bayesian Metaanalysis. *The Journal of Rheumatology*. 2011; 38(5):835-845.
 16. Emery P, Fleischmann RM, Doyle MK, Strusberg I, Durez P et al. Golimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody, injected subcutaneously every 4 weeks in MTX-naïve patients with active rheumatoid arthritis: 1-year and 2-year clinical, radiological, and physical function findings of a Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Jul 16. [Epub ahead of print].
 17. Combe B, Dasgupta B, Louw I, Pal S, Wollenhaupt J, Zerbini CA, Beaulieu AD et al. Efficacy and safety of golimumab as add-on therapy to disease-modifying antirheumatic drugs: results of the GO-MORE study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov 18. [Epub ahead of print]
 18. Maneiro RJ, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: Systematic review and metaanalysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Aug;43(1):9-17.
 19. Jónsdóttir T, Zickert A, Sundelin B, Henriksson EW, van Vollenhoven RF, Gunnarsson I. Long-term follow-up in lupus nephritis patients treated with rituximab--clinical and histopathological response. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 May; 52(5):847-55.
 20. Kasi PM, Tawbi HA, Oddis CV, Kulkarni HS. Clinical review: Serious adverse events associated with the use of rituximab - a critical care perspective. *Crit Care*. 2012, 31; 16(4):231.
 21. Smolen JS, Kay J, Matteson E, Landewé R et al. Insights into the efficacy of golimumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who discontinued prior anti-tumour necrosis factor therapy: post-hoc analyses from the GO-AFTER study. *Ann Rheum Dis* 2013; 0:1-18.
 22. Jani M, Hyrich KL. Abatacept in the long-term treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012 Mar; 8(3):231-4.
 23. Navarra S et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase-3 trial. *Lancet*. 2011; 377(9767):721-31.
 24. Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT, Furie RA, Stohl W, Chatham WW, Weinstein A et al. Disease Control and Safety of Belimumab Plus Standard Therapy Over 7 Years in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2013 Nov 1. [Epub ahead of print]
 25. Wiacek R, Kolossa K, Jankowski T, Jeka S, Karmowski A, Karmowski M, Gworys B. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Adv Clin Exp Med*. 2012 May-Jun; 21(3):337-42.
 26. Richards BL, Spies J, McGill N, et al. Effect of leflunomide on the peripheral nerves in rheumatoid arthritis. *Intern Med J* 2007; 37:101-7.
 27. Martin K, Bentaberry F, Dumoulin C, et al. Neuropathy associated with leflunomide: a case series. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:649-50.
 28. Smolen J, Landewé RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6):797-804.
 29. Garcia-Puig M, Fons-Estupina MC, Rives-Sola S, Berruero-Moreno R, Cruz-Martinez O, Campistol J. Neurotoxicity due to methotrexate in paediatric patients. Description of the clinical symptoms and neuroimaging findings *Rev Neurol*. Jun 16; 54(12):712-8.

30. Psimaras D, Bompaire F, Taillia H, Ricard D, Taillibert S. Central nervous system complications in patients undergoing cytotoxic chemotherapy and targeted therapies. *Bull Cancer*. 2012 Sep; 99(9):851-63.
31. Mok CC, To CH, Yu KL, Ho LY. Combined low-dose mycophenolate mofetil and tacrolimus for lupus nephritis with suboptimal response to standard therapy: a 12-month prospective study. *Lupus*. 2013 Oct; 22(11):1135-41.
32. Daleboudt G, Reinders M, Hartigh Jd, Huizinga T, Rabelink A, de Fijter J, Berger S. Concentration-controlled treatment of lupus nephritis with mycophenolate mofetil. *Lupus*. 2013; 22 (2):171-9.
33. Walsh M, Solomons N, Lisk L, Jayne D. Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis With Poor Kidney Function: A Subgroup Analysis of the Aspreva Lupus Management Study. *Am J Kidney Dis*. 2013 May; 61(5):710-5.
34. Grushkin C, Mahan JD, Mange KC, Hexham JM, Ettenger R.(2012) De novo therapy with everolimus and reduced-exposure cyclosporine following pediatric kidney transplantation: A prospective, multicenter, 12-month study. *Pediatr Transplant*. 2013 May; 17(3):237-43.
35. McDiarmid SV, et al. Tacrolimus compared with cyclosporine for primary immunosuppression after pediatric liver transplantation. *Transplantation*. 1995; 59:530-536.
36. Wijdsicks EF. Neurotoxicity of immunosuppressive drugs. *Liver Transplant*. 2001; 7 (11) 937-942.
37. Gijtenbeek J et al. (1999) Cyclosporine: neurotoxicity: a review. *J Neurol*. 246:339-346.
38. Walsh M, Solomons N, Lisk L, Jayne D. Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis With Poor Kidney Function: A Subgroup Analysis of the Aspreva Lupus Management Study. *Am J Kidney Dis*. 2013 May; 61(5):710-5.
39. Kallenberg CG. Could we abandon cyclophosphamide in systemic vasculitis and lupus nephritis? *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr; 72 Suppl 2:ii62-5.
40. Chabner B, Barnes J, Neal J et al. En: Las bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman & Gilman. 2012: 1677-1684. Mc Graw Hill.
41. Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transplant Int*. 2000; 13: 313-326.
42. Daleboudt G, Reinders M, Hartigh Jd, Huizinga T, Rabelink A, de Fijter J, Berger S. Concentration-controlled treatment of lupus nephritis with mycophenolate mofetil. *Lupus*. 2013; 22 (2):171-9.
43. Walsh M, Solomons N, Lisk L, Jayne D. Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis With Poor Kidney Function: A Subgroup Analysis of the Aspreva Lupus Management Study. *Am J Kidney Dis*. 2013 May; 61(5):710-5.
44. Kallenberg CG. Could we abandon cyclophosphamide in systemic vasculitis and lupus nephritis? *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr; 72 Suppl 2:ii62-5.
45. Bösmüller C, Ollinger R, Sieb M, Weissenbacher A, Schneeberger S, Pratschke J, Margreiter R. Tacrolimus monotherapy following alemtuzumab induction in combined kidney-pancreas transplantation: results of a prospective randomized trial. *Ann Transplant*. Dec 31; 17(4):45-51.
46. Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. Feb; 37(4):411-9.
47. Kemper MJ, Spartà G, Laube GF, Miozzari M, Neuhaus TJ. Neuropsychologic side-effects of tacrolimus in pediatric renal transplantation. *Clin Transplant*. 2003 Apr; 17(2):130-4.
48. Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transplant Int*. 2000; 13:313-326.
49. Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, Lee EB, Kanik KS, Sadis S et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum*. 2012 Mar; 64(3):617-29.
50. He Y, Wong AY, Chan EW, Lau WC, Man KK, Chui CS et al Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 Oct 18; 14(1):298.
51. Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Mejjide JA, Wagner S, Forejtova S et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Aug 9; 367(6):508-19.