

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 5, n.º 5 • octubre - diciembre 2007



Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Lupus inducido por fármacos
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Lupus inducido por fármacos ■

Se estima que entre un 5 y un 10% de los casos de lupus eritematoso sistémico (LES) son inducidos por fármacos.^{1,2} La prevalencia estimada del LES por fármacos es de 0,5-2,5 por 100.000 habitantes, pero podría ser superior dado que muchos casos son leves y pueden pasar desapercibidos.¹

A diferencia del LES idiopático, que afecta predominantemente a mujeres, el LES inducido por fármacos es tan frecuente en hombres como en mujeres.³ Generalmente se presenta como una forma leve de LES con artralgias, mialgias y serositis (pleuritis, pericarditis) que pueden ir asociadas a fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia, erupciones cutáneas y anticuerpos antinucleares (ANA) antihistona y, a veces, anti-DNA monocatenario.^{3,4} Las erupciones cutáneas suelen ser maculopapulares; son infrecuentes el eritema malar, las lesiones discoides, la alopecia o la fotosensibilidad que se observan a menudo en la forma idiopática.^{1,4} El fenómeno de Raynaud y la afectación renal o de sistema nervioso central son raros.⁴ Los posibles hallazgos analíticos

incluyen aumento de la velocidad de sedimentación, anemia, leucopenia y trombopenia leves, y prueba de Coombs positiva.^{1,4}

El diagnóstico de LES por fármacos requiere la administración continua de un medicamento durante un mes como mínimo, clínica sugestiva y ANA positivos, la ausencia de clínica y de ANA con anterioridad a la toma del medicamento causal, y la recuperación después de haberlo retirado (en la mayoría de casos, en menos de un año).^{1,4}

Los fármacos que se han relacionado con esta enfermedad son numerosos. Diferentes publicaciones los clasifican en tres grupos según las pruebas disponibles sobre la relación causal (véase la tabla 1). El primer grupo incluye fármacos para los que la relación causal se considera definida, generalmente porque se ha demostrado la asociación en estudios controlados. El segundo incluye fármacos para los que la información sobre la asociación procede de series de casos o de estudios pequeños o no controlados, y se considera que la relación de causalidad es probable. El tercer grupo incluye medicamentos para los que sólo hay casos aislados y se considera que la relación causal es posible.^{1,2} Obviamente, dentro de esta clasificación, un medicamento puede pasar de un grupo a otro si se genera nueva información.

Tabla 1. Principales fármacos implicados en el desarrollo de lupus inducido por fármacos.

Relación causal definida	Relación causal probable	Relación causal posible
clorpromacina	bloqueadores β -adrenérgicos	amiodarona
hidralacina	carbamecepina	antifúngicos imidazólicos
isoniacida	estatinas	bloqueadores de los canales de calcio
metildopa	etanercept	clobazam
minociclina	etosuximida	clozapina
procainamida	fenitoína	deferiprona
quinidina	fluorouracilo	estrógenos y contraceptivos orales
	diuréticos tiacídicos	fenilbutazona
	infiximab	griseofulvina
	interferones	inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina
	interleucina-2	litio
	metimazol	penicilina
	penicilamina	rifampicina
	primidona	sales de oro
	propiltiouracilo	sulfamidas
	terbinafina	sulfasalacina
	tiamazol	zafirlukast
	valproato	
	zonisamida	

El mecanismo por el cual algunos medicamentos inducen LES no está claro. Para algunos fármacos se ha propuesto un mecanismo directo que estaría relacionado con su propio mecanismo de acción.² Sería el caso de agentes biológicos como los interferones, la interleucina-2 o los anti-TNF, para los que se ha sugerido que el mecanismo responsable sería la alteración de la homeostasis inmune que depende de citocinas.^{5,6}

Para otros fármacos se ha propuesto un mecanismo indirecto mediante la producción de metabolitos reactivos.² Además, se ha sugerido que intervendrían factores predisponentes de base genética que determinan la tasa de acetilación de algunos medicamentos (p. ej. hidralacina, procainamida, isoniacida, sulfamidas), y que la incidencia de LES por fármacos sería superior en los pacientes que son acetiladores lentos, en los que la eliminación del medicamento es más lenta y se incrementa la probabilidad de formación de metabolitos reactivos.^{2,4} Se ha propuesto que algunos metabolitos reactivos podrían, por ejemplo, unirse a polinucleótidos y desencadenar la producción de anticuerpos anti-histona,^{2,4} o alterar la maduración de los linfocitos T y facilitar una respuesta autoinmune.²

Otro mecanismo indirecto que se ha propuesto como responsable del lupus inducido por algunos medicamentos (p. ej. procainamida) implicaría la inhibición de la metilación del DNA, hecho que ocasionaría que el DNA resultara inmunogénico.^{2,4} En cuanto al manejo, la mayoría de pacientes mejoran

en pocas semanas al retirar el medicamento causal, aunque los ANA positivos pueden persistir durante años. La afectación articular se puede tratar con antiinflamatorios no esteroides; en caso de artritis grave o de pleuropericarditis, se recomiendan corticoides durante un período corto (de 2 a 10 semanas).⁴

Conclusiones

El lupus inducido por fármacos se ha relacionado con numerosos medicamentos. Se suele presentar como una forma leve de lupus eritematoso sistémico. Su diagnóstico requiere clínica sugestiva y ANA positivos en pacientes que no lo presentaban con anterioridad, tratados como mínimo un mes con el fármaco causal, y que se recuperan después de haberlo retirado.

Ante la sospecha de lupus inducido por fármacos, hay que retirar el fármaco sospechoso y notificar el caso en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña.

Bibliografía

1. Bannwarth B. Drug-induced musculoskeletal disorders. *Drug Saf* 2007; 30: 27-46.
2. Antonov D, Kazandjieva J, Etugov D, Gospodinov D, Tsankov N. Drug-induced lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 2004; 22: 157-66.
3. Brogan BL, Olsen NJ. Drug-induced rheumatic syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 76-80.
4. Vergne P, Bertin P, Bonnet C, Scotto C, Trèves R. Drug-induced rheumatic disorders: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 2000; 23: 279-93.
5. Price EJ, Venables PJW. Drug-induced lupus. *Drug Saf* 1995; 12: 283-90.
6. Rubin RL. Drug-induced lupus. *Toxicology* 2005; 209: 135-47.

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/es/dir88/doc4892.html>

■ Aprotinina: suspensión cautelar de la comercialización

El pasado mes de noviembre, la AEMPS publicó una nota informativa en la que se anunciaba la suspensión cautelar de la comercialización de la aprotinina (Trasyol®), un agente antifibrinolítico que se utiliza en cirugía extracorpórea de derivación aortocoronaria con el fin de reducir el sangrado perioperatorio. Actualmente sólo se puede administrar este medicamento mediante la solicitud como uso compasivo.

Anteriormente, el pasado mes de octubre, la AEMPS ya había informado de los riesgos cardiovasculares y renales asociados al uso de aprotinina en cirugía extracorpórea y había restringido su uso a pacientes con alto riesgo de hemorragia. Dado el alto riesgo de aparición de reacciones anafilácticas graves, su uso se contraindicó en pacientes que la habían recibido en los 12 meses previos.

La suspensión cautelar de comercialización de aprotinina ha sido motivada por las dudas generadas sobre su relación beneficio-riesgo. En el año 2006 se publicaron dos estudios epidemiológicos que hallaban un incremento del riesgo de toxicidad renal y cardiovascular asociado al uso de aprotinina en pacientes sometidos a cirugía de derivación aortocoronaria en comparación con otros antifibrinolíticos (ácido aminocaproico y ácido tranexámico). Además, el mes de octubre de 2007 se suspendió el ensayo clínico BART, dado que un análisis preliminar de los datos mostró un incremento del 50% de la mortalidad a los 30 días en el grupo de pacientes tratados con aprotinina, frente a los tratados con ácido aminocaproico o ácido tranexámico (RR=1,5; p=0,06).

Esta medida se aplicará hasta que concluya la revisión de la relación beneficio-riesgo de este medicamento que ha iniciado el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

Encontrarán más información en:

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/aprotinina-octoo7.htm>

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/aprotinina-novo7.htm>

■ Ranelato de estroncio: riesgo de reacciones de hipersensibilidad graves

El pasado mes de noviembre la AEMPS publicó una nota informativa sobre el riesgo de reacciones de hipersensibilidad graves (síndrome de DRESS, *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) asociadas al uso de ranelato de estroncio (Protelos®, Osseor®).

Desde su comercialización en el año 2004 en Europa se han notificado 16 casos, dos de ellos mortales, de un síndrome infrecuente pero grave conocido como DRESS. Este cuadro consiste en erupción cutánea, fiebre y afectación de órganos como el riñón y el hígado, y también se ha asociado al uso de otros medicamentos como antiepilépticos, alopurinol, minociclina, abacavir y sulfasalazina.

Por este motivo, la AEMPS, siguiendo las recomendaciones del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), ha procedido a la actualización de las fichas técnicas y prospectos de estos medicamentos con el fin de incluir una advertencia sobre el riesgo de aparición de síndromes de hipersensibilidad graves, que en ocasiones han sido mortales, o bien pueden presentar una recuperación lenta o incluso presentar recurrencias con la suspensión del tratamiento con corticoides. También se recomienda a los pacientes que ante la aparición de una erupción cutánea consulte inmediatamente a su médico y que los que han suspendido el tratamiento por una reacción de hipersensibilidad no lo vuelvan a tomar.

Encontrarán más información en:

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/protelos-novo7.htm>

Retirada del mercado del carisoprodol: Mio Relax®, Relaxibys®

El pasado 4 de diciembre la AEMPS anunció la retirada del mercado del carisoprodol (Mio Relax® (mono-fármaco), Relaxibys® (asociado a paracetamol), un relajante muscular de acción central.

El mes de junio de 2005, la AEMPS ya alertó sobre el riesgo de abuso y dependencia de carisoprodol a raíz de los casos recibidos en el Sistema Español de Farmacovigilancia. Esta cuestión ya la tratamos en un número anterior del boletín (véase *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya* 2005; 3: 16).

El mes de abril de 2007, se suspendió la comercialización de carisoprodol en Noruega por el riesgo de abuso, dependencia, intoxicación y alteraciones psicomotrices, y en septiembre de 2007 el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) inició una reevaluación del balance beneficio-riesgo de este medicamento. Esta revisión finalizó el pasado mes de noviembre y las conclusiones han sido las siguientes:

- Se dispone de datos sobre el riesgo de abuso, alteraciones psicomotrices y de intoxicación asociadas al uso de carisoprodol.
- Los resultados de un estudio de la farmacocinética y la farmacodinamia de carisoprodol indican que puede producir efectos sedantes y alteraciones psicomotrices. Puede dar somnolencia y suponer un riesgo para conducir vehículos.

- Hay alternativas terapéuticas para el tratamiento de las enfermedades para las cuales está indicado el carisoprodol. Por otra parte, el CHMP considera que la eficacia de carisoprodol no está claramente demostrada, dado que sus datos de eficacia provienen de estudios realizados hace muchos años, cuando los criterios metodológicos eran menos rigurosos que los actuales.
- Se considera que la relación beneficio-riesgo de carisoprodol es desfavorable y se recomienda la suspensión de la comercialización de carisoprodol.

Teniendo en cuenta estas conclusiones, la AEMPS ha procedido a la retirada del mercado del carisoprodol. En la nota informativa dirigida a los profesionales sanitarios se indica que no se deben iniciar nuevos tratamientos con carisoprodol, que no se debe dispensar sin receta, y que se retire de forma progresiva en los pacientes que están en tratamiento para evitar que presenten síntomas de retirada. Por eso, la suspensión será efectiva a partir del 1 de junio de 2008. En una nota informativa dirigida a los pacientes, la AEMPS recomienda que no suspendan el tratamiento por su cuenta y que acudan a su médico.

Encontrarán más información en:

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/carisoprodoldico7.htm>

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director Maria Assumpció de Benito.

Comité editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Eduard Diogène, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Neus Rams.

Subscripciones: Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 427 46 46. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.es, o bien en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@ics.scs.es

ISSN 1696-4136 - Depósito Legal B-6420-2003



www.gencat.net/salut