

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

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



Generalitat de Catalunya
Departament
de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Lupus induït per fàrmacs
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Lupus induït per fàrmacs ■

S'estima que entre un 5 i un 10% dels casos de lupus eritematos sistèmic (LES) són induïts per fàrmacs.^{1,2} La prevalença estimada del LES per fàrmacs és de 0,5-2,5 per 100.000 habitants, però podria ser superior atès que molts casos són lleus i poden passar desapercebuts.¹

A diferència del LES idiopàtic, que afecta predominantment a dones, el LES induït per fàrmacs és igual de freqüent en homes que en dones.³ Generalment es presenta com una forma lleu de LES amb artràlgies, miàlgies i serositis (pleuritis, pericarditis) que poden anar associades a febre, hepatomegàlia, esplenomegàlia, erupcions cutànies i anticossos anti-nuclears (ANA) antihistona i, de vegades, anti-DNA monocatenari.^{3,4} Les erupcions cutànies solen ser maculopapulars; són infreqüents l'eritema malar, les lesions discoides, l'alòpecia o la fotosensibilitat que s'observen sovint en la forma idiopàtica.^{1,4} El fenomen

de Raynaud i l'afectació renal o de sistema nerviós central són rars.⁴ Les possibles troballes analítiques inclouen augment de la velocitat de sedimentació, anèmia, leucopènia i trombopènia lleus, i prova de Coombs positiva.^{1,4}

El diagnòstic de LES per fàrmacs requereix l'administració contínua d'un medicament durant un mes com a mínim, clínica suggestiva i ANA positius, l'absència de clínica i d'ANA amb anterioritat a la presa del medicament causal, i la recuperació després d'haver-lo retirat (en la major part dels casos, en menys d'un any).^{1,4}

Els fàrmacs que s'han relacionat amb aquesta malaltia són nombrosos. Diferents publicacions els classifiquen en tres grups segons les proves disponibles sobre la relació causal (vegeu la taula 1). El primer grup inclou fàrmacs per als quals la relació causal es considera definida, generalment perquè s'ha demostrat l'associació en estudis controlats. El segon inclou fàrmacs per als quals la informació sobre l'associació prové de sèries de casos o d'estudis petits o no controlats, i es considera que la relació de causalitat és probable. El tercer grup inclou medicaments per als quals només hi ha casos aïllats i es considera que la relació causal és possible.^{1,2} Òbviament, dins

Taula 1. Principals fàrmacs implicats en el desenvolupament de lupus induït per fàrmacs.

Relació causal definida	Relació causal probable	Relació causal possible
clorpromazina	bloquejadors beta-adrenèrgics	amiodarona
hidralazina	carbamazepina	antifúngics imidazòlics
isoniazida	estatinas	bloquejadors dels canals de calci
metildopa	etanercept	clobazam
minociclina	etosuximida	clozapina
procaïnamida	fenitoïna	deferiprona
quinidina	fluorouracil	estrògens i contraceptius orals
	diürètics tiazídics	fenilbutazona
	infiximab	griseofulvina
	interferons	inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina
	interleucina-2	de liti
	metimazol	penicil·lina
	penicil·lina	rifampicina
	primidona	sals d'or
	propiltiouracil	sulfamides
	terbinafina	sulfasalazina
	tiamazol	zafirlukast
	valproat	
	zonisamida	

d'aquesta classificació, un medicament pot passar d'un grup a un altre si es genera nova informació.

El mecanisme pel qual alguns medicaments indueixen LES no està clar. Per a alguns fàrmacs s'ha proposat un mecanisme directe que estaria relacionat amb el seu propi mecanisme d'acció.² Seria el cas d'agents biològics com els interferons, la interleucina-2 o els anti-TNF, per als quals s'ha suggerit que el mecanisme responsable seria l'alteració de l'homeòstasi immune que depèn de citocines.^{5,6}

Per a altres fàrmacs, s'ha proposat un mecanisme indirecte mitjançant la producció de metabòlits reactius.² A més, s'ha suggerit que intervindrien factors predisponents de base genètica que determinen la taxa d'acetilació d'alguns medicaments (p. ex. hidralazina, procaïnamida, isoniazida, sulfamides), i que la incidència de LES per fàrmacs seria superior en els pacients que són acetiladors lents, en els quals l'eliminació del fàrmac és més lenta i s'incrementa la probabilitat de formació de metabòlits reactius.^{2,4} S'ha proposat que alguns metabòlits reactius podrien, per exemple, unir-se a polinucleòtids i desencadenar la producció d'anticossos antihistona,^{2,4} o alterar la maduració dels limfòcits T i facilitar una resposta autoimmunitària.²

Un altre mecanisme indirecte que s'ha proposat com a responsable del lupus induït per alguns medicaments (p. ex. procaïnamida) implicaria la inhibició de la metilació del DNA, fet que ocasionaria que el DNA resultés immunogènic.^{2,4}

Quant al maneig, en retirar el medicament causal la majoria dels pacients milloren en poques setmanes, tot i que els ANA positius poden persistir durant anys. L'afectació articular es pot tractar amb antiinflamatoris no esteroïdals; en cas d'artritis greu o de pleuropericarditis, es recomanen corticoides durant un període curt (de 2 a 10 setmanes).⁴

Conclusions

El lupus induït per fàrmacs s'ha relacionat amb nombrosos medicaments. Se sol presentar com una forma lleu de lupus eritematós sistèmic. El seu diagnòstic requereix clínica suggestiva i ANA positius en pacients que no ho presentaven amb anterioritat, tractats com a mínim un mes amb el fàrmac causal i que es recuperen després d'haver-lo retirat.

Davant la sospita de lupus induït per fàrmacs, cal retirar el fàrmac sospitós i notificar el cas al Centre de Farmacovigilància de Catalunya.

Bibliografia

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.

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS ■

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/farmacia/comrismed.htm>

■ Aprotinina: suspensió cautelar de la comercialització

El passat mes de novembre, l'AEMPS va publicar una nota informativa en la qual s'anunciava la suspensió cautelar de la comercialització de l'aprotinina (Trasylol®), un agent antifibrinolític que s'utilitza en cirurgia extracorpòria de derivació aortocoronària per tal de reduir el sagnat perioperatori. Actualment només es pot administrar aquest medicament mitjançant la sol·licitud com a ús compassiu.

Anteriorment, el passat mes d'octubre, l'AEMPS ja havia informat dels riscos cardiovasculars i renals associats a l'ús d'aprotinina en cirurgia extracorpòria i havia restringit el seu ús a pacients amb alt risc d'hemorràgia. Atès l'alt risc d'aparició de reaccions anafilàctiques greus, el seu ús es va contraindicar en pacients que l'havien rebut en els 12 mesos previs.

La suspensió cautelar de comercialització d'aprotinina ha estat motivada pels dubtes generats sobre la seva relació benefici-risc. L'any 2006 es van publicar dos estudis epidemiològics que trobaven un increment del risc de toxicitat renal i cardiovascular associat a l'ús d'aprotinina en pacients sotmesos a cirurgia de derivació aortocoronària en comparació d'altres antifibrinolítics (àcid aminocaproic i àcid tranexàmic). A més, l'octubre de 2007 es va suspendre l'assaig clínic BART, atès que una anàlisi preliminar de les dades va mostrar un increment del 50% de la mortalitat als 30 dies en el grup de pacients tractats amb aprotinina, en comparació dels tractats amb àcid aminocaproic o àcid tranexàmic (RR=1,5; p=0,06).

Aquesta mesura s'aplicarà fins que conclogui la revisió de la relació benefici-risc d'aquest medicament que ha iniciat el Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'Agència Europea del Medicament (EMA).

Trobareu més informació a:

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

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

■ Ranelat d'estronci: risc de reaccions d'hipersensibilitat greus

El passat mes de novembre l'AEMPS va publicar una nota informativa sobre el risc de reaccions d'hipersensibilitat greus (síndrome de DRESS, *Drug Rash with Eosinofilia and Systemic Symptoms*) associades a l'ús de ranelat d'estronci (Protelos®, Osseor®).

Des de la seva comercialització l'any 2004, a Europa s'han notificat 16 casos, dos d'ells mortals, d'una síndrome infreqüent però greu anomenat DRESS. Aquest quadre consisteix en erupció cutània, febre i afectació d'òrgans com el ronyó i el fetge, i també s'ha associat a l'ús d'altres medicaments com els antiepilèptics, l'al·lopurinol, la minociclina, l'abacavir i la sulfasalazina.

Per aquest motiu, l'AEMPS seguint les recomanacions del Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'Agència Europea del Medicament (EMA) ha procedit a l'actualització de les fitxes tècniques i prospectes d'aquests medicaments per tal d'incloure una advertència sobre el risc d'aparició de síndromes d'hipersensibilitat greus, que en ocasions han estat mortals, o bé poden presentar una recuperació lenta o fins i tot presentar recurrències amb la suspensió del tractament amb corticoides. També es recomana als pacients que davant l'aparició d'una erupció cutània consulti immediatament al seu metge i que els que han suspès el tractament per una reacció d'hipersensibilitat no el tornin a prendre.

Trobareu més informació a:

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

■ Retirada del mercat del carisoprodo: Mio Relax®, Relaxibys®

El passat 4 de desembre l'AEMPS va anunciar la retirada del mercat del carisoprodo (Mio Relax®, Relaxibys® (associat a paracetamol), un relaxant muscular d'acció central.

El mes de juny de 2005, l'AEMPS ja va alertar sobre el risc d'abús i dependència de carisoprodol arran dels casos rebuts al Sistema Espanyol de Farmacovigilància. Aquesta qüestió ja la vam tractar en un número anterior del butlletí (vegeu Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2005; 3: 16).

L'abril de 2007, es va suspendre la comercialització de carisoprodol a Noruega pel risc d'abús, dependència, intoxicació i alteracions psicomotrius, i el setembre de 2007 el Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'Agència Europea del Medicament (EMA) va iniciar una reavaluació del balanç benefici-risc d'aquest medicament. Aquesta revisió va finalitzar el passat mes de novembre i les conclusions han estat les següents:

- Es disposa de dades sobre el risc d'abús, alteracions psicomotrius i d'intoxicació associades a l'ús de carisoprodol.
- Els resultats d'un estudi de la farmacocinètica i la farmacodinàmia de carisoprodol indiquen que pot produir efectes sedants i alteracions psicomotrius. Pot donar somnolència i suposar un risc per conduir vehicles.
- Hi ha alternatives terapèutiques per al tractament de les malalties per a les quals està indicat el carisoprodol. D'altra banda, el CHMP considera

que l'eficàcia de carisoprodol no està clarament demostrada, atès que les seves dades d'eficàcia provenen d'estudis fets fa molts anys, quan els criteris metodològics eren menys rigorosos que els actuals.

- Es considera que la relació benefici-risc de carisoprodol és desfavorable i es recomana la suspensió de la comercialització de carisoprodol.

Tenint en compte aquestes conclusions, l'AEMPS ha procedit a la retirada del mercat del carisoprodol. A la nota informativa adreçada als professionals sanitaris s'indica que no s'han d'iniciar nous tractaments amb carisoprodol, que no s'ha de dispensar sense recepta, i que es retiri de forma progressiva en els pacients que estan en tractament per evitar que presentin símptomes de retirada. Per això, la suspensió serà efectiva a partir de l'1 de juny de 2008. En una nota informativa adreçada als pacients, l'AEMPS recomana que no suspenguin el tractament pel seu compte i que acudeixin al seu metge.

Trobareu més informació a:

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

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director Maria Assumpció de Benito.

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

Subscripcions: 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 bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@ics.scs.es

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



www.gencat.net/salut