

ciertos lotes de IGIV. Se ha sugerido que la transmisión de la infección dependía en estos casos de la cantidad de virus inoculado y no de un defecto en el método de fabricación de la IGIV.

Hasta enero de 1.993 no era obligatorio analizar los anticuerpos frente al virus de la hepatitis C en el plasma de los donantes. Se determinaban las transaminasas y el antígeno Australia para detectar la existencia de patología hepática y se descartaban los donantes con antecedentes de hepatitis o en contacto con personas que la padecieran.

En la actualidad cada lote de IGIV se obtiene a partir del plasma de un grupo de donantes previamente analizado y encontrado negativo frente al antígeno de superficie de la hepatitis B, los anticuerpos frente al virus de la hepatitis C y los anticuerpos contra los virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 y tipo 2.

Los procedimientos utilizados en la producción industrial de inmunoglobulinas pueden contribuir, en sus distintas etapas, a la destrucción de virus previamente no detectados, y la utilización de procedimientos adicionales de inactivación de los contaminantes infecciosos (utilización de detergentes,

fraccionamiento mediante calor húmedo), permitirá aumentar la seguridad de las IGIV. Sin embargo, aún así, no podrá descartarse completamente la posibilidad de transmisión de agentes virales cuando se utilice este tipo de preparados.

Por este motivo se recomienda utilizar IGIV sólo en aquellas patologías en las que su eficacia está científicamente establecida, y por ello en las que existe una clara relación beneficio/riesgo para el paciente.

BIBLIOGRAFIA

- Buckley R. and Schiff R.I. The use of Intravenous Immune Globulin in Immunodeficiency Diseases. *N. Engl. J. Med.* 1.991; 325(2): 110-117.

- Circular Nº 4/93. Anticuerpos frente al virus de la Hepatitis C en Hemoderivados. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo.

- Misbah S.A. and Chapel H.M. Adverse effects of Intravenous Immunoglobulin. *Drug Safety.* 1993; 9(4): 254-262.

- New Insights into Common Variable Immunodeficiency. *Ann. Inter. Med.* 1.993; 118: 720-730.

- Real Decreto 478/1.993, de 2 de abril, por el que se regulan los medicamentos derivados de la sangre y plasma humano. B.O.E. núm. 109, de 7 de Mayo de 1.993, pág. 13.684-87.

2.- LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO INDUCIDO POR FARMACOS: PAPEL DE LA FARMACOGENETICA APLICADA A LOS ANTIDEPRESIVOS.

INTRODUCCION

Los cuadros patológicos producidos por medicamentos son, en sus características clínicas, muy parecidos a los asociados a otras etiologías. Por ello su reconocimiento suele ser difícil, y en términos generales, depende de la identificación de una relación temporal entre la administración del medicamento y el desarrollo de los síntomas y de la familiaridad con las manifestaciones clínicas que con mayor frecuencia produce un determinado medicamento. Sin embargo, hay que sospechar que cualquier fármaco puede provocar efectos adversos si existe la situación clínica adecuada para ello, y hay que estar atentos para reconocer ese primer caso.

Las manifestaciones clínicas que tienen como base una alteración del sistema inmune son muy diversas y pueden aparecer a nivel de uno o varios órganos (hepatitis colostática, anemia hemolítica, neutropenia, eosinofilia, neumonitis intersticial, glomerulonefritis, etc) .

En esta breve revisión nos hemos centrado en una entidad patológica de base autoinmune, el lupus eritematoso sistémico, para el que ya se conoce el papel que juegan algunos medicamentos en su producción, y en un grupo farmacológico de amplio uso como son los antidepresivos, con los que se han descrito casos muy esporádicos, centrándonos en los mecanismos que podrían explicar su rara aparición.

LUPUS ERITEMATOSO INDUCIDO POR FARMACOS.

Se han descrito tres categorías de fármacos en relación con la aparición de lupus eritematoso: fármacos con una asociación clara o definitiva, fármacos con asociación posible y fármacos para los que sólo se han descrito casos aislados (Tabla 1).

Aunque las manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico espontáneo y del lupus eritematoso inducido por medicamentos son básicamente iguales, existen ciertas diferencias. El lupus eritematoso inducido por fármacos se desarrolla de 1 a 5 meses después de comenzar el tratamiento (Hughes, 1.987) suele ser más leve y cuando se suspende la medicación, los síntomas mejoran o se resuelven en días o semanas, aunque pueden persistir años en algunos pacientes (Alarcón-Segovia, 1.967; Alarcon-Segovia, 1.969). En comparación con el lupus espontáneo es menos frecuente en mujeres, y suele aparecer en la edad madura (edad media de comienzo 55 años frente a 27 años en el lupus eritematoso espontáneo). La afectación renal y del SNC es menos frecuente, sin embargo las manifestaciones pulmonares son más comunes. El lupus eritematoso asociado a procaína se acompaña con más frecuencia de pericarditis que en el caso de otros fármacos (Browning, 1.984).

ETIOLOGIA Y PATOGENIA

El lupus eritematoso no puede considerarse como una

verdadera reacción alérgica a fármacos, ya que el fármaco no actúa directamente a través de un mecanismo antígeno-anticuerpo (Schulz, 1.983).

Se cree que los fármacos actúan como inmunógenos o haptenos, estimulando la formación de anticuerpos dirigidos contra las proteínas nucleares, el ADN u otros antígenos presentes en el núcleo celular, lo que da lugar al lupus eritematoso en individuos predispuestos. Los mecanismos patogénicos probablemente son diferentes para cada tipo de fármaco (Hughes, 1.981).

Se han sugerido varios factores en la aparición del lupus eritematoso inducido por fármacos: la inhibición de enzimas, el aumento en la formación de puentes disulfuro, la interferencia en la unión entre colágeno y elastina, la influencia de la polimerización de complejos macromoleculares, el antagonismo de algunos mecanismos fisiológicos protectores o el cambio en estructura, antigenicidad o ambas del ADN y de los ácidos nucleicos solubles, de las nucleoproteínas citoplasmáticas, y la alteración de la función de los linfocitos (Shetty, 1.991).

Tabla 1.- Fármacos asociados con aparición de Lupus Eritematoso.

Asociación Definida	
Clorpromazina	α -Metildopa
Hidralazina	Procainamida
Isoniazida	
Asociación Posible	
Atenolol	Oxprenolol
Captopril	Penicilamina
Carbamazepina	Fenelzina
Clorpromazina	Fenitoína
Cimetidina	Pindolol
Dapsona	Practolol
Etosuximida	Propranolol
Hidrazina	Propiltiouracilo
Labetalol	Quinidina
Levodopa	Sulfasalazina
Sales de Litio	Sulfonamidas
Mefenitoína	Tiamazol (Metimazol)
Metoprolol	Trimetadiona
Nitrofurantoína	Triptófano
Casos Aislados	
Alopurinol	Fenilbutazona
Clortalidona	Pindolol
Debrisoquina	Reserpina
Sales de Oro	Streptomycin
Griseofulvina	Tetraciclina
Metisergida	Timolol
Penicilina	Contraceptivos Orales

En las revisiones más recientes del tema se sugiere que la variabilidad en la incidencia de lupus eritematoso inducido por medicamentos puede deberse a factores genéticos y/o ambientales que modifiquen principalmente el metabolismo de fármacos (Adams, 1.991). Así el lupus eritematoso por hidralazina es más frecuente en acetiladores lentos (el 50% de los europeos son acetiladores lentos) y en individuos con el antígeno de histocompatibilidad HLADR4 (Shetty, 1.991).

Los anticuerpos antinucleares son casi siempre positivos en el lupus eritematoso inducido por fármacos, sin embargo su sola presencia no es suficiente para diagnosticar el síndrome, porque pueden ser positivos sin que existan manifestaciones clínicas. Generalmente se dirigen contra la histona nuclear, predominantemente H1, H2A, H2B, H3 y H4 (Harmon, 1.982; Fritzier, 1.978). Cada fármaco parece estar asociado con un tipo diferente de histonas (Portanova, 1.987).

El fenómeno de células LE aparece en un alto porcentaje de pacientes con lupus eritematoso inducido por fármacos (Harmon, 1.982). Si existe derrame pleural o pericárdico, su determinación en estos líquidos puede ayudar al diagnóstico.

ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS: REACCIONES IDIOSINCRASICAS Y METABOLISMO HEPATICO.

La farmacogenética estudia los factores genéticos que pueden ser una fuente importante de variación interindividual en la respuesta a fármacos y por tanto en la aparición de efectos no deseados. Se ha desarrollado centrándose casi exclusivamente en el estudio de las vías de metabolismo hepático y la repercusión que conlleva la mayor o menor capacidad individual de metabolizar los fármacos a través de la acetilación u oxidación.

Los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos son demetilados en el hígado a metabolitos activos: la imipramina a desipramina, la amitriptilina a nortriptilina, la maprotilina a desmetilmaprotilina. Además, parte del fármaco original y los metabolitos activos son posteriormente metabolizados por hidroxilación y N-oxidación.

En la oxidación de fármacos existen dos tipos independientes de polimorfismo genético, catalizados por formas específicas del citocromo P450. Uno es el del CYP2D6, cuyos prototipos son la debrisoquina y esparteína; es la vía metabólica que utilizan cerca de 30 fármacos, entre ellos los antidepresivos. La prevalencia de metabolizadores lentos para esta vía metabólica es de un 6% en la población española (Benítez, 1.988), semejante a otras poblaciones de raza blanca. Otro es el CYP2Cmeph que tiene como prototipo la S-mefenitoína. Alrededor de un 5% de la población caucasiana presenta este fenotipo de metabolización lenta (Lennard, 1.993; Relling, 1.989).

Los antidepresivos se han asociado con amplio rango de reacciones idiosincrásicas que afectan al hígado, la piel, los parámetros hematológicos y el sistema nervioso central. Estas reacciones pueden estar mediadas por variaciones individuales en el sistema enzimático P450, que van a

desencadenar las reacciones directa o bien indirectamente por un mecanismo inmune (Pirmohamed, 1.992).

En la actualidad la inducción de lupus eritematoso por antidepresivos tricíclicos no es bien conocida, sin embargo se han comunicado dos casos de lupus asociados con amitriptilina, además de un caso de vasculitis asociado con imipramina. También se han descrito anticuerpos antinucleares y/o factor reumatoide positivo en 5 pacientes tratados con otro tipo de antidepresivo (Fluoxetina) (Dove, 1.993).

En cuanto a otros tipos de alteraciones de posible origen inmune, en una revisión de las discrasias sanguíneas inducidas por antidepresivos tricíclicos publicadas en la literatura se recogen varios casos de aparición de neutropenia y agranulocitosis por distintos antidepresivos, así como eosinofilia con aumento de IgE en un caso, con colestasis en otro caso, o bien asociada a infiltrados pulmonares; también se recogen varios casos de trombopenia con distintos antidepresivos (Levin, 1.992).

COMENTARIO

Estudiar rutinariamente el fenotipo o genotipo hidroxilador de los pacientes que van a recibir tratamiento con un medicamento que utilice una de estas vías de metabolización no está justificado en la actualidad. Sin embargo, identificar si pacientes específicos que presenten una posible reacción adversa presentan un fenotipo hidroxilador lento podría ayudar a explicar el mecanismo de producción.

Quisiéramos llamar la atención sobre el hecho de que la aparición de nuevos síntomas en un paciente en relación con un medicamento, es motivo suficiente para comunicarlo al Sistema Español de Farmacovigilancia a través del Programa de Tarjeta Amarilla, lo que permitirá, si se acumulan sospechas desde distintos orígenes y con distintos fármacos diseñar estudios que permitan conocer la frecuencia absoluta de aparición en relación con un medicamento y la frecuencia relativa en relación con otros medicamentos que se utilicen en la misma indicación, de forma que pueda elegirse un tratamiento en función del beneficio/riesgo que presente en

un individuo con características concretas. Por supuesto la comunicación a través de tarjeta amarilla es independiente de la publicación del caso clínico en una revista.

BIBLIOGRAFIA

- Adams L.E. Drug-related lupus. Incidence, mechanisms and clinical implications. *Drug. Saf.* 1.991; 6: 431-449.
- Alarcón-Segovia D. Clinical and experimental studies on the hydralazine syndrome and its relationship to systemic lupus erythematosus. *Medicine.* (Baltimore) 1.967; 46: 1.
- Alarcon-Segovia D. Drug induced lupus syndromes *Mayo. Clin. Proc.* 1.969; 44: 664.
- Benítez J. Debrisoquin oxidation polymorphism in a spanish population. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1.988; 44: 74-77.
- Browning C.A. Accelerated constrictive pericarditis in procainamide induced systemic lupus erythematosus. *Am. J. Cardiol.* 1.984; 53: 376.
- Dove F.B. Drug induced lupus. *Hosp. Pract.* 1.993; 28(8): 14.
- Fritzier M.J. Antibodies to histones in drug induced and idiopathic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.* 1.978; 62: 560.
- Harmon C.E. Drug-induced lupus: clinical and serological studies. *Clin. Rheum. Dis.* 1.982; 8: 121.
- Hughes G.R.V. Recent development in drug related systemic lupus erythematosus. *Adverse Drug React. Bull.* 1.987; 123: 40.
- Hughes G.R.V. The heterogeneity of serological findings and predisposing host factors in drug induced lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1.981; 24: 1.070.
- Lennard M.S. Genetically determined adverse drug reactions involving metabolism. *Drug Saf.* 1.993; 9(1): 60-77.
- Levin G.M. A review of cyclic antidepressant-induced blood dyscrasias. *Ann. Pharmacother.* 1.992; 26(3): 378-383.
- Pirmohamed M. Idiosyncratic reactions to antidepressants: A review of the possible mechanisms and predisposing factors. *Pharmacol. Ther.* 1.992; 53(1): 105-125.
- Portanova J.P. Antihistone antibodies in idiopathic and drug-induced lupus recognize distinct intrahistone regions. *J. Immunol.* 1.987; 138: 446-451.
- Relling-M.V. Polymorphic drug metabolism. *Clin. Pharm.* 1.989; 8(12): 852-863.
- Schulz K.H. Cutaneous manifestations of drug allergy. En *Allergic Reactions to Drugs. Handbook of Experimental Pharmacology.* Editors A.L. Weck & J. Bundgaard. Springer-Verlag(Berlin). 1.983; Vol 63: 135-156.
- Shetty HGM. Disorders of muscle, bone, and connective tissue. En *Davies Textbook of Adverse Drug Reactions.* Oxford University Press. 4ª edic. 1.991; Pág. 491-513.