

Índice

1. Penfigoide y pénfigo por medicamentos
2. Hipocalcemia y denosumab
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos

ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA

<https://www.notificaram.es/Ti poNoti.aspx?com=13>

25 AÑOS

1992-2017

Suscripción gratuita en:

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>
o en
<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo, Amparo Gil López-Oliva,
Carmen Ibáñez Ruiz

Penfigoide y pénfigo por medicamentos

1

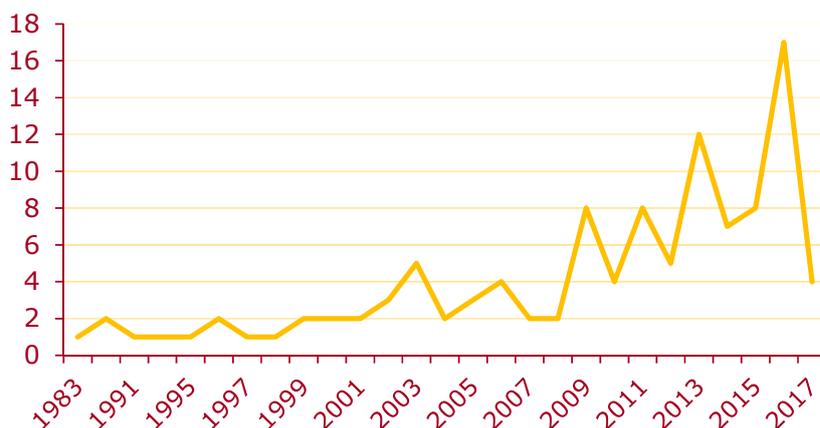
Los medicamentos también pueden producir enfermedades ampollosas autoinmunes. El penfigoide ampolloso es la más frecuente en población adulta, es una enfermedad con una incidencia muy baja, estimada entre 2 a 30 casos por millón de habitantes y hay estudios recientes que sugieren un aumento de la incidencia en los últimos años^{1,2}. El penfigoide ampolloso causado por medicamentos se caracteriza por afectar a personas más jóvenes, la lesión suele comenzar con una ampolla tensa sobre una piel sana o en ocasiones sobre una base eritematosa o urticariforme, puede acompañarse de lesiones tipo eritema multiforme, lesiones en diana en las palmas y las plantas de los pies y en ocasiones hay Nikolsky positivo que no están presente en el penfigoide ampolloso no causado por medicamentos. No suele haber afectación de las mucosas o es moderada. Las zonas afectadas suelen ser el tronco, las extremidades, más frecuentemente los miembros inferiores y la cara. Suele acompañarse de prurito intenso y las áreas erosionadas tras la

ruptura de las ampollas curan espontáneamente sin dejar cicatriz, suele haber eosinofilia³. Los hallazgos histológicos incluyen vesículas subepidérmicas, intraepidérmicas y necrosis de queratinocitos. La vesícula contiene eosinófilos, neutrófilos y fibrina. La inmunofluorescencia directa e indirecta muestran resultados similares al pénfigo ampolloso no inducido por medicamentos, en el 90% de los casos se observan depósitos lineales de anticuerpos IgG y C3 a lo largo de la membrana basal y en el 75% se detectan anticuerpos IgG circulantes en la inmunofluorescencia indirecta. El antígeno es, al menos en parte de los pacientes, el mismo en el penfigoide inducido por medicamentos que en el penfigoide clásico, dos proteínas hemidesmosómicas, el antígeno del penfigoide ampolloso 180, también llamado antígeno de penfigoide ampolloso 2 y el antígeno del pénfigo ampolloso 230 o antígeno de penfigoide ampolloso 1^{1,3}.

La lista de medicamentos asociados a penfigoide ampolloso es larga, incluye antibióticos, AINES, salicilatos,

Figura 1. Notificaciones espontáneas de penfigoide y pénfigo recogidas en FEDRA hasta el 03/05/2017) según fecha de entrada en el Sistema Español de Farmacovigilancia.

Notificaciones espontáneas



diuréticos (furosemida y espironolactona), antiTNF como el adalimumab y el etanercept, IECAs y ARA II, algunos bloqueantes de canales de calcio y betabloqueantes, antidiabéticos como la vildagliptina, sitagliptina y la tolbutamida, vacunas (gripe, toxoide tetánico, varicela-zoster y vacunas hexavalentes) y otros medicamentos como fluoxetina, risperidona, omeprazol o gabapentina³.

Otra enfermedad ampollosa autoinmune que se ha asociado a medicamentos es el pénfigo. Es también una enfermedad muy poco frecuente, con una incidencia entre 1,5 a 2,5 casos por millón de habitantes y año y una prevalencia de 0,47 casos por 100.000 habitantes. En el pénfigo el despegamiento se produce a nivel epidérmico, los cuadros clínicos difieren dependiendo de que las lesiones aparezcan en la piel, las mucosas o ambas y a su vez se relaciona con las alteraciones histológicas y con los antígenos. El más frecuente es el pénfigo vulgar, que puede ser mucoso o mucocutáneo, los antígenos son la desmogleína 3 y la desmogleína 1. Las ampollas comienzan en la zona profunda de la epidermis, por encima de la capa basal. Los pacientes con pénfigo foliáceo sólo tienen lesiones cutáneas, el antígeno en este tipo de pénfigo es la desmogleína 1 y las vesículas se forman en la parte superficial de la epidermis a nivel de la capa granulosa. Las vesículas de los pénfigos son flácidas y son lesiones dolorosas que al romperse dejan grandes áreas de piel erosionada que se recubre de costras. Las lesiones que se curan pueden dejar máculas hiperpigmentadas pero no dejan cicatrices. En el caso del pénfigo foliáceo y en las lesiones mucosas del pénfigo vulgar puede que no lleguen a observarse las vesículas sino descamación, costras o las lesiones erosionadas sobre un fondo eritematoso doloroso. En los pénfigos asociados a medicamentos predominan los casos de pénfigo foliáceo frente a los de pénfigo vulgar. Algunos fármacos inducen la producción de anticuerpos frente a los mismos antígenos que en el pénfigo no inducido por medicamentos, pero hay fármacos con grupo sulfhidrido en sus molécula (grupos tiol) que pueden producir acantolisis sin mediar anticuerpos⁴.

NOTIFICACIONES EN FEDRA

Hasta el año 2007 todas las sospechas de reacciones adversas de pénfigo o pénfigoide se

recogían con un único término del diccionario de reacciones adversas de la OMS. Todas estas reacciones adversas fueron migradas al término del diccionario MedDRA de

Tabla 1. Medicamentos con los que se han notificado pénfigoide y pénfigo espontáneamente al Sistema Español de Farmacovigilancia

Grupo terapéutico	Subgrupo	Medicamento	notificaciones
Antidiabéticos			16
	Inhibidores de la 4-peptidasa		15
		vildagliptina	13
	Biguanidas		12
		metformina	12
Fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina			15
	IECAs		13
		captopril	5
		ramirpil	3
		enalapril	3
Vacunas			15
	Vacunas combinadas víricas y bacterianas		12
		vacuna hexavalente	9
		vacuna pentavalente	2
		DTP+polio	1
	Vacunas meningocócicas		6
		Ag polisacarido meningococo C	4
		Ag oligosacarido meningococo C	2
Diuréticos			7
	Diuréticos de techo alto		5
		furosemida	3
		torasemida	2
	Tiazidas		2
		hidroclorotiazida	2
Antineoplásicos			7
	Anticuerpos monoclonales		4
		nivolumab	2
	Inhibidores de la proteínquinasa		2
	Taxanos		2
Inmunosupresores			7
	Anti TNFalfa		5
		infiximab	4
Antibacterianos de uso sistémico			7
		amoxicilina-clavulánico	3
Bloqueantes de los canales del calcio			5
	Derivados dihidropiridinas		4
		amlodipino	2
Psicoanalépticos			5
		galantamina	1
		rivastigmina	1
		memantina	1
		duloxetina	1
		fluoxetina	1
antimicobacterianos			4
		rifampicina	3
		isoniazida	1

IECA: Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina. Ag: antígeno

penfigoide, que incluye el término de bajo nivel de penfigoide bulloso. Este es el motivo por el que todos los pénfigos notificados a la base de farmacovigilancia española sean posteriores a 2007 y de que esta revisión se haga utilizando los dos términos de MedDRA de pénfigo y de penfigoide.

Hasta el 3 de mayo de 2017 en FEDRA se recogen 110 notificaciones espontáneas de pénfigo y de penfigoide. En 10 notificaciones la edad o el grupo de edad son desconocidos, hay trece notificaciones en lactantes de 2 a 7 meses de edad, en las 87 notificaciones restantes la mediana de edad es de 71 años, con un rango de edad de 17 a 98 años. En los lactantes 7 (54%) son niñas, en los no lactantes 48 (55%) son mujeres. Dos casos fueron mortales.

Se trata de un tipo de reacción adversa notificada con muy poca frecuencia, 4,6 notificaciones por cada 10.000 notificaciones espontáneas recibidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia. El número de casos notificados al año aumenta de forma importante a partir del año 2009 y el 66% de todos los casos se han notificado con posterioridad al año 2008 (Figura 1).

La tabla 1 recoge el número de notificaciones enviadas con cada medicamento, agrupados por subgrupos terapéuticos de la clasificación ATC.

Vildagliptina

Es el medicamento con el que más casos se han notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia, de las 16 notificaciones enviadas con un antidiabético, en 15 es un inhibidor de la 4-peptidasa y en 13 el medicamento sospechoso es la vildagliptina. Ni la posible confusión con las lesiones ampollas que aparecen en la diabetes, ni el hecho de que en las cohortes de pacientes con pénfigo se detecta mayor prevalencia de diabetes⁵, ni la prevalencia de uso de antidiabéticos en España justifica una desproporción de notificación tan importante respecto al resto de antidiabéticos orales y respecto al resto de inhibidores de la 4-peptidasa. Los 13 casos notificados con vildagliptina son penfigoide ampollas, en dos casos consta que el paciente se había recuperado y la duración de la reacción había sido de 210 y 313 días.

En una revisión de penfigoide por medicamentos³ se incluye a la vildagliptina y a la sitagliptina entre los medicamentos con los que se han comunicado casos, aunque en España con sitagliptina sólo se ha recibido una notificación espontánea. En la ficha técnica de vildagliptina desde el 31 de mayo de 2017 se recoge la posibilidad de que se produzcan lesiones de la piel bullosas y exfoliativas, incluido el penfigoide bulloso con frecuencia no conocida y notificadas después de su autorización, en la ficha técnica de sitagliptina también se recoge el penfigoide ampollas, como reacción adversa de frecuencia desconocida notificada después de su autorización.

IECAs

Se conoce la posibilidad de que se produzca penfigoide ampollas con captopril, con una frecuencia menor de 1:10.000 pacientes tratados, según está recogido en su ficha técnica. También es conocido que puede producir pénfigo, probablemente por acción directa, ya que contiene un grupo sulfidril en su molécula⁴. En España también hemos recibido notificaciones con ramipril, con enalapril y una notificación con cilazapril y otra con benazepril. En la ficha técnica de enalapril está recogido el pénfigo con una frecuencia entre 1:1.000 y 1:10.000 y en la ficha técnica de ramipril también está recogido que puede producir pénfigo y exantema o enantema penfigoide con frecuencia no conocida.

En 7 de las 13 notificaciones se recoge la recuperación del paciente, con una duración de la reacción entre 10 a 60 días.

Vacunas

De los 13 casos notificados en lactantes, en 12 hay alguna vacuna como sospechosa de producir penfigoide, en un lactante el medicamento sospechoso era el metamizol. Los otros 3 casos con vacunas son en un adulto de 24 años y en dos pacientes de 90 y 98 años, los tres presentaron penfigoide y en el último paciente se acompañó de eosinofilia pulmonar. Todos los casos notificados en lactantes son penfigoides y en todos consta la recuperación del cuadro. En las revisiones de penfigoide ampollas por medicamentos^{3,6} se incluyen

algunas vacunas, pero esta posible reacción adversa no está recogida en las fichas técnicas de las vacunas hexavalentes, ni en las DTPa.

El pénfigo y el penfigoide ampollas son enfermedades de incidencia muy baja y sólo una pequeña proporción están producidas por medicamentos, por tanto es importante no olvidar esta posibilidad etiológica, especialmente si se ha producido cambios recientes en los tratamientos, si aparece eosinofilia periférica, si la edad de presentación no es habitual o si la forma de presentación clínica no es típica. La trascendencia de plantearse la posible etiología de un medicamento radica en que en la resolución del cuadro es importante la retirada del medicamento y en que generalmente el pronóstico es mejor que en los casos no producidos por medicamentos.

Si se sospecha que un pénfigo o un penfigoide ha podido ser causado por un medicamento es muy importante la notificación al Sistema Español de Farmacovigilancia, dado que el número de casos de las series publicadas es incluso inferior al que registran las bases de farmacovigilancia. La notificación con la mayor información posible, en cuanto a evolución, histología e inmunofluorescencia nos permitirá además clasificar adecuadamente cada uno de ellos, ya que desde 2007 en las bases de farmacovigilancia pueden diferenciarse ambos cuadros clínicos.

De los 110 casos recogidos en FEDRA 31 se habían publicado en revistas biomédicas.

Bibliografía

- 1.- Fuertes de Vega et al. Penfigoide ampollas: guía de manejo práctico. *Actas Dermosifilog.* 2014; 105 (4):328-346.
- 2.-Mutasim DF. Autoimmune bullous dermatoses in the elderly: an update on pathophysiology, diagnosis and management. *Drugs Aging* 2010;1:1-19.
- 3.- Stavropoulos PG et al. Drug-induced pemphigoid: a review of the literature. *JEADV* 2014; 28:1133-1140.
- 4.- Rivera Díaz R et al. Novedades en dermatosis ampollas autoinmunitarias: pénfigos y dermatitis herpetiforme. *Más Dermatol* 2008; 6: 4-13.
- 5.- Heelan K et al. Pemphigus an associated comorbidities: a cross-sectional study. *Clinical and Experimental Dermatology* 2015;40: 503-599
- 6.- De la Fuente, S et al. Postvaccination bullous pemphigoid in infancy: report of three new cases and literature review. *Pediatric Dermatology* 2013; 1-4