

## Fibrosis retroperitoneal por medicamentos ¿Infranotificación en España?

La fibrosis retroperitoneal es una enfermedad rara, consiste en unos infiltrados inflamatorios con depósitos fibróticos, habitualmente localizados alrededor de la aorta abdominal, generalmente en la aorta infrarrenal y en las arterias ilíacas, que se extienden al retroperitoneo. La complicación más frecuente es la obstrucción ureteral que causa hidronefrosis y en ocasiones insuficiencia renal, también puede estar implicada la cava inferior. Es considerada un tipo de periaortitis inflamatoria crónica<sup>1</sup>.

La incidencia estimada en población norteamericana es de 0,87 y la prevalencia de 8,98 por 100.000 habitantes. En estudios realizados en población europea, la incidencia es de 0,1 y la prevalencia de 1,38 por 100.000 personas en Finlandia<sup>2</sup>.

Los autores recogen que hasta el 70% de las fibrosis retroperitoneales son idiopáticas, que incluiría las relacionadas con la IgG4, y el resto serían secundarias. Entre las formas secundarias están tumores como el Hodgkin, los carcinoides, sarcomas, etc; las infecciones del tipo tuberculosis o histoplasmosis; la radioterapia, las complicaciones postquirúrgicas, la exposición al asbesto y los medicamentos<sup>3</sup>.

### MEDICAMENTOS

Durante los años 60-70 se detectó la aparición de cuadros fibróticos pleuro-pulmonares, retroperitoneales y de las válvulas cardíacas en pacientes tratados durante mucho tiempo con medicamentos derivados de la ergotamina para la prevención de las migrañas, en concreto con metisergida. Estos medicamentos son agonistas del receptor de serotonina 5HT1A y antagonistas del receptor de serotonina 5HT2A. La incidencia estimada de inicio de fibrosis retroperitoneal con metisergida es de 1/5.000 pacientes tratados<sup>3</sup>.

Otros derivados de la ergotamina como la pergolida, cabergolina y la bromocriptina, agonistas de los receptores de dopamina, se han asociado con fibrosis retroperitoneal, pleural, pericárdica y de las válvulas cardíacas<sup>4</sup>.

En Europa en 2008 se evaluó de forma conjunta este riesgo para bromocriptina, dihidroergocriptina y para lisurida, una vez que ya se habían establecido medidas de minimización de riesgo para cabergolina y pergolida. Se concluyó que se modificaría la información de estos medicamentos. En bromocriptina y dihidroergocriptina se contraindica en pacientes que presentan valvulopatía

cardíaca preexistente, se limita la dosis máxima de bromocriptina y en las 3 se incluyó una advertencia sobre el posible riesgo de fibrosis cuando se utilizan dosis altas durante un largo periodo de tiempo<sup>5</sup>.

Aunque no está demostrado y existe aún debate sobre el papel causal o la posibilidad de sesgos, de tipo protopático o de sesgos de notificación con los betabloqueantes<sup>6</sup>, algunos betabloqueantes ya tienen esa información incluida en su ficha técnica, como el metoprolol en algunas marcas. No está recogido en las fichas técnicas de propranolol, sotalol, labetalol o atenolol.

Recientemente se ha recibido en el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid una fibrosis retroperitoneal, que debutó con hidronefrosis, y en la que se sospechaba de un medicamento; no se confirmó por biopsia, pero las pruebas de imagen descartaron otras posibles causas y la masa se redujo después de la retirada del medicamento y el tratamiento con corticoides a dosis medias. Debido a que con el medicamento con el que se notificó la fibrosis retroperitoneal no tiene recogida esta reacción adversa en su ficha técnica, se inició el procedimiento para evaluar si había casos similares notificados en



España o en la base europea EudraVigilance y si los hubiera, realizar una evaluación epidemiológica de causalidad a partir de los casos notificados. En la base española de Farmacovigilancia FEDRA era el único caso notificado de fibrosis retroperitoneal con este medicamento.

Se ha buscado en FEDRA también cuántos casos de hidronefrosis o de hidrouréter hay con el medicamento sospechoso en este caso. Hay 2 casos de hidronefrosis más, además del caso que dio lugar al inicio del procedimiento, pero en ambos se describe linfadenopatía retroperitoneal, que podría ser la causa de la hidronefrosis. En la base europea de Farmacovigilancia, EudraVigilance, hay 8 casos de fibrosis retroperitoneal, 3 de trastorno retroperitoneal (ninguno de España) y 1 caso de masa retroperitoneal (no es de España) y hay 47 casos de hidronefrosis<sup>7</sup>.

### **NOTIFICACIONES EN FEDRA**

Desde el inicio del programa, en FEDRA se han recibido 12 casos de fibrosis retroperitoneal (término preferente de MedDRA), se notifican 2,13 casos de fibrosis retroperitoneal por cada 100.000 casos notificados.

El primer caso se notificó en 1995, entre 1995 y 1998 se recibieron tres casos, entre 2004 y 2005 tres casos, de 2006 a 2008 tres casos, 2011 a 2017 dos casos y el caso que origina este

artículo, que se recibió en 2022.

Son espontáneos 11 (2,4 por 100.000 casos espontáneos notificados). Siete casos han llegado directamente a los Centros de Farmacovigilancia españoles y 5 han sido notificados por los profesionales sanitarios a los laboratorios titulares de autorización de los distintos medicamentos. Se ha notificado algún caso de fibrosis retroperitoneal en 6 de los 17 Centros de Farmacovigilancia que conforman el Sistema Español de Farmacovigilancia.

Se han notificado en 6 hombres y en 6 mujeres, la mediana de edad es de 60 años con un rango intercuartil de 46,5 a 71 años y un intervalo de edad de 30 a 77 años.

Esta es una enfermedad extremadamente rara en la población general, con un importante componente idiopático, pero que se conoce que hay medicamentos que la pueden causar, por lo que la pregunta que surge es si en España se notifica esta sospecha de reacción adversa como en el resto de países de nuestro entorno.

En el Sistema de Farmacovigilancia francés revisaron la notificación de esta reacción adversa hasta 2017, pero a diferencia de lo que aparece descrito en este artículo revisaron manualmente todos los casos con términos que

podrían estar relacionados con esta patología, después de esta revisión manual encontraron 73 casos de 772.992 notificaciones espontáneas, que supone 9,4 casos por cada 100.000 notificaciones espontáneas<sup>8</sup>.

Para poder comparar con el mismo sistema de búsqueda realizado en este artículo se consultó la Base de Farmacovigilancia del Centro de Monitorización de Medicamentos de Uppsala<sup>9</sup>, a través de Vigilyze, restringiendo a los países de la región europea y descartando duplicados, con el mismo término del diccionario de términos médicos MedDRA de fibrosis retroperitoneal. En Europa se notifican 5,2 casos de fibrosis retroperitoneal por cada 100.000 casos notificados y España aporta el 2,3% de los casos notificados de fibrosis retroperitoneal. En general España aporta el 6,2% de todas las notificaciones de la región europea que hay en la base, la OR de notificación de fibrosis retroperitoneal en el resto de Europa respecto a la notificación de esta RAM es España es de 2,77 (IC95% 1,53 a 4,99).

Se confirma de esta manera que en España se está notificando esta sospecha de reacción adversa menos que en el resto de países de nuestro entorno.

### **CONCLUSIÓN**

La fibrosis retroperitoneal es una enfermedad muy poco frecuente en la población general, de inicio insidioso y de difícil diagnóstico, con una fracción etiológica por medicamentos pequeña,

porque hasta el 70% de los casos serían idiopáticos y el 30% restante se divide entre múltiples causas alternativas. Esto justifica que la proporción de notificación de esta reacción adversa sea tan baja en las bases de Farmacovigilancia.

No obstante, se detecta que en España esta reacción adversa se está notificando en una proporción menor a lo que se notifica en el resto de Sistemas de Farmacovigilancia de nuestro entorno.

Siempre decimos que cada caso notificado es relevante para iniciar el estudio de un posible nuevo riesgo previamente no conocido de

un medicamento (SEÑAL), pero en pocas reacciones adversas es tan cierto como en las que tienen las características epidemiológicas y etiopatogénicas de la fibrosis retroperitoneal. Por tanto, animamos a todos los profesionales sanitarios a notificar este tipo de sospechas de reacciones adversas al Centro de Farmacovigilancia, con la mayor información posible, porque en estos casos la calidad de la información es sumamente relevante en la evaluación de estas posibles **SEÑALES** de Farmacovigilancia.

## Bibliografía

1. Koster MJ, et al. Incidence, prevalence, and mortality of chronic periaortitis: a population-based study. *Clin Exp Rheumatol* 2022; 40(4): 751-757.
2. Uibu T, et al. Asbestos exposure as a risk factor for retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2004;363(9419):1422-6
3. Alberti C. Drug-induced retroperitoneal fibrosis: short aetiopathogenetic note, from the past times of ergot-derivatives large use to currently applied bio-pharmacology. *G Chir* 2015;36 (4):187-191
4. Preguntas y respuestas sobre la revisión de los agonistas dopaminérgicos ergóticos. Londres, 26 de junio de 2008 Doc. Ref. EMEA/CHMP/319054/2008. En [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-review-ergot-derived-dopamine-agonists\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-review-ergot-derived-dopamine-agonists_es.pdf)
5. Anexo II. Resumen general de la evaluación científica de bromocriptina, dihidroergocriptina y lisurida y nombres asociados. En [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/bromocriptine-dihydroergocryptine-lisuride-article-31-referral-annex-ii\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/bromocriptine-dihydroergocryptine-lisuride-article-31-referral-annex-ii_es.pdf)
6. Kharagjitsing H. et al. Retroperitoneal fibrosis and  $\beta$ -blocking agents: Is there an association? *Br J Clin Pharmacol* 2021; 87:2891-2901.
7. EudraVigilance-European database of suspected adverse drug reaction reports. Online access to suspected side-effect reports. En <https://www.adrreports.eu/es/index.html>
8. Brasselet D. et al. Drug-induced retroperitoneal fibrosis: a case/non-case study in the French Pharmacovigilance Database. *Expert Opinion on Drug Safety* 2020;19 (7):903-914. En <https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-02946433>
9. Uppsala Monitoring Center en <https://who-umc.org/>

