

PENICILAMINA PARA LA ARTRITIS REUMATOIDE INFORME TÉCNICO

La penicilamina (dimetilcisteína) es un zwitterion con muy diversas **INDICACIONES**:

D-Penicilamina es una sustancia quelante que ayuda a la eliminación de cobre, plomo y mercurio, formando complejos que son rápidamente eliminados por vía renal.

Se usa en la [enfermedad de Wilson](#) (acumulación de cobre en el organismo por déficit de la enzima [ceruloplasmina](#)).

También se prescribe para **tratar la cistinuria (acumulación urinaria de cistina [dímeros de cisteína]) en las fases activas de la artritis reumatoide grave.**

Se administra así mismo para tratar la hepatitis activa crónica.

Es importante administrar el fármaco con el estómago vacío, comenzando por una dosis baja, e incrementado ésta de modo gradual hasta alcanzar una dosis de mantenimiento que logre el compromiso de una acción terapéutica suficiente con la menor incidencia posible de efectos adversos.

Enfermedad de Wilson.-

En el tratamiento de la enfermedad de Wilson, la dosis diaria total oscila entre 1,5g y 2g, si bien se administra en varias tomas. La dosis óptima para lograr un balance negativo de cobre se determina por un análisis inicial del cobre en orina durante 24 horas, seguido por la monitorización del cobre en suero. La dosis usual de mantenimiento se halla en el rango 0,75↔1 g diario. Una vez ajustada, el tratamiento debe continuar durante toda la vida.

En niños, la dosis de mantenimiento máxima es de 20mg/Kg, día (pero nunca inferior a 500mg diarios).

En ancianos también se recomienda la administración de una dosis de 20mg/Kg.

Cuadros clínicos con cistinuria.-

En los cuadros clínicos de cistinuria, las dosis de D-penicilamina se ajustan de acuerdo a las concentraciones de cistina en orina. La dosis habitual se halla en el rango 1↔4 g diarios, en varias tomas (30mg/Kg, día en niños).

Para la prevención de los cálculos de cistina se suelen administrar dosis inferiores (0,5↔1 g, a la hora de acostarse).

Durante los tratamientos con D-penicilamina es fundamental una adecuada ingesta de líquidos para mantener un flujo de orina suficiente.

Artritis reumatoide.-

En el tratamiento de la artritis reumatoide, se administra una dosis inicial de D-penicilamina de entre 125mg↔250mg diarios; incrementando la dosis de modo gradual a intervalos de entre 4 semanas y 12 semanas, hasta conseguir la remisión de la sintomatología, que suele conseguirse con dosis de 500mg a 750mg diarios (administrados dosis divididas). En algunas situaciones pueden requerirse hasta 1,5g diarios de D-penicilamina. La mejoría puede tardar en manifestarse hasta varios

meses desde el inicio del tratamiento con D-penicilamina. En este aspecto hay dos criterios clínicos: (1) en Gran Bretaña (y en el resto de los países europeos), el tratamiento se debe suspender si no se observa mejoría a los 3 meses ó 4 meses con dosis de 1,5g; (2) en USA se tiende a esperar hasta 12 meses antes de interrumpir el tratamiento con D-penicilamina.

Al cabo de un semestre de haber logrado los beneficios terapéuticos buscados, se puede iniciar una reducción escalonada de la dosis: disminuyéndola a razón de 125mg a 250m diarios cada trimestre, vigilando siempre una posible recaída.

Los ancianos, un grupo de población más susceptible a los efectos adversos, pueden requerir dosis inferiores.

Hepatitis crónica.-

En el tratamiento de la hepatitis crónica activa, la D-penicilamina se administra, después de que los parámetros de función hepática se hayan controlado con corticosteroides. La dosis inicial de la D-penicilamina es de 500mg diarios (dividida en varias tomas); seguida de tres incrementos de dosis: 1^{er} incremento a los 3 meses: 750mg/día; 2^o incremento: a los 3 meses del anterior: 1g/día; y un último incremento (3 meses después del 2^o): 1,25g/día (dosis máxima). El incremento de dosis de D-penicilamina se realiza al mismo tiempo que se reduce de manera gradual la dosis de corticosteroide.

EFECTOS ADVERSOS.-

Los efectos adversos de la penicilamina son frecuentes.

Gastrointestinales: anorexia, náusea y vómito, estomatitis y disgeusia.

Dermatológicos: prurito, urticaria y fiebre. Los efectos adversos de tipo dermatológico pueden requerir tratamiento con corticosteroides o antihistamínicos. Con muy baja incidencia también se han descrito cuadros de lupus eritematoso y pénfigo; e incluso síndrome de Stevens-Johnson. El tratamiento prolongado con penicilamina afecta al colágeno y elastina de la piel, aumentando su friabilidad, llegando a desarrollarse epidermolisis bullosa (dermatopatía a penicilamina). Estas situaciones exigen una reducción de la dosis e incluso la interrupción del tratamiento.

Hematológicos: trombocitopenia y, menos frecuentemente, leucopenia. Se han comunicado casos de anemia aplásica y anemia hemolítica, que han conducido al fallecimiento del paciente.

Efectos adversos renales: proteinuria que puede progresar a glomerulonefritis o síndrome nefrótico. La hematuria inducida por penicilamina es un cuadro clínico infrecuente, pero que exige la interrupción inmediata del tratamiento.

Miscelánea de efectos adversos: síndrome de Goodpasture, bronquiolitis y neumonitis, miastenia gravis, polimiositis (muy raramente con afectación cardíaca), coleditiasis intrahepática y pancreatitis.

FARMACOCINÉTICA.-

- Absorción: rápida pero variable.
- Unión a proteínas plasmáticas $\geq 80\%$.

- $T_{MÁX} = 1 \leftrightarrow 3$ horas.
- Distribución: extensa distribución tisular.
- Metabolismo: hepático (metabolito: S-metilpenicilamina).
- Excreción: en forma de disulfuros, junto con S-metil-penicilamina y fármaco inalterado (D-penicilamina).
- Eliminación bifásica:
 - $T_{1/2\beta 1} = 1 \leftrightarrow 3$ horas.
 - $T_{1/2\beta 2} \gg 3$ horas (explicable por una lenta liberación desde los tejidos).

FARMACOGENÉTICA DE LA D-PENICILAMINA.-

Algunos pacientes son más susceptibles a los efectos adversos de la D-penicilamina. Diversos estudios genéticos han puesto en evidencia que los pacientes con artritis reumatoide que tienen limitada capacidad (determinada genéticamente) para producir sulfóxidos pueden ser más susceptibles a los efectos de la D-penicilamina.

Por otra parte, los pacientes con cirrosis biliar primaria también parecen tener una escasa capacidad de sulfoxidación, lo que explica la elevada toxicidad de este medicamento en dichos pacientes. Sin embargo, otros estudios no han conseguido demostrar relación causal entre toxicidad a la D-penicilamina y el grado de sulfoxidación. ¡Datos contradictorios!.

Varios estudios sugieren que determinados antígenos de histocompatibilidad pueden incrementar la susceptibilidad a la toxicidad asociada a la D-penicilamina. Por ejemplo, una incidencia mayor de efectos adversos se observa en pacientes con el antígeno de histocompatibilidad [HLA-DR3](#).

La expresión de otros antígenos del conjunto de genes de histocompatibilidad están relacionados con otras patologías o condiciones clínicas. Así, por ejemplo: el antígeno **B8** y el **DR3** están relacionados con **proteinuria**; el **Bw35** y el **DR1** están relacionados con **miastenia gravis**; el **DR4**, **A1** y **C4vQO** están relacionados con **trombocitopenia**; y los antígenos **B18**, **B35** y **DR4** están relacionados con **polimiositis** y **dermatomiositis**.

Zaragoza, marzo 2011

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza

