

22  
204



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA

FARMACOS QUE PRESENTAN REACCIONES  
ADVERSAS TIPO LUPUS ERITEMATOSO

TRABAJO MONOGRAFICO DE  
ACTUALIZACION  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A :  
CONSUELO MARISOL LOPEZ CRUZ



MEXICO, D. F.

272080

1999

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## JURADO ASIGNADO

Presidente	Prof. ANA MARIA VAZQUEZ ALVAREZ
Vocal	Prof. ATONATIU EDMUNDO GOMEZ MARTINEZ
Secretario	Prof. FRANCISCO HERNANDEZ LUIS
1er suplente	Prof. CARLOS PEREZ MUÑOZ
2do suplente	Prof. MARIA TERESA GUTIERREZ LUGO

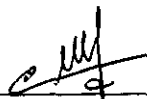
Sitio donde se desarrolló el tema: Facultad de Química, Conjunto E  
laboratorio 122  
Ciudad Universitaria

Asesor del tema



M. en C. Francisco Hernández Luis

Sustentante



Consuelo Marisol López Cruz

## **DEDICATORIAS**

### **A MIS PADRES**

Ahora que he culminado mi formación profesional comparto con ustedes este logro, gracias a su apoyo y comprensión, no solo durante mi formación profesional sino desde siempre. Este logro no es solo mío, sino de ustedes también, pues para ambos existieron una serie de esfuerzos y de sacrificios que ahora son compensados y para mi fue más fácil completar mi camino profesional

### **A MIS ABUELITOS**

Por su apoyo y confianza para la terminación de mis estudios

### **A MIS HERMANOS**

Por contar siempre con su apoyo y comprensión incondicional en todos estos años de mi vida

## **A MARIO CRUZ HERRERA**

Por su cariño, que me ayuda para esforzarme aún mas.

Por su interés y ayuda que recibí durante la realización de mi tesis.

Por su confianza y por compartir conmigo esta etapa de mi vida profesional, ya que este es solo uno de todos los demás logros que pasaremos juntos.

## **A MIS AMIGOS**

Por hacer más agradable y fácil mi vida.

**A MI ASESOR  
FRANCISCO HERNANDEZ LUIS**

Por su ayuda desinteresada, su sabia  
asesoria, su calidad humana y apoyo  
para que este trabajo se culminara  
*exitosamente*

**A LA UNIVERSIDAD Y  
PROFESORES**

Con el respeto, cariño y  
gratitud por mi formación  
como profesional.

# INDICE

CONTENIDO	página
<b>INTRODUCCION</b> .....	1
<b>ANTECEDENTES</b> .....	5
ETIOLOGIA.....	6
SISTEMA INMUNE.....	6
DIFERENCIACION DE LOS LINFOCITOS.....	10
RECONOCIMIENTO DEL ANTÍGENO E INDUCCION DE LA INMUNIDAD.....	11
AUTOINMUNIDAD.....	13
LOS FARMACOS COMO ANTÍGEN.....	14
LAS HORMONAS SEXUALES Y EL LES.....	16
PATOGENESIS.....	16
FARMACOS ASOCIADOS CON LA INDUCCION DE LAS RALE.....	20
<b>OBJETIVO</b> .....	25
<b>INDUCTORES PROBADOS</b> .....	27
<b>ANTIARRITMICO</b>	
procainamida.....	29
quinidina.....	32
<b>ANTIBIOTICO</b>	
minociclina.....	35
<b>ANTIHIPERTENSIVO</b>	
hidralacina.....	40
metildopa.....	43
<b>ANTIPSIKOTICO, ANTIEMETICO</b>	
cloropromacina.....	46
<b>ANTITUBERCULOSO</b>	
isoniacida.....	49
<b>INDUCTORES POTENCIALES</b> .....	52
<b>ANALGESICO</b>	
olsalazina.....	54
<b>ANTAGONISTA DE METALES PESADOS</b>	
penicilamina.....	57
<b>ANTIBIOTICO</b>	
sulfasalacina.....	59
<b>ANTICONVULSIVANTE</b>	
etosuximida.....	62
fenitoína.....	64
metenitoína.....	66

trimetadona.....	68
valproico ácido.....	70
<b>ANTI GLAUCOMA</b>	
betaxolol.....	73
<b>ANTI HIPERTENSIVO</b>	
acebutolol.....	75
atenolol.....	77
captopril.....	80
metoprolol.....	83
oxprenolol.....	85
<b>ANTI HIPERTIROIDEO</b>	
metimazol.....	87
propiltiouracil (PTU).....	89
<b>ANTI INFLAMATORIO</b>	
dapsona.....	91
<b>ANTI PSICOTICO</b>	
carbonato de litio.....	93
<b>ANTI SEPTICO</b>	
nitrofurantoina.....	96
<b>BACTERIOSTATICO</b>	
aminosalicilato de sodio.....	99
<b>CONCLUSIONES</b> .....	101
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	104
<b>APENDICE</b> .....	111



## ABREVIACIONES

AA	Autoanticuerpos
Ac	Anticuerpo
ACR	Colegio Americano de Reumatología
Ag	Antígeno
ANA	Ac Antinucleares
APC	Célula Presentadora de Antígeno
ARA	Asociación Americana de Reumatología
AU	Auricular
CD4 <sup>+</sup>	Células Cooperadoras 4
CD8 <sup>+</sup>	Células Cooperadoras 8
CMI	Inmunidad mediada por células
CV	Cardio Vasculares
ECA	Enzima Convertidora de Angiotensina
GI	Gastro Intestinal
GU	Genito Urinario
HI	Inmunidad Humoral
HLA	Antígeno leucocito humano
ICC	Insuficiencia Cardíaca Congestiva
IgA	Inmunoglobulina A
IgC	Inmunoglobulina C
IgM	Inmunoglobulina M
IL 1	Interleucina 1
IM	Intra muscular
INH	Isoniacida
IV	Intravenosa
LE	Lupus Eritematoso
LES	Lupus Eritematoso Sistemico
LCR	Líquido Cefalorraquídeo

<b>MHC</b>	<b>Complejo Mayor de Histocompatibilidad</b>
<b>NAPA</b>	<b>N-acetilprocainamida</b>
<b>OONG</b>	<b>Oidos, Ojos, Nariz, Garganta</b>
<b>PTU</b>	<b>Propil tiouracil</b>
<b>RALE</b>	<b>Reacciones Adversas Tipo Lupus Eitematoso</b>
<b>SA</b>	<b>Sinoauricular</b>
<b>SNC</b>	<b>Sistema Nervioso Central</b>
<b>VIH</b>	<b>Virus de Inmunodeficiencia</b>

El *lupus eritematoso sistémico (LES)* es una enfermedad inflamatoria, que esta asociada con *múltiples anomalías inmunes* que afectan a uno o varios órganos del organismo. Tiene como *característica principal* la formación de diversos autoanticuerpos (AA), los cuales están implicados en la patogenia de la enfermedad mediante la formación de complejos inmunes circulantes. Dichos complejos pueden producir la liberación de péptidos biológicamente activos, responsable de la lesión tisular. Muchos de sus síntomas pueden parecerse a otras enfermedades inflamatorias o enfermedades mediadoras de la inmunidad, tales como la artritis o la trombocitopenia.

Asimismo, existen fármacos que llegan a inducir reacciones adversas tipo *lupus eritematoso (RALE)*, cuya sintomatología suele confundirse con el LES. Entre las diferencias de mayor importancia, están que en las RALE casi nunca ocurren complicaciones en el sistema nervioso central y en el sistema renal; también se cuentan con varios parámetros de laboratorio y características clínicas, como por ejemplo la determinación de anticuerpos antinucleares y anticuerpos antihistonas; que nos ayudan a confirmar el tipo de alteración que se esta manifestando.

Debido a que las RALE constituyen una entidad clínica poco conocida, su diagnóstico se basa a menudo en la asociación que existe entre la administración de un fármaco y algún suceso clínico no relacionado con la enfermedad que se esta tratando. Posteriormente, se realizan determinaciones en el laboratorio y se comparan con las diferencias mencionadas en el párrafo anterior. Otro factor importante para la obtención de resultados confiables es conocer que fármacos pueden desencadenar este tipo de RALE. Afortunadamente, el curso de estas reacciones son más benignas que las producidas por LES.

A pesar de eso, las RALE son un problema para los laboratorios farmacéuticos, los médicos y sobre todo los pacientes, que tienen la necesidad de consumirlos. En la actualidad, es difícil predecir que personas pudiesen presentar las RALE, porque hay varios factores que pueden llegar a intervenir en la producción de las mismas, como son los inmunológicos, genéticos e idiosincrásicos (reacciones propias de cada individuo). El principal problema para las personas que padecen este tipo de padecimiento es que en algunas se interrumpe su estilo de vida cotidiano por los síntomas que llegan a presentarse.

---

Y con frecuencia, antes de que se obtenga un diagnóstico claro, los pacientes son sometidos a tratamientos terapéuticos innecesarios.

A mitad de este siglo, se obtuvo el primer caso clínico de un paciente que presentaba RALE, y obviamente, el primer fármaco que lo inducía. Posteriormente, se empezó a informar de otros casos similares, y hoy se conocen mas de 20 fármacos que están implicados en este padecimiento. Algunos de estos son: clorpromacida (antipsicótico, antiemético), hidralacina (antihipertensivo), isoniacida (antituberculoso), metildopa (antihipertensivo), minociclina (antibiótico), procainamida (antiarritmicoventricular), quinidina (antiarritmico ventricular), entre otros.

Los estudios que se han realizado actualmente están enfocados a aspectos estadísticos de LES y RALE, de los cuales encontramos que el LES ocurre a menudo durante los 20-40 años de edad, principalmente en mujeres que en hombres, en proporción 10:1. Los altos niveles de estrógenos se consideran que son los que contribuyen a esta diferencia; y entre mujeres, hay mayor incidencia en las de raza negra que en las de raza blanca. Mientras que pacientes que presentan RALE su edad oscila entre los 50-70 años, por ser la edad en que mas se consumen los fármacos inductores de estas reacciones. Presentando la misma proporción en hombres que en mujeres, y con mayor incidencia en los de raza blanca que en los de raza negra.

El LES afecta aproximadamente a 500,000 personas en los Estados Unidos de Norte América (EUA), en Europa el rango es de 12.5 por cada 100 000 personas, en Gran Bretaña es de 39 por cada 100 000 personas. De todos los casos reportados en los EUA, el 10% son de las personas que presentan manifestaciones clínicas de reacciones adversas tipo lupus.

La mayoría de los estudios se han realizado en los EUA, por lo que no se conoce aún la incidencia que tienen este tipo de reacciones en personas de origen latino o asiático, y tampoco se sabe sobre recopilaciones de casos clínicos que se hayan realizado en este tipo de razas. Debido a la poca información con la que se cuenta, y porque no se le ha dado aún la importancia que se merece, es relevante tener conocimiento primero de las características de la enfermedad; segundo de las diferencias entre ambos tipos de patologías; tercero conocer los fármacos involucrados y cuarto saber de los casos clínicos reportados. Por lo

---

que el propósito de este trabajo fue realizar la revisión de las publicaciones que informaban sobre RALE así como ordenarla para su presentación y mejor comprensión.

---

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune con una incidencia anual de 50 a 70 por cada millón de personas. Su incidencia ha sido mayor en mujeres de 20 a 40 años de edad. Este padecimiento afecta al corazón, al pulmón, a los riñones, al sistema nervioso central (Klippel J.H. 1997), al periférico y la médula espinal. Las manifestaciones clínicas van desde alteraciones psiquiátricas como la ansiedad, depresión y psicosis, hasta una alta morbilidad y mortalidad, ocasionados por accidentes cerebrovasculares y mielitis transversa (Sánchez, L. A. et. al. 1996).

## ETIOLOGIA

La etiología de este tipo de enfermedad no es clara aunque factores *hormonales*, *toxinas ambientales*, *virus*, *predisposición genética* y *ciertos medicamentos*, son considerados como factores causales ( Skaer, T. 1992). El pedecimiento puede estar relacionado con los *mecanismos* por los cuales un individuo reconoce como propias sus moléculas, tales como: (1) *aislamiento del autoantígeno* respecto al sistema inmunitario, (2) *delección de las clones de células T autorreactivas* en el curso del desarrollo, (3) *ausencia de procesamiento y presentación de las moléculas propias*, (4) *acción de las células T supresoras* en el amortiguamiento de la respuesta autoinmunitaria (Roitt, I. M. et. al. 1993).

## SISTEMA INMUNE

El LES es un ejemplo clásico de un complejo *inmune asociado* a las enfermedades autoinmune sistémicas que afectan a una gran variedad de tejidos y órganos ( Schneider-M, 1993).Las funciones del sistema inmune son contra agentes extraños al organismo, mediante la homeostasis de la maduración de leucocito, por la producción de *inmunoglobulina entre otras*. Las células del sistema inmune que proporcionan esas funciones son llamadas *leucocitos* y sus células troncales pluripotentes provienen de la

médula ósea. La célula madura se divide en *granulocitos, linfocitos y macrófagos*. Los linfocitos a su vez se pueden subdividir en linfocitos T (*derivado del timo*) y linfocitos B, dependiendo donde ocurra la maduración. Las interacciones de *sustancias ambientales o fármacos* que pueden llegar a alterar el sistema inmune, y causar daño al tejido, pueden ocasionar cuatro tipos de efectos indeseables : (1) *inmunosupresión*, (2) *proliferación incontrolable* (por ejemplo *leucemia o limfoma*), (3) *alteraciones del hospedero contra patógenos y neoplasia*, y (4) *alergia o autoinmunidad* (Dean, J. H. et al. 1986).

Las células troncales pluripotentes constan de un grupo único de células que tienen capacidad renovable. Durante el desarrollo fetal, las células troncales pluripotentes se encuentran en la sangre del saco de la yema en el embrión, en el hígado del feto, y posteriormente en la médula ósea. Estas células siguen varios caminos dando origen a eritrocitos, y a las series de células mieloides (*macrófagos, y granulocitos o leucocitos polimorfonucleares*), megacariocitos (los cuáles producen plaquetas) o linfocitos. La maduración ocurre en la médula ósea. Las células linfoides progenitoras se diseminan por los vasos a los órganos linfoides primarios (Dean, J. H. et al. 1986).

La respuesta inmune ocurre después de la introducción de material extraño Antígeno (Ag) a un huésped inmunocompetente. Hay dos tipos de respuestas inmunes. (1) *inmunidad mediada por células (CMI)*, la cual es responsable por la sensibilidad de linfocitos T y están asociadas con todo tipo de hipersensibilidad, injertos y resistencia a agentes extraños (ciertos virus, bacterias, protozoarios y hongos); y (2) *inmunidad humoral(HI)*, la cual involucra la producción de anticuerpos específicos (inmunoglobulinas) por linfocitos B o células del plasma seguido de una sensibilización a Ag específicos (Dean, J. H. et al. 1986).

Las citocinas son proteínas que regulan todos los procesos biológicos importantes en los cuales se encuentran los inmunológicos. La producción desequilibrada de estas puede contribuir también al trastorno de la regulación.

La *tabla 1* presenta un resumen de las principales características de las citocinas mejor estudiadas. Tan sólo se muestran las dianas y las acciones que tienen mayor importancia (Roitt, Y. M. et al. 1993).

tabla 1 Principales características de las citocinas mejor estudiadas

CITOCINA	FUENTE CELULAR	PRINCIPALES DIANAS CELULARES	ACCIONES PRINCIPALES
IFN $\gamma$	células T, células NK	linfocitos, monocitos, células histicas	inmunorregulación, diferenciación de las células B, alguna acción antivírica
IL-1 $\alpha$ IL-2 $\beta$	monocitos, células dendriticas, algunas células B, fibroblastos, células epiteliales, endotelio, macrófagos	timocitos, neutrófilos, células T y B	inmunorregulación, inflamación, fiebre
IL-2	células T, células NK	monocitos, células T y B	proliferación, activación
IL-3	células T	células primordiales, progenitores	factor estimulante de células inmaduras
IL-4	células T	células T y B	división y diferenciación
IL-5	células T	células B, eosinófilos	diferenciación
IL-6	macrófagos, células T, fibroblastos, algunas células B	timocitos, hepatocitos, células T y B	diferenciación, síntesis de proteínas en fase aguda
IL-8	macrófagos, células de la piel	granulocitos, células T	quimiotaxis
TNF $\alpha$ TNF $\beta$ (linfotóxina)	macrófagos, linfocitos	fibroblastos, endotelio	inflamación, catabolismo, producción de otras citocinas(IL1, IL6) y moléculas de adhesión

tabla 1 Roitt, Y. M. et al. 1993



La figura 1 muestra los diferentes caminos de las células linfomieloides troncales pluripotentes en respuesta a factores tóxicos.

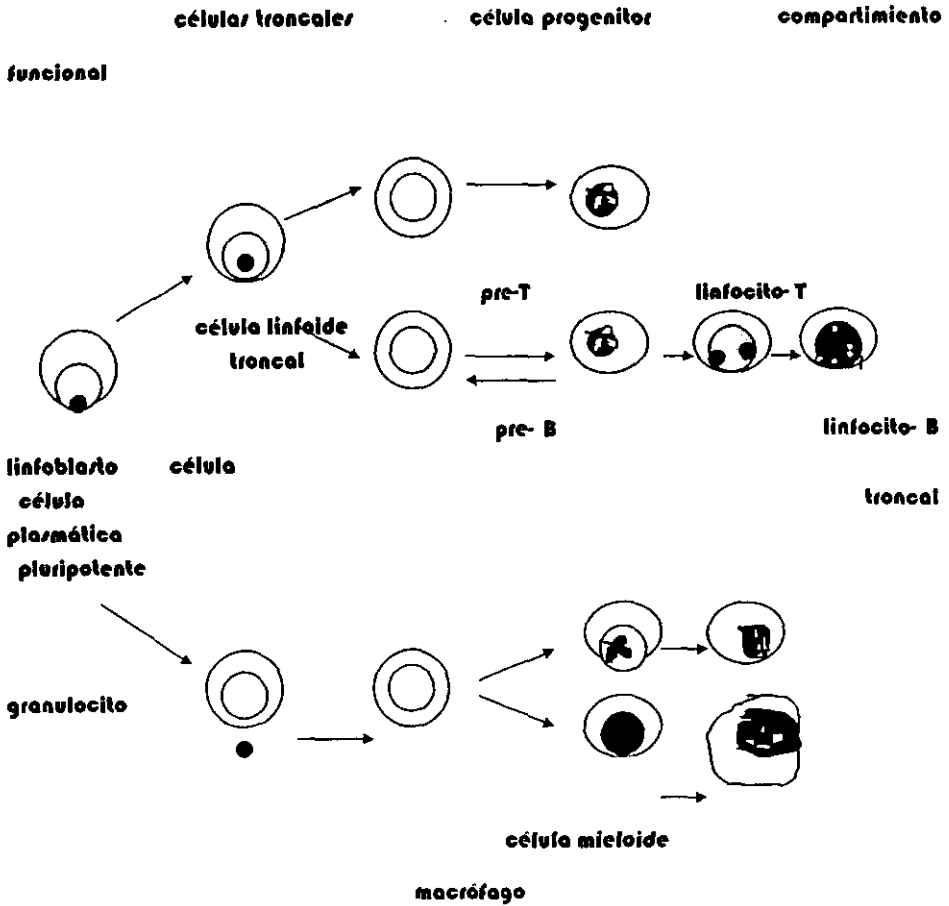


Figura 1 (Dean, J. H. et al. 1986).

---

## DIFERENCIACION DE LOS LINFOCITOS

Las dos células principales que intervienen en la enfermedad autoinmune de LES son el linfocito B y el linfocito T, que junto con otras células (asesinos naturales, macrófagos, leucocitos polimorfonucleares) son de gran importancia inmunológica ya que derivan de una red de órganos (médula ósea, timo, bazo y nudos linfáticos) que son componentes del sistema inmune (Lessof, M. H. 1987).

### Linfocito T

Los Linfocitos T entran en la sangre y constituyen el 70% de los linfocitos en circulación . Algunas se asientan en zonas del bazo y nodos de la linfa, dependientes del timo. Estos linfocitos de tamaño pequeño y mediano tienen una vida de 15 a 20 años (Lu, F. C. 1992).

Al contacto con un Ag procesado por macrofago, las células T experimentan proliferación y diferenciación. Algunas de estas "células T supresoras" quedan activadas y son responsables de mediar la inmunidad celular. Otras se convierten en células T de memoria, que se puede activar mediante la combinación de éstas con Ag, incluso otras, al convertirse en células ayudantes, sirven para regular la producción de Ac por parte de células B (Lu, F. C. 1992).

Las células T activadas reaccionan directamente con Ag asociados a membrana celular, o liberando diversos factores solubles conocidos como linfoquinas, y las más importantes de ellas son (Lu, F. C. 1992):

- (1) factor mitógeno
- (2) factor reactivo de la piel
- (3) linfotóxina.

### Linfocitos B

Las células B entran en la sangre para constituir el 30% de los linfocitos. Su vida es de sólo 15 días.

La respuesta inmunológica primaria es iniciada por el contacto del antígeno con células B, que después se diferencian y proliferan. Algunas de éstas se convierten en células de memoria, que retienen los receptores de inmunoglobulina de superficie, en tanto que otras se convierten en células de plasma. Este último tipo celular es de elementos maduros y capaces de sintetizar pequeñas cantidades de inmunoglobulinas IgM. La exposición de las células de memoria al mismo Ag, después de un tiempo, genera la respuesta inmunológica secundaria. Esta respuesta difiere del tipo primario en que no sólo todos los procesos se ejecutan mucho más aprisa, sino que las inmunoglobulinas son de la clase IgG y en células productoras de IgA. La diferenciación de las células B a células de plasma es regulada por las T ayudantes y supresoras ( Lu, F. C. 1992).

## RECONOCIMIENTO DEL ANTIGENO E INDUCCION DE LA INMUNIDAD

El LES es una enfermedad inductora de la inmunidad. En 1959, Burnet propuso la teoría de la selección clonal la cual describe el reconocimiento de Antígenos extraños por linfocitos. Esta teoría se enfocó a que un Ag específico posee receptores de linfocitos con una superficie estructural complementaria a la configuración del Ag. La interacción Ag específico- receptor se estimula sufriendo una proliferación y diferenciación, produciendo unas clonas de células progenitoras que derivan de solo una célula ancestral. Se cree que las moléculas de inmunoglobulina representan a los receptores de la membrana celular primaria de linfocitos B. Sin embargo, esto no aclara que tipo de receptores están involucrados en el reconocimiento de Antígenos, linfocitos T y su subsecuente diferenciación (Dean, J. H. et al. 1986).

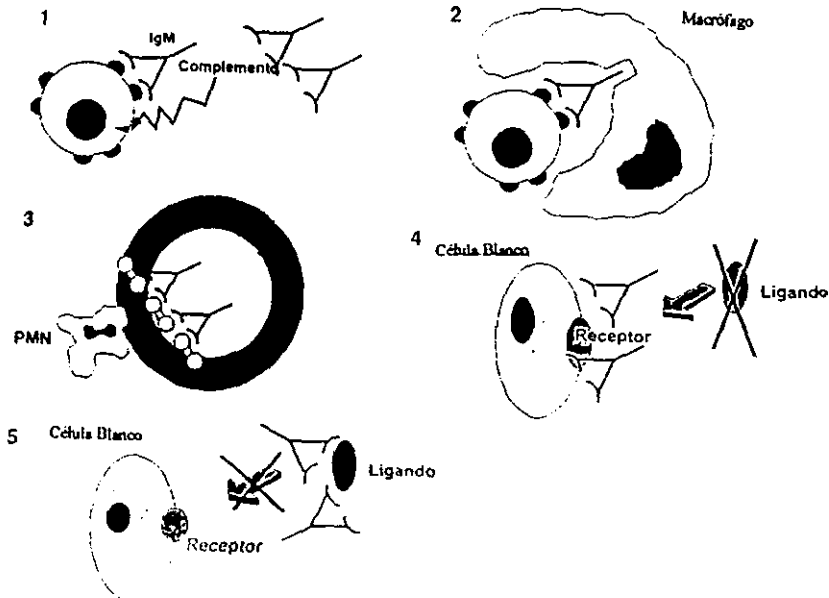
La función principal de linfocitos B es la producción de moléculas de Ac en respuesta a una estimulación antigénica. Las moléculas de Ac son proteínas sintetizadas en respuesta

a un Ag. Basándose en su estructura química y función biológica, hay 5 clases de moléculas de Ac : IgA, IgD, IgE, IgG e IgM (Dean, J. H. et al. 1986).

Hay un período de 3 a 5 días después de la introducción de un Ag a un hospedero inmunocompetente para la diferenciación de linfocitos B, a linfoblastos, células inmaduras del plasma y células del plasma que secretan Ac (Dean, J. H. et al. 1986).

Varios son los mecanismos por los cuales se producen las lesiones inducidas por autoanticuerpos (véase figura 2). La formación de complejos inmunes puede ocurrir in situ, en un organo blanco, o cuando están circulando Ag en la sangre. Los complejos inmunes se distribuyen en todo el cuerpo y afectan varios tejidos como la piel, el riñón y las arterias. Las lesiones se deben principalmente a los mediadores inflamatorios generados durante este proceso. Esto se observa en LES y en las reacciones adversas tipo lupus eritematoso (RALE) (Verdier, F. et al. 1997).

Figura 2



*Figura 2; La patógenesis de autoanticuerpos. 1 lisis celular mediada por el complemento. 2 fagocitosis o citotoxicidad. 3 Formación de complejos inmunes. 4 inhibición o activación del receptor. 5 interacción con peptidos o proteínas (Verdier, F. et al. 1997).*

## AUTOINMUNIDAD

Para el sistema inmune la función principal es la de distinguir a un Ag. Ocasionalmente, el balance que se manifiesta en forma individual con respecto a elaborar una respuesta inmune llega a ser perturbado, lo que provoca una respuesta inapropiada contra si mismo. Este fenómeno es conocido como autoinmunidad y puede manifestarse por la producción de Ac de Ag propios o de Ag propios modificados o por la destrucción del tejido a causa de linfocitos T o macrófagos (Dean, J. H. et al. 1986).

Las enfermedades autoinmunes corresponden a una de las cuatro clasificaciones de Coombs y Gell que se presentan a continuación.

Coombs y Gell (1975) agruparon las lesiones tisulares inducidas inmunológicamente en cuatro tipos de mecanismos de producción; el tipo I corresponde a la antigua noción de hipersensibilidad inmediata e incluye la anafilaxia clínica; el tipo II abarca a las reacciones citolíticas mediadas por el complemento; el tipo III comprende las lesiones tisulares asociadas a la formación de complejos antígeno-anticuerpo; y el tipo IV comprende a la hipersensibilidad celular o retardada. Es posible que la mayoría de las lesiones alérgicas medicamentosas puedan identificarse con una o más de estos mecanismos, pero las RALE solo están relacionadas con la de tipo III.

Hay varias hipótesis que explican la patogénesis de una respuesta autoinmune. Durante el desarrollo embrionario, el sistema inmune comienza a tolerar tejidos y Ag con los cuales está expuesto uno a otro para eliminar linfocitos que reaccionan con Ag propios o para generar células T-supresores, que inhiben la producción de una respuesta inmune

Cuando las células T efectoras pierden su funcionalidad, pueden provocar una respuesta que va dirigido contra uno mismo, resultando la destrucción del tejido. Algunos

ejemplos se encuentran en los tejidos del sistema nervioso central, en el lente del ojo, la glándula tiroidea, el DNA o RNA; si estos llegan a ser expuestos, puede desarrollarse una respuesta inmune (Dean, J. H. et al. 1986).

Los agentes ambientales o los fármacos pueden unirse a las proteínas del suero y generar una respuesta inmune, provocando daño celular o muerte (Dean, J. H. et al. 1986).

Muchos fármacos, compuestos orgánicos y metales se encuentran implicados como agentes causales de enfermedades autoinmunes, por ejemplo la hidralazina y la procainamida pueden inducir LES (Dean, J. H. et al. 1986).

## LOS FARMACOS COMO ANTIGENOS

El LES se debe a reacciones idiosincrásicas (Utrecht J.P. 1997), las cuales son una clase de reacciones adversas de los fármacos que no se deben a acciones farmacológicas de los mismos. No son relativamente comunes, pero son responsables no sólo de morbilidad y mortalidad, sino también de dejar de usar de forma incrementada otros agentes terapéuticos. Los fármacos que se sabe que causan reacciones idiosincrásicas generalmente tienen estructuras que contienen nitrógeno o azufre. Estos átomos se oxidan fácilmente, y el producto, a menudo, es un metabolito reactivo o un intermediario reactivo. Algunos fármacos, cuyas estructuras presentan aminas aromáticas, tioureidos y tioles, se asocian con agranulocitosis, que es una disminución de granulocitos (neutrófilos, basófilos y eosinófilos) (Waldhauser, L. et al. 199).

La investigación de las respuestas autoinmunes inducidas por fármacos sugieren factores genéticos (Yung, R. et al. 1996) o clínicos que incrementan la susceptibilidad a reacciones idiosincrásicas (Merk, H.F. et al. 1996), o la hacen posible para modificar los fármacos con el fin de prevenir las reacciones (Dunnus, J. H. et al. 1996).

La mayoría de los fármacos debido a su bajo peso molecular, no son capaces de activar el sistema inmunológico ni de iniciar la secuencia de hechos que llevará a la

formación de Ac o de linfocitos sensibilizados. Para que un fármaco pueda inducir una respuesta inmune, depende de su reactividad con grupos nucleófilicos en macromoléculas, generalmente proteínas, o tal vez en nucleótidos y fosfolípidos. Esto se conoce como la hipótesis del hapteno. La unión de un hapteno (fármaco) a una proteína acarreadora incrementa la inmunogenicidad de la proteína nativa. Este inmunógeno se procesa por células presentadoras de antígeno (APC) en fragmentos peptídicos, que pueden unirse a glicoproteínas de superficie interleucina 1 (IL 1) proveniente de las APC, las células T reconocen a los inmunógenos en forma restringida al MHC; las células T CD4+ cooperadoras reconocen a los inmunógenos presentado en asociación con la MHC II; y las células TCD8+ citotóxicas reconocen a los inmunógenos presentados en asociación con MHC I. Las células T cooperadoras promueven la proliferación de células B en células B de memoria y células plasmáticas productoras de anticuerpos y estimulan el crecimiento de otras células T (Dunnus, J. H. et. al. 1996).

Se cree que el conjugado fármaco-acarreador es capaz de resistirse al procesamiento del Ag. Generalmente se necesita la unión covalente: sin embargo, no se necesita que sea totalmente reversible. Por ejemplo, los conjugados fármaco-proteína ligados con uniones disulfuro reversibles son inmunogénicos. Deben haber otras asociaciones involucradas pero esto no se ha investigado ampliamente. La mayoría de los fármacos, con excepción de pocos de ellos tales como la penicilina y cefalosporinas que contienen un grupo beta lactámico, no son lo suficiente reactivos para unirse covalentemente. Muchos de los fármacos causantes de reacciones idiosincrásicas, pueden oxidarse a metabolitos reactivos que son capaces de actuar como haptenos y se unen covalentemente a MHC e induzcan una respuesta mediada por células T (Dunnus, J. H. et. al. 1996).

El fármaco a de actuar como un hapteno, que combinado con una macromolécula posea las condiciones necesarias para estimular la formación de Ac específicos para el hapteno. El hecho indispensable de la interacción macromolecular provoca ciertas limitaciones que influirán en la inmunogenicidad del fármaco (Lessof, M H. 1987).}

---

## LAS HORMONAS SEXUALES Y EL LES

Otro factor que interviene en la producción de LES son las hormonas sexuales. Se ha observado que el LES puede ocurrir con mayor frecuencia en mujeres jóvenes, principalmente durante la edad fértil, con un rango 8:1 en pacientes entre 15 a 50 años, y de 2:1 durante la niñez y después de la menopausia. La incidencia de LES en mujeres caucásicas es cuatro veces menor que en mujeres hispanas y negras (Kotzin, B. L. 1996)

En las observaciones realizadas en animales y en humanos se ha notado que los estrógenos juegan un papel importante en la iniciación del LES. Un estudio con animales (Yung, R. et al. 1997; Bruce, I. N. et al. 1997) indicó que un incremento acelerado de estrógenos favoreció la enfermedad mientras que la inhibición de estrógenos, o la suplementación con andrógenos, retrazó el proceso de la enfermedad (Bruce, I. N. et al. 1997). Asimismo, se ha encontrado que mujeres infértiles que se someten a tratamiento con varios regímenes para inducir la ovulación incrementan el nivel de circulación de estrógenos y se puede llegar a presentar el LES; esto parece desarrollarse por la predisposición individual de cada paciente (Ben-Chetrit A. et al. 1994) .

Se ha informado que la pleuritis es una implicación en mujeres embarazadas que presentan LES. Otra implicación poco común en mujeres embarazadas con LES es vasculitis pulmonar. En la actualidad se ha presentado un solo caso con resultados fatales (Klein, L.R. et al. 1995).

## PATOGENESIS

En 1982 el Colegio Americano de Reumatología (ACR) junto con la Asociación Americana de Reumatología (ARA) establecieron 11 criterios por medio de los cuales se puede identificar al LES con una sensibilidad del 96% y especificidad del 96%. Considerando que si un paciente presenta 4 ó mas de los 11 criterios, entonces se le diagnostica como LES *Tabla 2* (Schroeder, J. O. et al. 1997).}



Tabla 2. Los 11 criterios de clasificación del LES de acuerdo al ACR y ARA

1	salpullido
2	erupciones de la piel
3	fotosensibilidad
4	ulcera oral
5	arthritis
6	serositis, pleuritis o pericarditis
7	desordenes renales
8	desordenes neurologicos
9	desordenes hematologicos
10	desordenes inmunologicos
11	anticuerpos anti nucleares

Tan, E. M. et. al. 1982; Schroeder, J. O. et. al. 1997

En caso de sospecha de LES o RALE es necesario llevar a cabo pruebas de laboratorio, examen físico y revisar el historial clínico. Un aspecto importante es distinguir el LES de las RALE. Las características clínicas en ambos tipos de lupus son similares aunque su frecuencia es diferente (Tabla 3). En el caso de las RALE, las manifestaciones dejan de presentarse después de suspender la administración del fármaco causante del lupus.

Tabla 3. Frecuencia de características clínicas y de laboratorio en los dos tipos de lupus

	% LES	% RALE
<b>Características clínicas</b>		
Artralgias/Artritis	>75	>75
Fiebre	>75	25-50
Erupciones en la piel	>75	<25 (quinidina, 25-50)
Serositis	50-75	<25 (procainamida, 50-75)
Nefritis	50-75	Rara (Hidralazina, <25)
Cerebritis (encefalitis)	25-50	Rara
Infiltración pulmonar	25-50	<25(procainamida, 25-50)
Úlcera mucosal	25-50	Rara (hidralazina, <25)
Hepatomegalia o esplenomegalia	25-50	<25
Linfadenopatía	25-50	<25
Síndrome de Raynaud	25-50	<25
<b>Características de laboratorio</b>		
Anticuerpos Antinucleares	>95	>95
Anticuerpos Antihistonas	25-50	>75 (quinidina, 50-75)
Anticuerpos Anti-DNA	25-50	<25
Anticuerpos Anti-Sm	25	rara
Anemia	50-75	<25
Sedimentación elevada de eritrocitos	50-75	>75
Prueba de Coombs positiva	25-50	25-50
Leucopenia	25-50	<25
Trombocitopenia	20-50	<25 (quinidina, 25-50)
Hipocomplementemia	50-75	Rara (quinidina, 50-75)

Rich, M. W. 1996; Yung, R.L. et al. 1994; Tebas, P.L. et al. 1991; Alloway, J.A. et al. 1995; Cush, J.J. et al. 1985; Skaer, T.L. 1992

Otra manifestación inicial del LES que no es muy considerada es la ronquera persistente por un largo tiempo (aproximadamente 2 años) (Tsumoda, K. et. al. 1996). En personas con RALE no se tiene aún reportes sobre esta misma situación.

Cada paciente es único y puede presentar una gran variedad de signos y síntomas. La enfermedad es *altamente impredecible*, muchos pacientes presentan exacerbaciones repentinas. Las características epidemiológicas de las RALE son diferentes a las del LES. Predominan los síntomas músculo esquelético en las RALE mientras que daños en el sistema nervioso central y el sistema renal llegan a ser raros. Varios medicamentos pueden producir resultados positivos de *Ac antinucleares* con o sin evidencia de lupus clínico. En la *Tabla 4* se describen las características entre los dos tipos de lupus.

Tabla 4. Características epidemiológicas de los dos tipos de lupus

Característica	LES	RALE
Edad en que se manifiesta	20-50 años	50- 70 años
Sexo	Mas en el sexo femenino que en el masculino	Igual cantidad en ambos sexos
Raza	Mayor en raza negra que en raza blanca	Mayor en raza blanca que en raza negra
Grado de acetilación	Igual en acetiladores lentos que en los acetiladores rápidos	Mas en los acetiladores lentos que en los acetiladores rápidos

(Michael W. et col. 1996)

Las manifestaciones en la piel son uno de los signos y síntomas más comunes en el LES. El cual ha sido clasificado por Guillian y Sontheimer en:

(1) crónico que ocurre entre un 15-20% incluye hipertrofia discoide clásica, fotosensibilidad (Klein, L. R. et al. 1995), ulceraciones en a boca, urticaria, eritema, síndrome de Raynaud, vasculitis y sabañón.

(2) subagudo ocurre entre un 10-15% incluye variantes papuloescamosas y policiclicos anulares (Yell, J. A. et.al. 1996).

(3) agudo que ocurre entre 30-50%, incluye salpullido tipo mariposa (Yell, J.A. et al. 1996).

RALE generalmente solo provoca lesiones agudas. Hay que considerar que el nivel socioeconómico de los pacientes esta asociado frecuentemente con el aumento o disminución de la enfermedad en pacientes con LES (Karlson, E. W. et al. 1995).

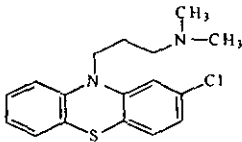
La Hidralacina y Procainamida son los compuestos mejor conocidos como inductores de las RALE durante los 50 años de edad, lo cual esta relacionada con la edad en que se consumen estos fármacos (Skaer, K. L. 1992).

## FARMACOS ASOCIADOS CON LA INDUCCION DE LAS RALE

la Tabla 4. Fármacos que producen RALE

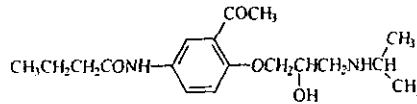
Inductores probados	Inductores potenciales
---------------------	------------------------

\*Cloropromacina



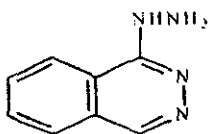
\* Aminosalicilato de sodio

\* Acebutolol

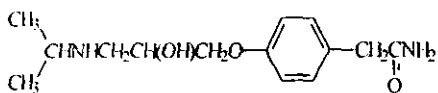


Inductores probados	Inductores potenciales
---------------------	------------------------

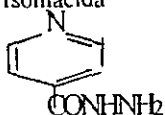
\*Hidralacina



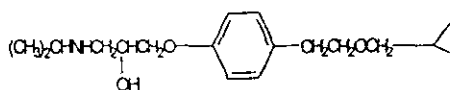
\*Atenolol



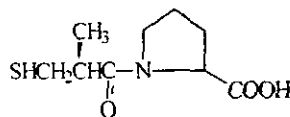
\*Isoniacida



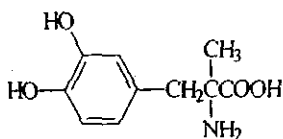
\*\*\*\* Betaxolol



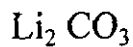
\*Captopril



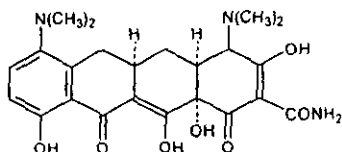
\*Metildopa



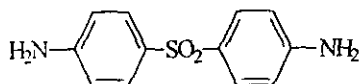
\*Carbonato de litio



\*\*Minociclina\*\*\*\*\*



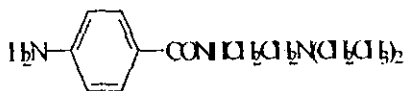
\*Dapsona



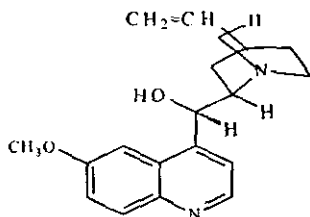
**Inductores probados**

**Inductores potenciales**

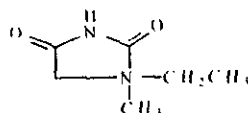
\*Procainamida



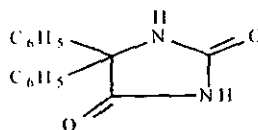
Quinidina \*\*\*\*\*



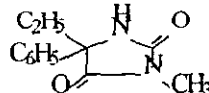
\*Etosuximida



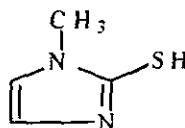
\*Fenitoina



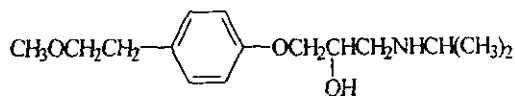
\*Mefenitoina



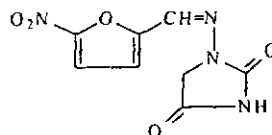
\*Metimazol



\*Metoprolol



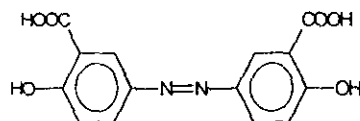
\*Nitrofurantoina



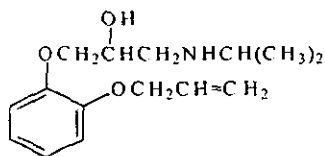
Inductores probados

Inductores potenciales

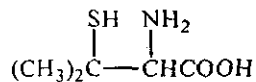
\*\*\*\*\* Olsalazina



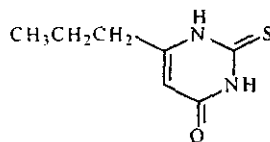
\*Oxprenolol



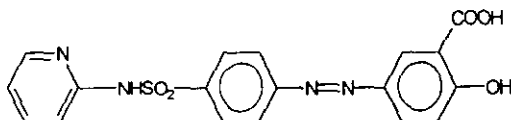
\*Penicilamina



\*Propiltiouracil



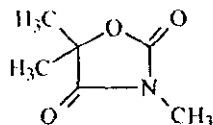
\*\*\*\*\* Sulfasalacina



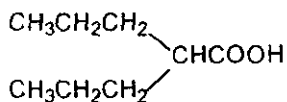
Inductores probados

Inductores potenciales

\*Trimetadiona



\*\*\*Valproico acido



\*Schroeder, J.O. et al.1997; \*\*Shapiro, L.E. et al. 1997; \*\*\* Parkmatsumoto, Y.C. et al. 1996; \*\*\*\*Harder, J. T. et al.1997; \*\*\*\*\*Gunnarsson, I. et al. 1997; \*\*\*\*\* Michael, W.R. 1996;\*\*\*\*\*Knowles, S.R. et al. 1996 \*\*\*\*\* Farver, D.K.1997  
\*\*\*\*\* Gunnarsson, I. et col. 1997

Algunos son inductores probados, otros son inductores potenciales en inducción a las RALE. Se piensa que el papel de alguno de estos fármacos en el desarrollo de las RALE, no necesariamente están contraindicadas en LES, por lo que se proporciona a continuación mayor información de los fármacos que producen RALE (Schroeder, J.O. et. al. 1997).



El propósito de este trabajo fue realizar la revisión de las publicaciones que informaban sobre las reacciones adversas tipo lupus eritematoso (RALE), así como ordenarla para su presentación y mejor comprensión.

---

ANTIARRITMICO:

Procainamida

Quinidina

ANTIBIOTICO:

Minociclina

ANTIHIPERTENSIVO:

Hidralacina

Metildopa

ANTIPSICOTICO, ANTIEMETICO:

Cloropromacina

ANTITUBERCULOSO:

Isoniacida

## PROCAINAMIDA

### FORMULA ESTRUCTURAL



(Budavari, S. et al., 1996)

**NOMBRE QUIMICO:** 4- amino-N-(2- (dietilamino)etil) benzamidamono  
hidrocloride (Budavari. S. et al. 1996)

**CLASIFICACION FARMACOLOGICA:** Derivado de la Procaína (Mc Van, B. 1995)

**CLASIFICACION TERAPEUTICA:** Antiarritmico ventricular (Mc Van, B. 1995)

**PRESENTACIONES FARMACEUTICAS:** No hay disponibles en México.

### FARMACOCINETICA

#### *ABSORCION*

La procainamida se absorbe con rapidez y casi por completo por vía oral en sujetos normales. Con el uso de tabletas y cápsulas, los valores máximos en el plasma aparecen en 1 hora. En la administración IM la acción ocurre de 10 a 30 minutos y los valores máximos cerca de 1 hora (Mc Van, B.1995).

#### *DISTRIBUCION*

La procainamida se distribuye ampliamente en casi todos los tejidos corporales excepto el cerebro, y el volumen aparente de distribución es de unos 2 litros por kilogramo. Sin embargo, este valor suele disminuir a 1.5 litros por kilogramo en pacientes con insuficiencia cardíaca o shock. (Goodman & Gilman. 1996).

### *METABOLISMO*

La procainamida se acetila en el hígado para formar la N-acetilprocainamida (NAPA). La frecuencia de acetilación está determinada en forma genética y afecta la formación de NAPA. (NAPA también ejerce actividad antiarrítmica) (McVan, B. 1995).

### *EXCRECIÓN*

La procainamida y su metabolito NAPA se excretan por la orina. La vida media del fármaco es de unas 2 1/2 a 4 3/4 horas. La vida media de NAPA es de cerca de 6 horas. En pacientes con insuficiencia cardíaca, disfunción renal o ambas, la vida media aumenta; por lo que en estos casos se requiere reducir la dosis para evitar toxicidad (Mc Van, B. 1995).

## **FARMACODINAMICA**

Los efectos directos de la procainamida sobre la actividad eléctrica del corazón son semejantes a los producidos por la quinidina, pero los que resultan de la interacción con el sistema nervioso autónomo, son significativamente diferentes. Los efectos sobre el automatismo, la excitabilidad, la respuesta y la conducción son prácticamente iguales a los de la quinidina. La procainamida no produce un bloqueo  $\alpha$ -adrenérgico (Mc Van, B.1995).

## **ESTUDIOS EN INDUCCION DE LUPUS**

Hay dos hipótesis que indican el posible mecanismo por el cual, la procainamida causa este tipo de RALE.

1ª La procainamida inhibe la metilación del DNA de las células T y de las células policlonares (Yung, R. et al. 1996).

2ª La oxidación secuencial de la molécula de la procainamida a N-hidroxicprocainamida, genera un derivado nitroso que puede ser el responsable de las RALE observado en pacientes tratados con este fármaco (Lessard, E. et al. 1997).

Aún no se sabe con certeza cual es el mecanismo exacto, pero el riesgo de que se llegue a presentar esta enfermedad es de aproximadamente un 20% de todos los pacientes tratados con este fármaco ( Starkebaum, G. et al. 1996. Rommel, A.K. et al. 1997).

## OTRAS REACCIONES ADVERSAS

*HEMATICAS*: trombocitopenia, neutropenia (especialmente aquellas cuya liberación es prolongada), agranulocitosis.

*SNC*: Alucinaciones, confusión, convulsiones, depresión.

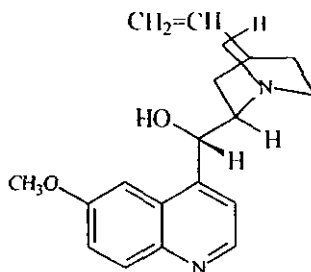
*CV*: Hipotensión, bradicardia, fibrilación ventricular.

*GI*: Náuseas, vómitos anorexia, diarrea, sabor amargo.

(Mc Van. B. 1995).

## QUINIDINA

### FORMULA ESTRUCTURAL



(Budavari, S. et al. 1996)

NOMBRE QUIMICO: 6-Metoxicinchonan-9-ol (Budavari, S. et al. 1996).

CLASIFICACION FARMACOLOGICA: Bloqueador alfa adrenergico (Mc Van, B. 1995).

CLASIFICACION TERAPEUTICA: Antiarrítmicoventricular y supraventricular antitaquirítmico auricular (Mc Van, B. 1995).

PRESENTACIONES FARMACEUTICAS: Quini Durules grags. "Astra". (PLM. 1998).

### FARMACOCINETICA

#### ABSORCION

Los valores máximos en el plasma ocurren después de la administración de 3 a 4 horas (Mc Van, B. 1995).

#### DISTRIBUCION

La quinidina se distribuye bien en todos los tejidos excepto el cerebro. Se concentra en corazón, hígado, riñones y musculoesquelético. El volumen de distribución disminuye en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, necesitando con probabilidad reducción en la dosis del sostén. Casi 80% del fármaco está unido a las proteínas del plasma; la fracción no unida (activa) puede aumentar en pacientes con hipoalbuminosis debido a varias causas incluyendo insuficiencia hepática (Mc Van, B. 1995).

### *METABOLISMO*

Cerca de 60 a 80 % del fármaco se metaboliza en el hígado en dos metabolitos que pueden tener alguna actividad farmacológica (Mc Van, B. 1995).

### *EXCRECIÓN*

Casi 10 a 30 % de una dosis administrada se excreta en la orina después de 24 horas como fármaco sin cambios. La mayor parte de la dosis administrada se elimina en la orina como metabolitos: la vida media de eliminación varía desde 5 hasta 12 horas (la usual es de unas 6 ½ horas). La duración de su efecto varía desde 6 hasta 8 horas (Mc Van, B. 1995).

## **FARMACODINAMICA**

*Acción antiarrítmica:* Se considera un depresor del miocardio porque disminuye la excitabilidad y velocidad de conducción del miocardio y puede deprimir la contractilidad miocárdica (Mc Van, B. 1995).

## **ESTUDIOS EN INDUCCION DE LUPUS**

Se informó sobre un caso en un hombre blanco de 71 años, quién se le presentó *artralgias* y *rígeidez* en las articulaciones. En abril de 1993, en respuesta a un incremento de sus episodios sintomáticos relacionados con *fibrilación paroxismal arterial* que había presentado durante 27 años se le inicio un tratamiento con *quinidina* (324 mg una vez al día). Dos meses después se le manifestó *erupción fotosensible*, principalmente sobre el *cuero cabelludo*, *cara*, *hombros* y *espalda*; además presentaba episodios de *fiebre* con *diforesis*. Se empezó a considerar la posibilidad de que la *quinidina* fuera la causante de estas reacciones; en noviembre de 1993 se sustituyó la *quinidina* por la *propafenona*, sin embargo. se reanudó el tratamiento con *quinidina* una semana después por que las *erupciones* y *fiebres* eran aún *persistentes*.

En febrero de 1995 se aumentó de una a tres veces por día la dosis de la *quinidina*. En abril de 1995 se le desarrolló una *ulceración mucosal* en su *paladar*, un mes después las *erupciones* del paciente comenzaron a evolucionar y se le diagnosticó *queratosis*, por lo que

aceptó someterse a un tratamiento con fluoracil tópico. Dos meses después el incremento de la dosis con quinidina, el paciente comenzó a experimentar dolor, hinchazón y rigidez en ambas manos. Dos meses después esos síntomas comenzaron a empeorar, involucrando los pies, muñecas, hombros y el maxilar.

Un examen físico en julio de 1995 y con estudios serológicos realizados, se le diagnosticó que la quinidina era la inductora de RALE por lo que nuevamente se le substituyó el fármaco por propafenona.

Una semana después, el paciente reportó un mejoramiento del 60% con respecto a sus síntomas. Para finales del tercer mes, después del cambio del fármaco, el paciente se encontraba 99% mejor. Todos los síntomas que presentaba habían desaparecido, excepto por algunos episodios de palpitaciones. En febrero de 1996 sus manifestaciones estaban completamente resueltas.

Hay 32 casos más de pacientes que manifiestan RALE por la quinidina (Tebas, P. et al., 1991 & Alloway, J.A. et al. 1995). El análisis de todos estos casos ha sido de gran importancia para la diferenciación de RALE y de LES.

## OTRAS REACCIONES ADVERSAS

*HEMATICAS:* trombocitopenia, agranulocitosis.

*SNC:* vértigo, cefalea, aturdimiento, confusión, inquietud, sudación fría, palidez, desmayo.

*CV:* contracciones ventriculares prematuras, hipotensión, taquicardia, agravamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva.

*OONG:* tinnitus, visión borrosa.

*GI:* diarrea, náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal.

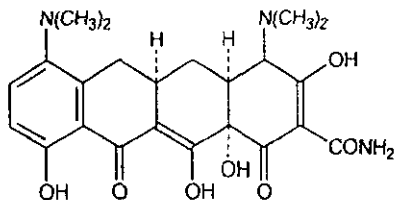
*HEPATICAS:* hepatotoxicidad.

*DERMICAS:* erupción, hemorragia petequiral de la mucosa bucal, prurito, angiodema, ataque agudo de asma, paro respiratorio, fiebre. (Mc Van, B. 1995).



## MINOCICLINA

### FORMULA ESTRUCTURAL



(Budavari, S. et al. 1996)

**NOMBRE QUIMICO:** 4,7-bis(dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a, octahidro 3,10,12,12a, tetrahidroxi-1,11-dioxo-2-naftaceno\_ carbozamida. (Budavari, S. et al. 1996).

**CLASIFICACION FARMACOLOGICA:** Tetraciclina (Mc Van, B.1995)

**CLASIFICACION TERAPEUTICA:** Antibiótico (Mc Van, B.1995)

**PRESENTACIONES FARMACEUTICAS:** Minocin 50 y 100 grags "WYETH" (PLM. 1998).

### FARMACOCINETICA

#### *ABSORCION*

Después de administración oral la minociclina se absorbe 90 a 100 %; los valores máximos en el suero ocurren en 2 a 3 horas (Mc Van, B. 1995).

#### *DISTRIBUCION*

La minociclina se distribuye ampliamente en los tejidos y líquidos del cuerpo, incluyendo líquidos sinovial, pleural, prostático y seminal, secreciones bronquiales, saliva y humor acuoso; la penetración al LCR es escasa: La minociclina cruza la placenta; está unida a las proteínas 55 a 88 % (Mc Van, B. 1995).

### METABOLISMO

La minociclina se metaboliza parcialmente (Mc Van, B. 1995).

### EXCRECION

La minociclina se excreta principalmente sin cambios en la orina por filtración glomerular. En adultos con función renal normal, la vida media plasmática es de 11 a 26 horas. Algo del medicamento se excreta en la leche materna (Mc Van, B. 1995).

## FARMACODINAMICA

*Acción antibacteriana:* La minociclina es bacteriostática; se une reversiblemente a las unidades ribosomales, de esa manera inhibe la síntesis bacteriana de proteínas (Mc Van, B. 1995).

La minociclina es activa contra muchos microorganismos Gram negativos y Gram positivos, *Mycoplasma sp.*, *Rickettsia sp.*, *Chlamydia sp.* y espiroquetas; puede ser más activa contra estafilococos que otras tetraciclinas, tiene acción especial contra *Corynebacterium acnes* y *Staphylococcus albus*, habitualmente agentes causantes del acné (Goodman & Gilman. 1996).

## ESTUDIOS EN INDUCCION DE LUPUS

La minociclina es usada para el tratamiento a largo plazo de acné vulgaris, por lo que es importante dar a conocer el caso de la siguiente paciente.

Una mujer de 43 años de edad que presentaba acné vulgaris se le comenzó administrar minociclina como parte de su tratamiento. Diez días después de la terapia, desarrolló poliartritis involucrando sus manos, brazos, codos y rodillas. No presentaba fiebre, enfriamiento o algún otro síntoma relacionado al daño del tejido conectivo.

Por motivos de su trabajo, el paciente tuvo que hacer un viaje y durante este tiempo suspendió su tratamiento con minociclina, 72 horas después sus síntomas disminuyeron en un 90%.

De regreso a su hogar, inició nuevamente el tratamiento con minociclina y se le empezaron hacer estudios de laboratorio con respecto a la poliartritis, encontrando un título alto de ANA, aunque los demás resultados fueron normales, tales como el factor reumatoide. Cuando el paciente suspendió su tratamiento con minociclina, su rigidez y su artritis disminuyó. Ocho semanas después se le realizaron nuevos estudios en el laboratorio y se encontró una disminución en el título de ANA.

Se han reportado 24 casos en los que la minociclina es la inductora de RALE. En muchos pacientes se han presentado signos de artralgia o artritis acompañado por mialgia, después de un período prolongado de administración. Dos pacientes presentaron erupciones cutáneas, nueve pacientes mostraron aumento en los niveles de transaminasas hepáticas. Ningún paciente tuvo complicaciones renales, neurológicas o vasculitis. En los pacientes que suspendieron su terapia con minociclina, disminuyeron los síntomas, a excepción de cuatro que tuvieron que tomar corticosteroides para la disminución de los mismos (Knowles, S. et al. 1996).

No se sabe con exactitud cuales son las causas por la que la minociclina induce RALE. Se ha llegado a suponer que se debe a desordenes inmunológicos que presentan los pacientes pero no se ha afirmado plenamente.

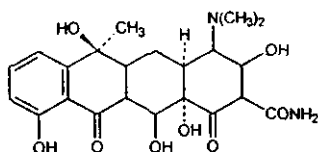
Hasta hoy se tienen pocos reportes en los cuales se relaciona las RALE con hepatitis autoinmune (Crosson, J. et al. 1997). Se presentó el caso de un paciente joven del sexo masculino que durante su tratamiento para el acné, presentó hepatitis aguda inicial y posteriormente, se le desarrolló RALE, lo cual solo empeoró la hepatitis de aguda a crónica (Golstein, P.E. et al 1997).

Otros informes encontrados confirman que el mejor tratamiento para el RALE inducido por minociclina es la suspensión del medicamento (Masson, C. et al. 1996, Elkayam, O. et al. 1996) ya que en todos los casos reportados, solo con la suspensión del medicamento, los pacientes presentan mejoría.

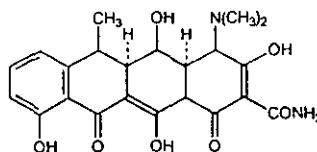
Todos los antibióticos derivados de las tetraciclina poseen la misma base. La doxiciclina tiene un radical hidroxilo característico de la tetraciclina, la minociclina y un grupo dimetilamino en la posición 7. Mientras que la minociclina produce metabolitos reactivos todavía desconocidos, la doxiciclina y la tetraciclina no producen estos metabolitos porque no presentan un aminoácido en su estructura.

### Comparación entre la tetraciclina, minociclina y doxiciclina

#### TETRACICLINA



#### DOXICICLINA



En pacientes que han recibido dosis de minociclina por un período largo se ha observado que presentan pigmentación negra en la tiroides mientras que con las otras tetraciclinas no se presenta. Una explicación de este efecto es que el grupo dimetilamino (electro donador) posiblemente incrementa su estado de reactividad hacia la oxidación (Shapiro, L. E. et al. 1997). Un apoyo a esta teoría es que en los otros miembros de las tetraciclinas no hay oxidación para la formación de productos oscuros por el mismo sistema (Taurog, A. et al. 1996). El potencial de los metabolitos reactivos generados por la minociclina pueden generar daño celular directamente o pueden actuar como haptenos teniendo una respuesta inmune secundaria. No se han encontrado reportes aún que demuestren que la doxiciclina y la tetraciclina induzcan lupus. (Shapiro, L.E. et al. 1997)

Los factores que han sido implicados en la producción de RALE con el uso de la minociclina a largo plazo, la dependencia de la dosis y la presencia de un grupo funcional que es fácilmente oxidado a un metabolito reactivo. Los patrones de prescripción reflejan que la minociclina es comunmente usada en terapias a largo plazo principalmente en el

tratamiento del acné vulgaris. Esto puede ayudar a explicar la asociación de la minociclina con las RALE. La doxiciclina y la Tetraciclina son mas usadas para infecciones agudas en la cual la duración de su tratamiento es relativamente corto. (Shapiro, L.E. et al. 1997).

Estudios recientes dan a conocer la importancia que tiene las reacciones adversas que se llegan a presentar con la minociclina para pacientes que lleguen a tener el riesgo de padecer esta enfermedad (Singer, S. et al. 1997).

## **OTRAS REACCIONES ADVERSAS**

*HEMATICAS:* neutropenia.

*SNC:* aturdimiento, mareo.

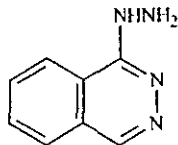
*OONG:* disfagia, glositis.

*GI:* anorexia, náuseas, vómito, diarrea, lesiones inflamatorias en la región anogenital.

(Mc Van. B. 1995).

## HIDRALACINA

FORMULA ESTRUCTURAL:



(Budavari, S. 1996)

NOMBRE QUIMICO: 1-hidrazinoftalazina (Budavari, S. et al. 1996)  
CLASIFICACION FARMACOLOGICA: Vasodilatador periférico (Mc Van, B. 1996)  
CLASIFICACION TERAPEUTICA: Antihipertensivo (Mc Van, B. 1996)  
PRESENTACIONES FARMACEUTICAS: Apresolina comp., grags. "Novartis" (PLM. 1998)

### FARMACOCINETICA

#### *ABSORCION*

Después de la administración oral, la hidralacina se absorbe rápidamente desde el tracto GI. Los valores máximos en plasma ocurren en 1 hora. El efecto antihipertensor ocurre de 20 a 30 minutos después de la dosis oral, de 5 a 20 minutos después de la administración IV, y de 10 a 30 minutos después de la administración IM. Los alimentos favorecen la absorción (Mc Van, B. 1995).

#### *DISTRIBUCION*

La hidralacina se distribuye ampliamente en todo el cuerpo; el fármaco se une a las proteínas en aproximadamente 88 a 90% (Mc Van, B. 1995).

#### *METABOLISMO*

La hidralacina se metaboliza extensamente en la mucosa GI y en el hígado. (Goodman & Gilman. 1996).

### EXCRECIÓN

La mayor parte de una dosis dada de hidralacina se excreta por orina, principalmente como metabolitos; cerca de 10% de una dosis oral se excreta en las heces. El efecto antihipertensor persiste de 2 a 4 horas después de una dosis oral y 2 a 6 horas después de administración IV o IM (Mc Van, B. 1995).

### FARMACODINAMICA

*Acción antihipertensora:* La hidralacina tiene un efecto vasodilatador directo sobre el músculo liso vascular, y por tanto baja la presión arterial. El efecto de la hidralacina sobre los vasos de resistencia (arteriolas y arterias) es mayor que sobre los vasos de capacitancia. (Mc Van, B. 1995).

### ESTUDIOS EN INDUCCION DE LUPUS

Se ha demostrado que la hidralazina inhibe la metilación del DNA e induce autorreactividad en las células T (Goodman & Gilman. 1996).

El síndrome del lupus usualmente se presenta no antes de 6 meses de tratamiento continuo con hidralazina y su incidencia está relacionada con la dosis, el sexo, el fenotipo acetilador y la raza. En un estudio, después de tres años de tratamiento con este agente se observó el desarrollo del lupus en un 10.4% de los pacientes que recibían 200 mg diarios, en un 5.4 % en los que recibían 100 mg diarios y en ningún caso con aquellos tratados con 50 mg diarios. La incidencia es cuatro veces mayor en mujeres que en hombres y es más común en blancos que en negros (Goodman & Gilman. 1996).

En estudios recientes, se demostró que tiene una incidencia del 5-20% de todos los casos que hasta hoy se han reportado con RALE (Pierluigi, E.B. 1997). Una investigación acerca de los epitopes de la histona que reaccionan en el LES y en las RALE son importantes para comprender mejor como los AA son inducidos, y determinar si esas regiones son

immunodominantes o epitopes de que lugar de las proteínas forman parte. En estudios que se han realizado se ha encontrado actividad en carboxi peptidos terminales en ambos tipos de lupus (Pauls, J.D. et al 1993).

También se sabe que la hidralazina es oxidada por peroxidasas a intermediarios reactivos responsables de una variedad de efectos adversos, incluyendo el cáncer y el LES. Se han realizado investigaciones acerca de cuales son los intermediarios capaces de causar daño al DNA (Reilly, C.A. et al.1997) para conocer más sobre el mecanismo con que lo realizan.

## **OTRAS REACCIONES ADVERSAS**

*HEMATICAS*: Neutropenia, leucopenia.

*SNC*: Neuritis, cefalea, mareo.

*CV*: Hipotensión ortostática, taquicardia, disritmias, angina, palpitaciones, edema.

*GI*: Náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, aumento de peso.

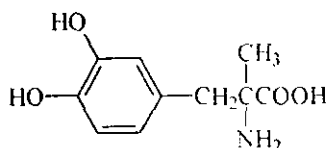
*DERMICAS*: Erupción.

(Mc Van, B. 1995).



## METILDOPA

FORMULA ESTRUCTURAL:



(Budavari, S. et al. 1996)

NOMBRE QUIMICO: 3-hidroxi- $\alpha$ -metil-L-tirosina (Budavari, S. et al.1996)

CLASIFICACION FARMACOLOGICA: Fármaco antiadrenérgico de acción central  
(Mc Van, B.1995)

CLASIFICACION TERAPEUTICA: Antihipertensivo(Mc Van, B.1995)

PRESENTACIONES FARMACEUTICAS: Aldomet tabs., Hydromet tabs. con  
hidroclorotiacida“M.S.D.” (PLM. 1998).

## FARMACOCINETICA

### *ABSORCION*

Quando se administra por vía oral, las concentraciones plásmaticas máximas ocurren después de 2 a 3 horas (Goodman & Gilman. 1996).

### *DISTRIBUCION*

La metildopa se distribuye en todo el cuerpo y se une débilmente a las proteínas plasmáticas (Mc Van, B. 1995).

### *METABOLISMO*

La metildopa se metaboliza extensamente en el hígado y las células intestinales (Mc Van. B. 1995).

### EXCRECIÓN

La metildopa y sus metabolitos se excretan en la orina; el fármaco sin absorber se excreta sin cambios por las heces. La vida media de eliminación es de cerca de 2 horas. La actividad hipertensora es de 24 horas después de la administración oral y de 10 a 16 horas después del uso IV (Mc Van, B. 1995).

### FARMACODINAMICA

*Acción antihipertensora:* la metildopa reduce la resistencia vascular sin gran modificación del gasto o de la frecuencia cardíaca en pacientes jóvenes con la hipertensión esencial no complicada. En cambio, en los pacientes de mayor edad, el gasto cardíaco puede estar disminuido como resultado de una reducción de la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico. Durante el tratamiento con metildopa se mantiene el flujo sanguíneo renal y la función renal no se modifica (Goodman & Gilman, 1996).

Las concentraciones plasmáticas de noradrenalina caen junto con la reducción de la presión arterial, lo cual refleja la disminución del tono simpático. La metildopa también reduce la secreción de renina, pero éste no es uno de los principales efectos del compuesto y no es necesario para sus efectos hipotensivos. Con el uso prolongado de la metildopa se produce retención gradual de sal y agua, que tiende a atenuar el efecto antihipertensivo. Esto se ha denominado "pseudotolerancia" y puede ser superado mediante el uso concurrente de un diurético (Goodman & Gilman, 1996).

### ESTUDIOS EN LA INDUCCION DE LUPUS

No se tiene mucha información sobre, el historial médico de algún paciente en específico que haya presentado este tipo de reacciones, solo se sabe que una cuarta parte de pacientes con varios años de tratamiento con este fármaco, llegan a tener este tipo de RALE. su diagnóstico se basa principalmente en los síntomas que manifiestan, así como el título de ANA que se obtienen realizandolos estudios clínicos (Michael, W. et. col. 1996).

Lo más recomendado para este tipo de situaciones es la suspensión inmediata del fármaco, para eliminar las RALE que llegan a manifestarse.

Hasta hoy no se sabe con certeza que tipo de personas pueden adquirirlas, únicamente hay que estar consientes que cuando un paciente este ingiriendo este fármaco puede llegar a presentar estas RALE y por lo tanto saber que se debe hacer.

## OTRAS REACCIONES ADVERSAS

*HEMÁTICAS:* granulocitopenia reversible, trombocitopenia.(Mc Van, B. 1995).

*SNC:* menor agudeza mental, trastornos de la memoria (Goodman & Gilman. 1996).

cefalea, debilidad, mareo, trastornos psíquicos. depresión. pesadillas (Mc Van, B. 1995).

*CV:* Bradicardia, hipotensión ortostática, agravación de angina, miocarditis, edema, aumento de peso.

*OONG:* Sequedad bucal, obstrucción nasal

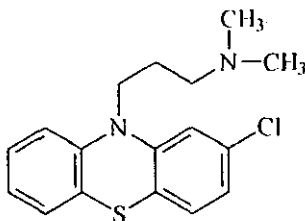
*GI:* Diarrea, pancreatitis.

*HEPÁTICAS:* Necrosis hepática (rara, resultados anormales de las pruebas de función hepática).

(Mc Van, B. 1995).

# CLOROPROMACINA

FORMULA ESTRUCTURAL:



(Budavari, S.

NOMBRE QUIMICO: 2-cloro-10-(3-dimetilaminopropil) fenotiacina  
(Budavari, S. et al.1996)

CLASIFICACION FARMACOLOGICA: Fenotiacina alifática (Mc Van, B.1995).

CLASIFICACION TERAPEUTICA: Antipsicótico, Antiemético (Mc Van, B. 1995).

PRESENTACIONES FARMACEUTICAS: Largactil comp., sol. iny. "Rhône-Poulenc-Rorer" (PLM, 1998).

## FARMACOCINETICA

### ABSORCION

La rapidez y extensión de la absorción varían con la vía de administración. La absorción oral de la tableta es irregular y su comienzo varía de ½ a 1 hora; de 2 a 4 horas ocurren los efectos máximos y la duración de acción es de 4 a 6 horas. Los preparados de liberación prolongada tienen absorción similar, con una acción de 10 a 12 horas, por vía IM se absorbe rápidamente ( Mc Van, B. 1995).

### DISTRIBUCION

La cloropromacina se distribuye ampliamente en el cuerpo, incluyendo la leche materna. La concentración más alta se encuentra en el SNC que en el plasma. De 4 a 7 días alcanza su valor sérico de uniformidad. Está unido a proteínas en un 91 a 99% (Mc Van, B. 1995).

### METABOLISMO

La cloropromacina se metaboliza en el hígado formando metabolitos de los cuales algunos son farmacológicamente activos (Mc Van, B. 1995).

#### EXCRECION

La mayor parte se excreta en la orina como metabolitos, algunos en las heces, puede ser sometido a la circulación enterohepática (Mc Van, B. 1995).

### FARMACODINAMICA

*Acción antipsicótica:* La cloropromacina figura entre los fármacos más usados en la práctica médica, particularmente en el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas graves. Los efectos que provoca en el hombre es característico por falta de iniciativa e interés hacia el medio ambiente y aplanamiento afectivo. Los cambios endócrinos se relacionan con los efectos del fármaco sobre el hipotálamo o la hipófisis y se caracterizan por aumento en la secreción de prolactina. (Rodríguez, C. R. 1984).

### ESTUDIOS EN INDUCCION DE LUPUS

La presencia de Ac anti-fosfolípidos (anti-fo) ha sido asociado con los genes de MHC. Aunque esos Ac se producen en pacientes con infecciones como el VIH y con sífilis, estudios realizados con 93 pacientes psiquiátricas caucásicos demostraron que también se encuentran anti-fo en pacientes que padecen RALE por cloropromacida (Vargasalaroon, G. et. al. 1997).

Una de las características de los pacientes que presentan RALE por cloropromacina son los efectos antitrombóticos. Un de un paciente de 59 años de edad que presentaba esquizofrenia, después de un período largo de administración del fármaco, empezó a manifestar signos antitrombóticos conocidos como lupus anticoagulante. Debido a su estado emocional inestable, no era posible dejar de administrarle el fármaco, por lo que se le empezó a coadministrar, una dosis de 87mg/día de aspirina. Nunca más manifestó los efectos antitrombóticos. Se le realizaron estudios en el laboratorio durante y después de la

manifestación de estos síntomas. lo cual sirvió para determinar que se trataba de RALF por cloropromacina (Matsukawa Y.et al. 1996).

## OTRAS REACCIONES ADVERSAS

*HEMATICAS*: Leucopenia transitoria, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia

*SNC*: distonía, acatisia, tortícolis, discinesia tardía (relacionada con la dosis, con terapia a largo plazo), sedación, letargo, mareo, cefalea, insomnio.

*CV*: hipotensión ortostática, taquicardia, marco, desmayo, disritmias, cambios ECG, aumento de dolor anginoso.

*OONG*: Visión borrosa, tinnitus, midriasis, aumento de presión intracelular, cambios oculares (cambio en el pigmento de la retina cuando se usa a largo plazo).

*GI*: Sequedad bucal, estreñimiento, náuseas, vómitos, anorexia, diarrea.

*GU*: Retención urinaria, ginecomastia, hipermenorrea, inhibición de la eyaculación,

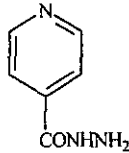
*LOCALES*: Dermatitis por contacto por el concentrado o inyectable, necrosis muscular por inyección IM.

fotosensibilidad, aumento de apetito o de peso, hipersensibilidad.

(Mc Van, B. 1995).

## ISONIACIDA

FORMULA ESTRUCTURAL:



(Budavari, S. et al. 1996)

NOMBRE QUIMICO: Acido isonicotínico hidrazida (Budavari, S. et al. 1996).

CLASIFICACION FARMACOLOGICA: Hidracida del ácido isonicotínico.

(Mc Van, B. 1995).

CLASIFICACION TERAPEUTICA: Antituberculoso (Mc Van, B. 1995)

PRESENTACIONES FARMACEUTICAS: En combinación; Myambutol INH, Etambutol, clorhidrato de frag. "Wyeth". Rifater, rifampicina, Pirazinamida, grags. Rifinah, Rifampicina cáps. "Hoechst Marion Roussel" (PLM. 1998)

### FARMACOCINETICA

#### *ABSORCION*

La isoniacida se absorbe completa y rápidamente desde el tracto GI después de la administración oral; las concentraciones máximas en el suero ocurren de 1 a 2 horas después de la ingestión; también se absorbe con facilidad después de la administración IM (Mc Van, B. 1995). Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 3 a 5 mg/ml. de 1 a 2 horas después de la ingestión de dosis usuales (Goodman & Gilman. 1996).

### DISTRIBUCION

Se distribuye en los tejidos y líquidos del cuerpo, incluyendo líquidos de ascitis, sinovial, pleural y cefalorraquídeo; los pulmones y otros órganos; y el esputo y la saliva; cruzan la placenta (Mc Van, B. 1995).

### METABOLISMO

La isoniacida se inactiva principalmente en el hígado mediante acetilación controlada genéticamente. La rapidez del metabolismo varía individualmente, los acetiladores rápidos metabolizan el fármaco 5 veces más rápido que los otros. Cerca del 50% de negros y blancos son acetiladores lentos y 80% de acetiladores rápidos son chinos, japoneses y esquimales (Mc Van, B. 1995).

### EXCRECION

Un 75% de una dosis de Isoniacida se excreta por orina como fármaco sin cambios y metabolitos, en 24 horas algo de medicamento se excreta en saliva, esputo, heces y leche materna. En adultos, la vida media de eliminación es de 1 a 4 horas, dependiendo de la frecuencia metabólica. Es eliminada por diálisis peritoneal o por hemodiálisis (Mc Van, B. 1995).

## FARMACODINAMICA

*Acción antituberculosa:* la isoniacida interfiere con la síntesis de lípidos y del DNA, inhibiendo por tanto la síntesis en la pared de la célula bacteriana. Su acción es bacteriostática o bactericida, dependiendo de la susceptibilidad del microorganismo y la concentración del fármaco en el sitio de infección. Es activa en contra de *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis* y algunas cepas de *M. kansasii*.

La resistencia por *Mycobacterium tuberculosis* se desarrolla rápidamente cuando INH se usa para tratar tuberculosis, y suele combinarse con otro antituberculoso para prevenir o retardar la resistencia. (Mc Van, B. 1995)



## ESTUDIOS EN INDUCCION DE LUPUS

Actualmente solo se sabe que la isoniácida puede tener el mismo mecanismo de acción que tiene la hidralacina, con respecto a la formación de intermediarios reactivos que se forman a causa de la oxidación, que llega a presentarse por peroxidasas, las cuales probablemente sean las causantes de las RALE.

Una cuarta parte de los pacientes que ingieren este fármaco llegan a presentar estas RALE, mostrando títulos de ANA (Michael, W. et. col. 1996).

## OTRAS REACCIONES ADVERSAS

*HEMATICAS*: Agranulosis, anemia aplásica, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, metahemoglobinemia, anemia hipocrómica.

*SNC*: Neuropatía periférica (en especial en desnutridos, alcohólicos y pacientes diabéticos y acetiladores lentos), suele precederse por parestasis de manos y pies; psicosis; convulsiones.

*CV*: Hipotensión postural.

*OONG*: Neuritis óptica con atrofia.

*GI*: Náuseas, vómitos, estreñimiento, sequedad bucal.

*HEPATICAS*: Hepatitis (es grave o mortal, en especial en la edad avanzada), ictericia.

*METABOLICAS*: Hiperglucemia, acidosis metabólica, ginecomastia.

*LOCALES*: Irritación en el sitio de inyección.

Síndrome reumático, reacciones de hipersensibilidad (fiebre, erupción, linfadenopatía).

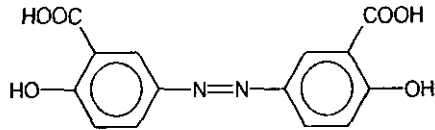
(Mc Van. B. 1995).

---

ANALGESICO:	Olsalazina
ANTAGONISTA DE METALES PESADOS :	Penicilamina
ANTIBIOTICO:	Sulfasalacina
ANTICONVULSIVANTE:	Etosuximida Fenitoina Mefenitoina Trimetadiona Valproico acido
ANTIGLAUCOMA:	Betaxolol
ANTIHIPERTENSIVO:	Acebutolol Atenolol Captopril Metoprolol Oxprenolol
ANTIHIPERTIROIDEO:	Metimazol Propiltiouracil (PTU)
ANTIINFLAMATORIO:	Dapsona
ANTIPSIOTICO:	Carbonato de litio
ANTISEPTICO:	Nitrofurantoina
BACTERIOSTATICO:	Aminosalicilato de sodio

## OLSALAZINA

### FORMULA ESTRUCTURAL



(Budavari, S. et al. 1996)

NOMBRE QUIMICO: 2-hidroxi-(Budavari, S. et al. 1996).

CLASIFICACION FARMACOLOGICA: Salicilato (Mc Van, B. 1995).

CLASIFICACION TERAPEUTICA: Analgésico no narcótico, Antipirético,  
Antiinflamatorio (Mc Van, B. 1995).

PRESENTACIONES FARMACEUTICAS: No hay disponibles en México

### FARMACOCINETICA

#### *ABSORCION*

Se absorbe con rapidez, en parte en el estómago, pero en su mayor parte lo hacen en la porción superior de intestino delgado (Goodman & Gilman. 1996).

#### *DISTRIBUCION*

Una vez absorbidos, se distribuyen en todos los tejidos corporales y líquidos transcelulares. Su unión a proteínas depende de la concentración, varía de 80 a 90 % y disminuye cuando aumenta la concentración sérica. La olsalazina cruza fácilmente la barrera placentaria (Goodman & Gilman. 1996).

#### *METABOLISMO*

Se hidroliza en el hígado (Goodman & Gilman. 1996).

### EXCRECIÓN

Los metabolitos se excretan por la orina (Goodman & Gilman, 1996).

### FARMACODINAMICA

*Acción analgésica:* Produce analgesia por un efecto mal definido sobre el hipotálamo (acción central) y mediante bloqueo de la generación (acción periférica).

*Acción antiinflamatoria:* La medicación ejerce su efecto antiinflamatorio mediante inhibición de la síntesis de prostaglandinas; también puede inhibir la síntesis o acción de otros mediadores de la inflamación.

*Acción antipirética:* Alivia la fiebre actuando sobre el centro hipotalámico de regulación de la temperatura para producir vasodilatación periférica. Esto aumenta el riego sanguíneo periférico y promueve sudoración, que produce pérdida de calor y enfriamiento por evaporación (Mc Van, B. 1995).

### ESTUDIOS EN INDUCCION DE LUPUS

Se tienen reportes de un paciente de 73 años de edad que presentaba colitis ulcerada, después de un tratamiento con sulfasalazina desarrollo erupciones en la piel. Después de un cambio en su tratamiento con olsalazina, ella desarrollo RALE severo con daño a diferentes órganos. Cuando se terminó el tratamiento con este medicamento las manifestaciones que venía presentando estaban resueltas (Gunnarsson, I. et al. 1996).

Este es un informe que se tiene hasta hoy de que el fármaco olsalazina produce RALE, aun no se cuenta con mucha evidencia por lo que todavía se considera como un inductor potencial de RALE y hasta que se cuente con la información necesaria se dará a conocer su mecanismo de acción.

### OTRAS REACCIONES ADVERSAS

*OONG:* tinnitus y pérdida auditiva.

*GI:* náuseas, vómitos, malestar GI, hemorragia oculta.

*DERMICAS:* erupción.

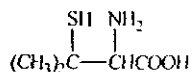
*LOCALES:* tromboflebitis

*GENERAL:* hipersensibilidad manifestada por asma o anafilaxis.

(Mc Van, B. 1995).

## PENICILAMINA

### FORMULA ESTRUCTURAL



(Budavari, S. et al. 1996)

NOMBRE QUIMICO 3-mercapto-d-valina (Budavari, S. et al. 1996).

CLASIFICACION FARMACOLOGICA: Quelante (Mc Van, B. 1995)

CLASIFICACION TERAPEUTICA: Antagonista de metales pesados, antirreumático  
(Mc Van, B. 1995).

PRESENTACIONES FARMACEUTICAS: Sufortan tabs. "Sanfer". (PLM. 1998).

### FARMACOCINETICA

#### *ABSORCION*

Después de administración oral el fármaco se absorbe bien. Los valores máximos en suero ocurren en 1 hora. Los alimentos y suplementos minerales, en especial aquéllos que contienen hierro, disminuyen la absorción para formar complejos en el intestino.

(Mc Van, B. 1995).

#### *DISTRIBUCION*

Sólo se dispone de información limitada (Mc Van, B. 1995).

#### *METABOLISMO*

La penicilamina que no forma complejos se metaboliza en el hígado a disulfuros inactivos (Mc Van, B. 1995).

#### *EXCRECION*

Sólo cantidades pequeñas de penicilamina se excretan sin cambios; después de 24 horas, 50% se excreta por orina; 20% por heces y 30% no se ha explicado (Mc Van, B. 1995).

## FARMACODINAMICA

*Acción antirreumática:* Se desconoce el mecanismo de acción de la artritis reumatoide; la penicilamina deprime el factor reumatoide IgM circulante.

*Fármaco quelante:* la penicilamina forma complejos estables, solubles con cobre, hierro, mercurio, plomo y otros metales pesados que se excretan por orina; es particularmente útil para quelatar cobre en los pacientes con enfermedad de Wilson. La penicilamina también se combina con cistina para formar un complejo más soluble que la cistina sola, y así reduce la cistina libre por abajo del valor de formación de cálculos urinarios (Mc Van, B. 1995).

## ESTUDIOS EN INDUCCION DE LUPUS

La penicilamina puede causar daño renal semejante al LES. Aproximadamente 7-30% de pacientes con artritis reumatoide tratadas con penicilamina presentan proteinuria y nefropatía membranosa con depósito de IgG y complemento en los riñones. Además puede estar asociada con nefropatía IgM (Bigazzi, P.E. 1997). Se realizan determinaciones de anticuerpos anti dsDNA para comprobar los efectos adversos de este fármaco.

## OTRAS REACCIONES ADVERSAS

*HEMATICAS:* leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia.

*OONG:* ulceraciones bucales, glositis, queilosis.

*GI:* anorexia, náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea.

*HEPATICAS:* pancreatitis, disfunción hepática.

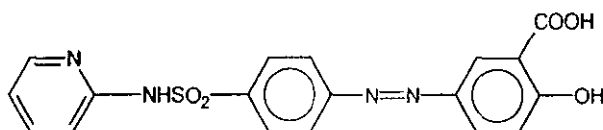
*DERMICAS:* prurito, urticaria, dermatitis exfoliativa, aumento de friabilidad de la piel, equimosis púrpura o vesicular; arrugamiento.

*GENERAL:* proteinuria, artralgiás, linfadenopatía, alteración en el sentido del gusto, sabor metálico, síndrome de Goodpasture, alopecia, fiebre medicamentosa, miastenia grave.

(Mc Van, B. 1995).

## SULFASALACINA

### FORMULA ESTRUCTURAL



(Budavari, S. et al. 1996)

NOMBRE QUIMICO: 2-hidroxí-5-((4-((2-piridinil amino)sulfonyl)fenil)azo)ácido benzoico (Budavari, S. et al 1996).

CLASIFICACION FARMACOLOGICA: Sulfonamida (Mc Van, B. 1995).

CLASIFICACION TERAPEUTICA: Antibiótico (Mc Van, B. 1995).

PRESENTACIONES FARMACEUTICAS: No hay disponibles en México

### FARMACOCINETICA

#### *ABSORCION*

Después de administración oral, la sulfasalacina se absorbe escasamente desde vías GI; casi 80% se transporta al colon (Mc Van, B. 1995).

#### *DISTRIBUCION*

No hay datos disponibles sobre la distribución de la sulfasalacina en el ser humano; los estudios en animales han identificado el fármaco y los metabolitos en suero, hígado y paredes intestinales. El medicamento de origen y los metabolitos cruzan la placenta (Mc Van, B. 1995).

#### *METABOLISMO*



Es desdoblada en el colon por la flora intestinal (Mc Van, B. 1995).

#### EXCRECIÓN

La sulfasalacina absorbida por vía sistémica se excreta principalmente por orina; algo del fármaco de origen y metabolitos se excretan en la leche materna. La vida media plasmática es de unas 6 a 8 horas (Mc Van, B. 1995).

### ESTUDIOS EN INDUCCIÓN DE LUPUS

Los reportes que se tienen sobre los factores de predisposición del Fármaco para inducir RALE son los siguientes:

Se analizaron 11 pacientes que presentaron RALE durante su tratamiento con sulfasalazina. Antes de la manifestación del lupus, 5 pacientes sufrían artritis reumatoide, 1 atrofia psoriática, 2 artritis juvenil crónica y 3 colitis ulcerosa. Para el diagnóstico de RALE se analizaron anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-doble cadena de DNA (anti-DNA), anticuerpos anti-histona, status acetilador de la enzima N-acetiltransferasa 2 y la clasificación de antígeno leucocito humano (HLA). Todos los pacientes fueron anti-DNA positivo en el transcurso de la enfermedad y fueron determinados como acetiladores lentos. Las RALE persistentes y el desarrollo de nefritis se noto en pacientes con la acumulación de altas dosis de sulfasalazina (>1000g). Parece que el riesgo de desarrollar RALE persistente y nefritis incrementa cuando un paciente se somete a un tratamiento prolongado con este fármaco ( Gunnarsson, I. et al. 1997).

### OTRAS REACCIONES ADVERSAS

*HEMÁTICAS:* agranulocitosis, anemia aplásica, anemia megaloblástica, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica.

*SNC:* cefalea, depresión mental, convulsiones, alucinaciones, tinnitus.

*GI:* náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, anorexia, estomatitis.

*GU:* nefrosis tóxica con oliguria y anuria, cristaluria, hematuria, oligospermia, infertilidad.

*DERMICAS:* eritema multiforme, erupción cutánea generalizada, dermatitis exfoliativa, fotosensibilidad, urticaria, prurito.

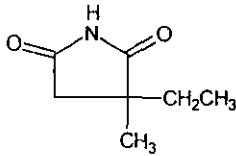
*GENERAL:* hipersensibilidad, anafilaxis, sobreinfección bacteriana y por hongos.

*HEPATICAS:* ictericia

(Mc Van, B. 1995)

## ETOSUXIMIDA

FORMULA ESTRUCTURAL



(Budavari, S. et al. 1996)

NOMBRE QUIMICO: 3-etil-3-metil-2,5-pirrolidina-diona (Budavari, S. et al. 1996)

CLASIFICACION FARMACOLOGICA: Derivado de la succimida (Mc Van, B. 1995).

CLASIFICACION TERAPEUTICA: Anticonvulsivante (Mc Van, B. 1995).

PRESENTACIONES FARMACEUTICAS: No hay disponibles en México

### FARMACOCINETICA

#### *ABSORCION*

La etosuximida se absorbe en el tracto GI; las concentraciones de uniformidad en el plasma ocurren en 4 a 7 días (Mc Van, B. 1995).

#### *DISTRIBUCION*

La etosuximida se distribuye ampliamente en todo el cuerpo en un 100% de 3 a 7 horas de ingerirlo (López Herrera, J. F. et. al. 1998), su unión a las proteínas es mínima.

#### *METABOLISMO*

La etosuximida se metaboliza extensamente en el hígado (Mc Van, B. 1995).

#### *EXCRECION*

La etosuximida se excreta por orina, escasas cantidades se excretan en la bilis y las heces, en niños el tiempo de excreción es de 30 a 60 h. y en adultos su excreción es mas lenta (López Herrera, J.F. et. al. 1998).

## FARMACODINAMICA

*Acción anticonvulsiva:* funciona como mediador de los canales de calcio, tipo T, de las neuronas talámicas (López Herrera, J.F. et. al.1998).

## ESTUDIOS EN INDUCCION DE LUPUS

Debido a que no se tiene mucha información con respecto a la inducción de las RALE aún no se ha catalogado entre los fármacos inductores probados. Por sus manifestaciones clínicas, sus títulos de ANA positivos y por los problemas que implica el adquirir este tipo de RALE, este fármaco es clasificado como inductor potencial. La suspensión del fármaco es la única alternativa que hay para la eliminación de los síntomas que pudieran llegar a presentarse.

Es importante que los médicos conozcan que este fármaco puede llegar a inducir este tipo de RALE, que no se conoce con exactitud que tipo de pacientes pueden llegar a presentarlas, así como su respectivo tratamiento, para evitar que en un determinado caso al paciente se les de otros tipos de fármacos, para la eliminación de sus síntomas que pudieran estar presentando en esos momentos.

## OTRAS REACCIONES ADVERSAS

*HEMATICAS:* leucopenia, agranulocitosis, pancitopenia, anemia aplásica.

*SNC:* letargo, cefalea, fatiga, mareo, ataxia, irritabilidad, hipo, euforia, somnolencia, conducta psicótica.

*OONG:* miopía, faringitis leve.

*GI:* náuseas, vómitos, diarrea, hipertrofia de encías, pérdida de peso, calambres, tumefacción de la lengua, anorexia, dolor abdominal.

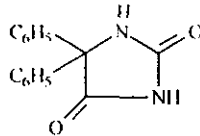
*GU:* hemorragia vaginal.

*DERMICAS:* urticaria, síndrome de Stevens-Johnson

(Mc Van. B. 1995).

## FENITOINA

### FORMULA ESTRUCTURAL.



(Budavari, S. et al. 1996)

**NOMBRE QUIMICO:** difenilidantoina (Budavari, S. et al. 1996).

**CLASIFICACION FARMACOLOGICA:** Derivado de la hidantoina (Mc Van, B. 1995).

**CLASIFICACION TERAPEUTICA:** Anticonvulsivante (Mc Van, B. 1995).

**PRESENTACIONES FARMACEUTICAS:** Epamin cáps., susp. oral. sol. iny. "Grupo Warner Lambert", Fenidantoin 100 tabs. "BKGulden", Fenitron tabs. "Psicofarma", Hidantoina sol. iny. "RUDEFSA" En combinación: Alepsal compuesto (fenobarbital) tabs. RUDEFSA, ionil Plus shampoo (salicílico ácido), ionil T Plus shampoo (alquitrán) "Galderma" (PLM. 1998).

### FARMACOCINETICA

#### *ABSORCION*

Se absorbe por vías gastrointestinales (Mc Van, B. 1995).

#### *DISTRIBUCION*

Se distribuye por todo el cuerpo (Mc Van, B. 1995).

#### *METABOLISMO*

Es metabolizado en el hígado (Mc Van, B. 1995).

#### *EXCRECION*

Se excreta por la orina (Mc Van, B. 1995).

### FARMACODINAMICA

*Acción anticonvulsiva:* Estabiliza las membranas neuronales y limita la actividad convulsiva, aumentando la salida o disminuyendo la entrada de iones sodio a través de las

membranas celulares en la corteza motora, durante la generación de impulsos nerviosos (Mc Van, B. 1995).

## ESTUDIOS EN INDUCCION DE LUPUS

Debido a que no se tiene mucha información con respecto a la inducción de las RALE aún no se ha catalogado entre los fármacos inductores probados. Por sus manifestaciones clínicas, sus títulos de ANA positivos y por los problemas que implica el adquirir este tipo de RALE, este fármaco es clasificado como inductor potencial. La suspensión del fármaco es la única alternativa que hay para la eliminación de los síntomas que pudieran llegar a presentarse.

Es importante que los médicos conozcan que este fármaco puede llegar a inducir este tipo de RALE, que no se conoce con exactitud que tipo de pacientes pueden llegar a presentarlas, así como su respectivo tratamiento, para evitar que en un determinado caso al paciente se les de otros tipos de fármacos, para la eliminación de sus síntomas que pudieran estar presentando en esos momentos.

## OTRAS REACCIONES ADVERSAS

*HEMATOLOGICAS*: trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, pancitopenia, anemia magaloblástica.

*SNC*: ataxia, dificultad para hablar, confusión, mareos, insomnio, nerviosismo, espasmo muscular.

*CV*: hipotensión, fibrilación ventricular.

*OONG*: diplopía, visión borrosa.

*GI*: náuseas, vómitos.

*HEPATICAS*: hapatitis tóxica.

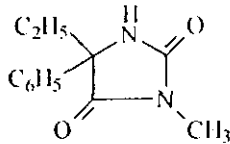
*DERMICAS*: exantema escarlatiniforme o morbiliforme, dermatitis exfoliativa o purpúrica, síndrome de Stevens-Johnson, fotosensibilidad.

*LOCALES*: dolor, necrosis e inflamación en el sitio de inyección.

*EN GENERAL*: periarteritis nodular, linfadenoparí, hiperglucemia, (Mc Van, B. 1995)

## MEFENITOINA

FORMULA ESTRUCTURAL.



(Budavari, S. et al. 1996)

NOMBRE QUIMICO: 5-etil-3-metil-5-fenilhidantoina (Budavari, S. et al. 1996).

CLASIFICACION FARMACOLOGICA: Derivado de la hidantoina. (Mc Van, B. 1995).

CLASIFICACION TERAPEUTICA: Anticonvulsivante (Mc Van, B. 1995).

PRESENTACIONES FARMACEUTICAS: No hay disponibles en México

### FARMACOCINETICA

#### *ABSORCION*

La mefenitoína se absorbe de vías GI. Su comienzo de acción ocurre en 30 minutos y persiste por 24 a 48 horas (Mc Van, B. 1995).

#### *DISTRIBUCION*

La mefenitoína se distribuye ampliamente en todo el cuerpo; cuando las concentraciones séricas del fármaco y su metabolito principal alcanzan 25 a 40 mg/mL, ocurre buen control de las convulsiones sin toxicidad (Mc Van, B. 1995).

#### *METABOLISMO*

La mefenitoína se metaboliza en hígado (Mc Van, B. 1995).

#### *EXCRECION*

Se excreta por orina (Mc Van, B. 1995).

### FARMACODINAMICA

*Acción anticonvulsiva:* Como otros derivados de la hidantoina, la mefenitoína estabiliza las membranas neuronales y limita la actividad convulsiva ya sea por aumentar la salida o por disminuir la entrada de iones de sodio a través de las membranas celulares en la corteza

motora durante la generación de impulsos nerviosos. Como la fenitoína, la mefenitoína parece tener efectos antiarrítmicos.

La mefenitoína se usa para profilaxis de convulsiones tónico-clónicas, psicomotoras, focales y parciales de tipo jacksoniano, en pacientes refractarios a medicamentos menos tóxicos. Suele combinarse con fenitoína, fenobarbital o pirimidona; se prefiere la fenitoína porque causa menos sedación que los barbitúricos. La mefenitoína también se usa con succimidas para controlar trastornos de ausencias y tónico-clónicos (Goodman & Gilman, 1996 ; Mc Van, B. 1995).

## **ESTUDIOS EN INDUCCION DE LUPUS**

Debido a que no se tiene mucha información con respecto a la inducción de las RALE aún no se ha catalogado entre los fármacos inductores probados. Por sus manifestaciones clínicas, sus títulos de ANA positivos y por los problemas que implica el adquirir este tipo de RALE, este fármaco es clasificado como inductor potencial. La suspensión del fármaco es la única alternativa que hay para la eliminación de los síntomas que pudieran llagar a presetarse.

Es importante que los médicos conozcan que este fármaco puede llegar a inducir este tipo de RALE, que no se conoce con exactitud que tipo de pacientes pueden llegar a presentarlas, así como su respectivo tratamiento, para evitar que en un determinado caso al paciente se les de otros tipos de fármacos, para la eliminación de sus síntomas que pudieran estar presentando en esos momentos.

## **OTRAS REACCIONES ADVERSAS**

*HEMATICAS*: leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia.

*SNC*: ataxia, letargo, fatiga, irritabilidad, movimiento coreico, depresión, temblor, insomnio, mareo.

*OONG*: fotofobia, diplopía.

*G1*: hiperplasia gingival, náuseas y vómitos.

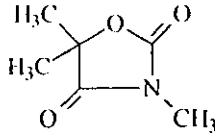
*DERMICAS*: erupciones, dermatitis exfoliativa.

alopecia, aumento de peso (Mc Van, B. 1995).



## TRIMETADIONA

FORMULA ESTRUCTURAL



(Budavari, S. et al. 1996)

NOMBRE QUIMICO: 3,5,5-trimetil-2,4-oxazolidina diona (Budavari, S. et al. 1996)

CLASIFICACION FARMACOLOGICA: Derivado de la oxazolindiona (Mc Van, B. 1995).

CLASIFICACION TERAPEUTICA: Anticonvulsivante (Mc Van, B. 1995).

PRESENTACIONES FARMACEUTICAS: No hay disponibles en México

### **FARMACOCINETICA**

#### *ABSORCION*

Se absorbe bien y rápidamente desde vías GI. Las concentraciones máximas en el plasma ocurren en 30 minutos a 2 horas (Mc Van, B. 1995).

#### *DISTRIBUCION*

Se distribuye ampliamente en todo el cuerpo; su unión a las proteínas es insignificante (Mc Van, B. 1995).

#### *METABOLISMO*

El fármaco se metaboliza en el hígado en un metabolito activo (Mc Van, B. 1995).

#### *EXCRECION*

La trimetadiona se excreta lentamente por orina (Mc Van, B. 1995).

### **FARMACODINAMICA**

*Acción anticonvulsiva:* La trimetadiona eleva el umbral para convulsiones corticales, pero no modifica el patrón convulsivo. Disminuye la proyección de actividad focal y reduce

tanto la transmisión repetitiva de la médula espinal, así como los patrones de picos y ondas de las convulsiones de ausencia (Mc Van, B. 1995).

## **ESTUDIOS EN INDUCCION DE LUPUS**

Debido a que no se tiene mucha información con respecto a la inducción de las RALE aún no se ha catalogado entre los fármacos inductores probados. Por sus manifestaciones clínicas, sus títulos de ANA positivos y por los problemas que implica el adquirir este tipo de RALE, este fármaco es clasificado como inductor potencial. La suspensión del fármaco es la única alternativa que hay para la eliminación de los síntomas que pudieran llegar a presentarse.

Es importante que los médicos conozcan que este fármaco puede llegar a inducir este tipo de RALE, que no se conoce con exactitud que tipo de pacientes pueden llegar a presentarlas, así como su respectivo tratamiento, para evitar que en un determinado caso al paciente se les de otros tipos de fármacos, para la eliminación de sus síntomas que pudieran estar presentando en esos momentos.

## **OTRAS REACCIONES ADVERSAS**

*HEMATICAS:* neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis, anemia hipoplásica y aplásica.

*SNC:* letargo, fatiga, malestar, insomnio, mareo, cefalea, irritabilidad.

*CV:* hipertensión, hipotensión.

*OONG:* hemeralopía, diplopía, fotofobia, hemorragia retiniana.

*GI:* náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, hemorragia gingival.

*GU:* nefrosis, hemorragia vaginal.

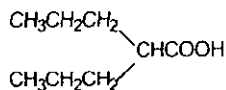
*HEPATICAS:* resultados anormales de las pruebas de función hepática.

*DERMICAS:* erupción acneiforme y morbiliforme, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, petequias, alopecia, linfadenopatía.

(Mc Van, B. 1995).

## VALPROICO ACIDO

### FORMULA ESTRUCTURAL



(Budavari, S. et al. 1996)

NOMBRE                                      ácido 2 -propil pentanoico (Budavari, S. et al. 1996)

CLASIFICACION FARMACOLOGICA: Derivado del ácido carboxílico.

(Mc Van, B. 1995).

CLASIFICACION TERAPEUTICA: Anticonvulsivante (PLM. 1998)

PRESENTACIONES FARMACEUTICAS: ATEMPERATOR-S susp oral "Armstrong".

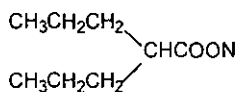
Depakene cáps., jarabe "Abbott", Epival comp.

"Abbott", Leptilan grags. "CIBA-GEIGY" (PLM. 1998).

### FARMACOCINETICA

#### *ABSORCION*

Después de una dosis oral el valproato sódico se convierte rápidamente en ácido valproico; las concentraciones máximas en plasma ocurren en 1 a 4 horas ( en tabletas sin capa) y en 3 a 5 horas (con tabletas con capa entérica); la biodisponibilidad de la medicación es la misma para ambas presentaciones (Mc Van, B. 1995).



Valproato sódico

#### *DISTRIBUCION*

Se distribuye rápidamente en todo el cuerpo; está unido a proteínas 80 a 95 %.

### METABOLISMO

Se metaboliza en el hígado.

### EXCRECION

El ácido valproico se excreta por orina: algo del fármaco se excreta en las heces y en el aire exhalado. Los valores en la leche materna son el 1 a 10 % de los valores séricos.

(Mc Van. B. 1995).

## FARMACODINAMICA

*Acción anticonvulsivante:* Se desconoce el mecanismo de acción del ácido valproico; sus efectos pueden deberse al aumento de los valores cerebrales de GABA, un transmisor inhibitor. El ácido valproico también puede reducir el catabolismoenzimático de GABA. La aparición de efectos terapéuticos podrá necesitar una semana o más. El ácido valproico puede usarse con otros anticonvulsivantes (Mc Van. B. 1995).

## ESTUDIOS EN INDUCCION DE LUPUS

Se informó el caso de un paciente de 30 años con una larga historia de epilepsia focal y retraso mental. Sus crisis se encontraban parcialmente controladas con valproato a una dosis de 500 mg cuatro veces al día. Durante un examen de rutina se encontró una severa trombocitopenia, una leucopenia moderada y una anemia hemolítica crónica (RALE). Estudios subsiguientes demostraron títulos positivos de ANA, anticuerpos anihistonas y factor reumatoide. Tratamiento con altas dosis de prednisona mostraron cierta mejoría pero dosis bajas resultaban en recaídas. Catorce meses mas tarde el valproato fue suspendido se observó una rápida mejoría del cuadro clínico. Poco después la prednisona se suspendió sin recurrencia de la trombocitopenia en los siguientes 18 meses (Asconapé, J.J. et al. 1994).

El caso mas reciente que se ha reportado es el de una mujer de 30 años con retraso mental que desde los 11 meses de edad padece epilepsia. se ha sometido a varios tratamientos incluyendo a la administración de varias combinaciones de fármacos, pero en noviembre de

1992, se le empezó a administrar valproato a una dosis de 500 mg tres veces al día. Un año después de la administración comenzó a desarrollar artralgias, disminución de apetito, debilidad muscular y fiebre (RALE), se le realizaron pruebas en el laboratorio los cuales demostraron títulos positivos de ANA. La administración del fármaco se le suspendió, y seis semanas después los síntomas desaparecieron y los títulos para ANA fueron negativos (Gigli, G.L. et al. 1996).

Bleck y Smith (1990) reportaron dos casos en los que probablemente las RALE eran inducidas por el valproato. Actualmente los pocos casos que se han reportados no son suficientes para dejar establecido que el Valproato pueda considerarse como un inductor probado.

## OTRAS REACCIONES ADVERSAS

*HEMATICAS:* trombocitopenia, prolongación del tiempo de hemorragia.

*SNC:* sedación, trastorno emocional, depresión, psicosis, agresión, hiperactividad, deterioro de la conducta, debilidad muscular, temblores, ataxia, cefalea, alucinaciones.

*OONG:* diplopía.

*GI:* náuseas, vómitos, indigestión, diarrea, calambres abdominales, estreñimiento, aumento de apetito y de peso,, anorexia, pancreatitis.

*HEPATICAS:* aumento de los valores de enzimas, hepatitis tóxica.

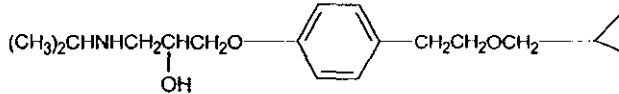
*METABOLICAS:* elevación de los valores séricos de amoníaco.

*GENERAL:* alopecia, anuresis, pelo rizado o con ondulaciones.

(Mc Van, B. 1995)

# BETAXOLOL

## FORMULA ESTRUCTURAL



(Budavari, S. et al. 1996)

**NOMBRE QUIMICO:** 1-(4-(2-(ciclopropilmetoxi)etil)fenoxi)-3-((1-metiletil)amino)propanol.(Budavari, S. et al. 1996).

**CLASIFICACION FARMACOLOGICA:** Bloqueador β adrenérgico (Mc Van, B. 1995).

**CLASIFICACION TERAPEUTICA:** Antiglaucoma(Mc Van, B.1995)

**PRESENTACIONES FARMACEUTICAS:**No hay disponibles en México

## FARMACOCINETICA

### *ABSORCION*

El comienzo de actividad se presenta en unos 30 minutos, con su efecto máximo en unas 2 horas (Mc Van, B. 1995).

### *DISTRIBUCION*

Desconocida

### *METABOLISMO*

Desconocido

### *EXCRECION*

La duración de su efecto es de 12 horas (Mc Van, B. 1995).

## FARMACODINAMICA

*Acción hipotensora ocular:* El clorhidrato de betaxolol es un bloqueador  $\beta_1$  cardiosselectivo que reduce la presión intraocular, posiblemente por reducción de la producción del humor acuoso (Mc Van, B. 1995).

## ESTUDIOS EN INDUCCION DE LUPUS

Debido a que no se tiene mucha información con respecto a la inducción de las RALE aún no se ha catalogado entre los fármacos inductores probados. Por sus manifestaciones clínicas, sus títulos de ANA positivos y por los problemas que implica el adquirir este tipo de RALE, este fármaco es clasificado como inductor potencial. La suspensión del fármaco es la única alternativa que hay para la eliminación de los síntomas que pudieran llagar a presentarse.

*Es importante que los médicos conozcan que este fármaco puede llegar a inducir este tipo de RALE, que no se conoce con exactitud que tipo de pacientes pueden llegar a presentarlas, así como su respectivo tratamiento, para evitar que en un determinado caso al paciente se les de otros tipos de fármacos, para la eliminación de sus síntomas que pudieran estar presentando en esos momentos.*

## OTRAS REACCIONES ADVERSAS

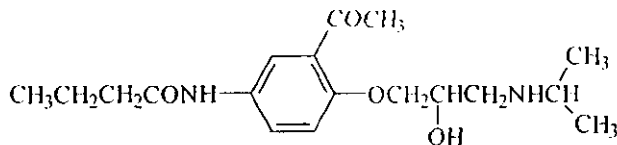
*OCULARES:* malestar leve, lagrimeo, eritema, comezón, fotofobia, sensibilidad corneal, manchas en la córnea, queratitis y anisocoria.

*SISTEMICAS:* insomnio, neurosis depresiva.

(Mc Van, B. 1995).

## ACEBUTOLOL

### FORMULA ESTRUCTURAL



(Budavari, S. et al. 1996)

**NOMBRE QUIMICO:** N-(3-acetil-4-(2-hidroxi-3-(1-metiletil)-amino)propoxi bencenacetamida (Budavari, S. et al. 1998)

**CLASIFICACION FARMACOLOGICA:** Bloqueador Adrenérgico beta selectivo (Mc Van, B. 1995).

**CLASIFICACION TERAPEUTICA:** antihipertensivo, antiarrítmico (Mc Van, B. 1995).

**PRESENTACIONES FARMACEUTICAS:** No hay disponible en México

### FARMACOCINETICA

#### *ABSORCION*

El acebutolol se absorbe bien después de su administración oral. Los valores máximos en el plasma se presenta en 2 ½ horas (Mc Van, B. 1995).

#### *DISTRIBUCION*

El acebutolol está unido a las proteínas en un 26%. En el LCR se identifican cantidades mínimas (Mc Van, B. 1995).

#### *METABOLISMO*

El acebutolol se metaboliza de manera extensa hasta convertirse en un metabolito activo, diacetolol, que explica la mayor parte de la actividad de este compuesto (Singh, et. al. 1985).

#### *EXCRECION*

De 30 a 40 % de una dosis dada de acebutolol se excreta en la orina, el resto se excreta en las heces y la bilis. La vida media del acebutolol es de unas 3 a 4 horas; la del diacetol es de 8 a 13 horas (Mc Van, B. 1995).



## FARMACODINAMICA

*Acción antihipertensiva:* Se desconoce el mecanismo del efecto antihipertensivo del acebutolol. Este posee propiedades bloqueadoras cardioselectivas adrenérgicas beta y una leve actividad intrínseca simpatomimética.

*Acción antiarrítmica:* El acebutolol disminuye la frecuencia cardíaca y evita sus aumentos inducidos por el ejercicio; también reduce la contractilidad del miocardio, el gasto cardíaco y la velocidad de conducción sinoauricular (SA) y auricular (AV).

(Mc Van, B. 1995).

## ESTUDIOS EN INDUCCION DE LUPUS

Debido a que no se tiene mucha información con respecto a la inducción de las RALE aún no se ha catalogado entre los fármacos inductores probados. Por sus manifestaciones clínicas, sus títulos de ANA positivos y por los problemas que implica el adquirir este tipo de RALE, este fármaco es clasificado como inductor potencial. La suspensión del fármaco es la única alternativa que hay para la eliminación de los síntomas que pudieran llegar a presentarse.

Es importante que los médicos conozcan que este fármaco puede llegar a inducir este tipo de RALE, que no se conoce con exactitud que tipo de pacientes pueden llegar a presentarlas, así como su respectivo tratamiento, para evitar que en un determinado caso al paciente se les de otros tipos de fármacos, para la eliminación de sus síntomas que pudieran estar presentando en esos momentos.

## OTRAS REACCIONES ADVERSAS

*SNC:* fatiga, cefalea, mareo, insomnio.

*CV:* dolor torácico, edema, bradicardia, hipotensión.

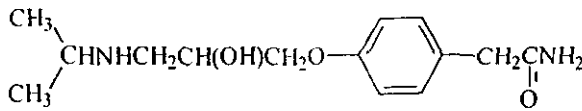
*GI:* náusea, estreñimiento, diarrea, dispepsia.

*DERMICAS:* exantema.

(Mc Van, B. 1995; Goodman & Gilman. 1996).

## ATENOLOL

### FORMULA ESTRUCTURAL



(Budavari, S. et al. 1996)

**NOMBRE QUIMICO:** 4(2-hidroxi-3-((1-metiletil) amino)propoxi)benzenoacetamida (Budavari, S. et al. 1996).

**CLASIFICACION FARMACOLOGICA:** Adrenérgico beta (Mc Van, 1995)

**CLASIFICACION TERAPEUTICA:** Antihipertensivo. antiaginoso (Mc Van, B. 1995)

**PRESENTACIONES FARMACEUTICAS:** Tenormin sol. iny. y tabs. "Zeneca" en combinacion; Plenacor L.P.( nifedipino) cáp. "Armstrong" "Armstrong". Tenoretic (Clortalidona).tabs."Zeneca (PLM. 1998).

### FARMACOCINETICA

#### *ABSORCION*

Se absorbe cerca de 50 a 60 % de una dosis de atenolol. Suele ocurrir un efecto sobre la frecuencia cardiaca en 60 minutos, con su efecto máximo después 2 a 4 horas de su administración. El efecto antihipertensor persiste unas 24 horas (Mc Van, B. 1995).

#### *DISTRIBUCION*

El atenolol se distribuye en la mayor parte de tejidos y líquidos, excepto el cerebro y el LCR. El fármaco está unido a las proteínas en aproximadamente 5 a 15 % (Mc Van, B.1995).

#### *METABOLISMO*

Mínimo (Mc Van, B. 1995).

### EXCRECION

Aproximadamente 40 a 50 % de una dosis dada se excreta sin cambios en la orina; el resto se excreta en las heces como el fármaco sin cambios y metabolitos (Mc Van, B. 1995).

## FARMACODINAMICA

*Acción antihipertensora:* El atenolol puede reducir la presión arterial por bloqueo receptor adrenérgico, disminuyendo por tanto el gasto cardíaco al reducir el flujo simpático desde el SNC y suprimiendo la liberación de renina. En dosis bajas inhiben selectivamente a los receptores cardiacos beta 1; tiene poco efecto sobre los receptores beta 2; en el músculo liso bronquial y vascular.

*Acción antianginosa:* El atenolol ayuda para tratar la angina crónica estable disminuyendo la contractibilidad del miocardio y la frecuencia cardiaca, y reduciendo así el consumo de oxígeno del miocardio (Mc Van, B. 1995).

## ESTUDIOS EN INDUCCION DE LUPUS

El atenolol es un  $\beta$  bloqueador comúnmente usado para el tratamiento de la hipertensión. Puede inducir varios efectos adversos benignos incluyendo erupciones en la piel, necrosis, vasculitis y enfermedades en los tejidos conectivos (muy raro). Se ha encontrado información acerca de un paciente que recibía atenolol para tratar su hipertensión durante tres años y el cual subsecuentemente adquirió enfermedad en los tejidos conectivos. En los estudios realizados se le encontró Ac anti-histona. Los anticuerpos antinucleares serologicos iniciales que se determinaron fueron negativos a una dilución 1/20 pero fue positiva después de realizar una serie de diluciones. Este fenómeno se le conoce como prozone, el cual es la causa de falsos negativos. Seis meses después de dejar de administrar el atenolol, las erupciones en la piel desaparecieron al mismo tiempo ya no se encontraron mas anticuerpos anti-histona en los análisis de laboratorio. Se le administró nuevamente atenolol, y a los tres días , volvieron aparecer las erupciones en la piel, esto solo se realizó

para confirmar que efectivamente el atenolol era el responsable de la inducción de RALE (Mc guiness, M. et al. 1997).

Actualmente, no se cuenta con mucha información sobre pacientes que presenten LES por administración del atenolol, pero con la información que se tiene es suficiente para tomar las precauciones necesarias si se llega a presentar un caso similar.

## OTRAS REACCIONES ADVERSAS

*SNC*: fatiga, letargo

*CV*: bradicardia, hipotensión, ICC, enfermedad vascular periférica.

*GI*: náuseas, vómitos, diarrea.

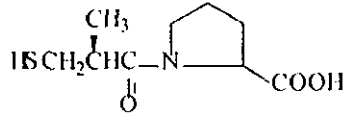
*DERMICAS*: exantema

(Mc Van. B. 1995).

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## CAPTOPRIL

FORMULA ESTRUCTURAL.



(Budavari, S. et al. 1996)

NOMBRE QUIMICO: (s)-1-(3-mercapto-2-metil-1-oxopropil)-L-prolina  
(Budavari, S. et al. 1996)

CLASIFICACION FARMACOLOGICA: Inhibidor de la enzima convertidora de  
angiotensina (Mc Van, B. 1995)

CLASIFICACION TERAPEUTICA: *Antihipertensivo*, (Mc Van, B. 1995).

PRESENTACIONES FARMACEUTICAS: Atrisol tabs., Capotena tabs. "BMS DIV  
SQUIBB", Captral tabs. "Silanes", Cardipril tabs. "Liomont"  
Cryopril tabs. "Cryopharma", Ecaten tabs. Kenolan tabs.  
"Kendrick" Lenpryl tabs. Romir tabs. "Galen" en combinación;  
Capozide(hidroclorotiácida) tabs. BMS DIV  
SQUIBB (PLM. 1998).

### FARMACOCINETICA

#### *ABSORCION*

El captopril se absorbe a través del tracto GI; la comida puede reducir la absorción de un 40 a 50 %. El efecto antihipertensor comienza en 15 minutos; valores sanguíneos máximo puede requerir varias semanas (Goodman & Gilman. 1996 ; Mc Van, B. 1995).

### *DISTRIBUCION*

El captopril se distribuye en la mayor parte de los tejidos corporales, excepto el SNC; el fármaco está unido a las proteínas en un 25 a 30 % (Mc Van, B. 1995).

### *METABOLISMO*

Casi 50% del captopril se metaboliza en el hígado (Mc Van, B. 1995).

### *EXCRECION*

El captopril y sus metabolitos se excretan principalmente por orina; pequeñas cantidades se excretan en las heces. la duración de su efecto suele ser de 2 a 6 horas, la vida media de eliminación es menor de 3 horas (Mc Van, B. 1995).

## **FARMACODINANICA**

*Acción antihipertensora:* El captopril inhibe la ECA, evitando la conversión pulmonar de la angiotensina I a la angiotensina II, un potente vasoconstrictor. La formación reducida de angiotensina II disminuye la resistencia vascular periférica, la cual resulta en disminución de secreción de aldosterona, reduciendo la retención de sodio y de agua y bajando la presión arterial.

*Acción reductora de la carga cardiaca:* El captopril disminuye la resistencia vascular sistémica y la presión en cuña de los capilares pulmonares, aumentando *por tanto* el gasto cardiaco en pacientea con ICC (Mc Van, B. 1995).

## **ESTUDIOS EN INDUCCION DE LUPUS**

Debido a que no se tiene mucha información con respecto a la inducción de las RALE aún no se ha catalogado entre los fármacos inductores probados. Por sus manifestaciones clínicas, sus títulos de ANA positivos y por los problemas que implica el adquirir este tipo de RALE, este fármaco es clasificado como inductor potencial. La suspensión del fármaco es la única alternativa que hay para la eliminación de los síntomas que pudieran llagar a presetarse.

Es importante que los médicos conozcan que este fármaco puede llegar a inducir este tipo de RALE, que no se conoce con exactitud que tipo de pacientes pueden llegar a presentarlas, así como su respectivo tratamiento, para evitar que en un determinado caso al paciente se les de otros tipos de fármacos, para la eliminación de sus síntomas que pudieran estar presentando en esos momentos.

## OTRAS REACCIONES ADVERSAS

*HEMATICAS:* leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, pancitopenia.

*SNC:* mareo, desvanecimiento.

*CV:* taquicardia, hipotensión, angina de pecho, ICC, pericarditis.

*OONG:* pérdida del gusto.

*GI:* anorexia.

*GU:* proteinuria, insuficiencia renal, polaquiuria

*METABOLICAS:* hiperpotasemia.

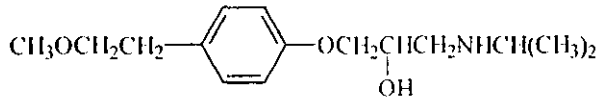
*DERMICAS:* prurito.

*OTRAS:* fiebre, angiodermatitis, extremidades

(Mc Van, B. 1995).

## METOPROLOL

### FORMULA ESTRUCTURAL



(Budavari, S. et al. 1996)

**NOMBRE QUIMICO:** 1-(4-(2-metoxietil)fenoxi)-3-((1-metiletil)amino)-2-propanol (Budavari, S. et al. 1996).

**CLASIFICACION FARMACOLOGICA:** Bloqueador  $\beta$  adrenérgico (Mc Van, B. 1995).

**CLASIFICACION TERAPEUTICA:** Antihipertensivo (PLM. 1998)

**PRESENTACIONES FARMACEUTICAS:** Lopresor 100 grags. "Novartis" Proken M tabs. "kendrick". Prolaken tabs. "Fustery" Ritmolol tabs. "Cryopharma", Seloken tabs. (PLM. 1998).

### FARMACOCINETICA

#### *ABSORCION*

El metoprolol administrado por vía oral se absorbe rápida y casi completamente desde vías GI; la comida favorece la absorción. Las concentraciones máximas en el plasma ocurren en 90 minutos. Después de administración IV el bloqueo beta máximo ocurre en 20 minutos. El efecto terapéutico máximo aparece después de 1 semana de tratamiento (Mc Van, B. 1995).

#### *DISTRIBUCION*

El metoprolol se distribuye ampliamente en todo el cuerpo; el fármaco se une a las proteínas cerca del 12% (Mc Van, B. 1995).

#### *METABOLISMO*

Es sometido a metabolismo de primer paso en el hígado (Mc Van, B. 1995).

#### *EXCRECION*



Casi 95% de una dosis dada de metoprolol se excreta por orina. El bloqueo beta persiste unas 24 horas después de administración oral y después de 5 a 8 horas después de aplicación IV (Mc Van, B. 1995).

### **FARMACODINAMICA**

*Acción antihipertensora:* El metoprolol está clasificado como un antagonista beta 1 cardioselectivo; se desconoce el mecanismo exacto de acción antihipertensora del metoprolol. Puede reducir la presión arterial por bloquear los receptores adrenérgicos, disminuyendo por lo tanto el gasto cardíaco.

*Acción después del infarto agudo del miocardio:* Se desconoce el mecanismo exacto mediante el cual el metoprolol disminuye la mortalidad después del infarto del miocardio. En pacientes con infarto, el metoprolol reduce la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica y el gasto cardíaco. También parece que en estos pacientes el fármaco disminuye la ocurrencia de fibrilación ventricular (Goodman & Gilman 1996; Mc Van, B. 1995).

### **ESTUDIOS EN INDUCCION DE LUPUS**

Debido a que no se tiene mucha información con respecto a la inducción de las RALE aún no se ha catalogado entre los fármacos inductores probados. Por sus manifestaciones clínicas, sus títulos de ANA positivos y por los problemas que implica el adquirir este tipo de RALE, este fármaco es clasificado como inductor potencial. La suspensión del fármaco es la única alternativa que hay para la eliminación de los síntomas que pudieran llagar a presetarse.

Es importante que los médicos conozcan que este fármaco puede llegar a inducir este tipo de RALE, que no se conoce con exactitud que tipo de pacientes pueden llegar a presentarlas, así como su respectivo tratamiento, para evitar que en un determinado caso al paciente se les de otros tipos de fármacos, para la eliminación de sus síntomas que pudieran estar presentando en esos momentos.

### **OTRAS REACCIONES ADVERSAS**

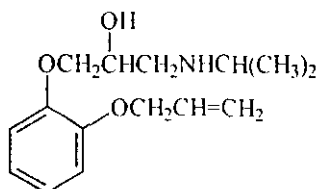
*HEMATICAS:* agranulocitosis.

*SNC:* fatiga, letargo.

*GI:* náuseas, diarrea (Mc Van, B. 1995).

## OXPRENOLOL

FORMULA ESTRUCTURAL.



(Budavari, S. et al. 1996).

NOMBRE QUIMICO: amino)-3-(2-(2-propeniloxi) fenoxi)-2-propanol

(Budavari, S. et al. 1996).

CLASIFICACION FARMACOLOGICA: Bloqueador adrenérgico beta. no selectivo

(Mc Van, B. 1995).

CLASIFICACION TERAPEUTICA: Antihipertensor (Mc Van, B. 1995).

PRESENTACIONES FARMACEUTICAS: No hay disponibles en México

### FARMACOCINETICA

#### *ABSORCION*

Se absorbe casi por completo por la vía oral (Mc Van, B. 1995).

#### *DISTRIBUCION*

En el LCR se encuentran cantidades mínimas (Mc Van, B. 1995).

#### *METABOLISMO*

Se metaboliza en el hígado (Mc Van, B. 1995).

#### *EXCRECION*

Una parte del fármaco se elimina por vía renal. el resto del fármaco se elimina sin cambios por la orina (Mc Van, B. 1995).

## FARMACODINAMICA

*Acción antihipertensora:* bloquean los incrementos de la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco inducidos por el ejercicio (Mc Van, B. 1995).

## ESTUDIOS EN INDUCCION DE LUPUS

Debido a que no se tiene mucha información con respecto a la inducción de las RALE aún no se ha catalogado entre los fármacos inductores probados. Por sus manifestaciones clínicas, sus títulos de ANA positivos y por los problemas que implica el adquirir este tipo de RALE, este fármaco es clasificado como inductor potencial. La suspensión del fármaco es la única alternativa que hay para la eliminación de los síntomas que pudieran llegar a presentarse.

Es importante que los médicos conozcan que este fármaco puede llegar a inducir este tipo de RALE, que no se conoce con exactitud que tipo de pacientes pueden llegar a presentarlas, así como su respectivo tratamiento, para evitar que en un determinado caso al paciente se les de otros tipos de fármacos, para la eliminación de sus síntomas que pudieran estar presentando en esos momentos.

## OTRAS REACCIONES ADVERSAS

*SNC:* fatiga, trastornos del sueño y depresión.

*METABOLISMO:* hipoglucemia sin taquicardia.

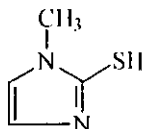
*GI:* estreñimiento, diarrea, indigestión.

*CV:* bradicardia, hipotensión

(Mc Van, B. 1995).

## METIMAZOL

FORMULA ESTRUCTURAL.



(Budavari, S. et al. 1996)

NOMBRE QUIMICO: 1,3-Dihidro-1-metil-2H-imidazol-2-tiona (Budavari, S. et al. 1996).

CLASIFICACION FARMACOLOGICA: Antagonista de la hormona tiroidea (Mc Van, B. 1995).

CLASIFICACION TERAPEUTICA: Antihipertiroideo (Mc Van, B. 1995).

PRESENTACIONES FARMACEUTICAS: Tapazole tabs.

### **FARMACOCINETICA**

#### *ABSORCION*

Se absorbe rápidamente desde vías GI. Los valores máximos en el plasma se alcanzan dentro de 1 hora (Mc Van, B. 1995).

#### *DISTRIBUCION*

El metimazol cruza la placenta con facilidad y se distribuye en la leche materna. Se concentra en el tiroides. No se une a las proteínas (Mc Van, B. 1995).

#### *METABOLISMO*

Es sometido a metabolismo hepático (Mc Van, B. 1995).

#### *EXCRECION*

Casi 80% del fármaco y sus metabolitos se excretan por vía renal; 7% se excreta sin cambios. La vida media es entre 5 y 13 horas (Mc Van, B. 1995).

## FARMACODINAMICA

*Acción antitiroidea:* En el tratamiento del hipertiroidismo, el metimazol inhibe la síntesis de la hormona tiroidea interfiriendo con la incorporación de yodo en la tirosina. También reduce los problemas quirúrgicos durante la tiroidectomía. El yodo reduce la vascularización de la glándula, haciéndola menos friable (Mc Van, B. 1995).

## ESTUDIOS EN INDUCCION DE LUPUS

Debido a que no se tiene mucha información con respecto a la inducción de las RALE aún no se ha catalogado entre los fármacos inductores probados. Por sus manifestaciones clínicas, sus títulos de ANA positivos y por los problemas que implica el adquirir este tipo de RALE, este fármaco es clasificado como inductor potencial. La suspensión del fármaco es la única alternativa que hay para la eliminación de los síntomas que pudieran llegar a presentarse.

Es importante que los médicos conozcan que este fármaco puede llegar a inducir este tipo de RALE, que no se conoce con exactitud que tipo de pacientes pueden llegar a presentarlas, así como su respectivo tratamiento, para evitar que en un determinado caso al paciente se les de otros tipos de fármacos, para la eliminación de sus síntomas que pudieran estar presentando en esos momentos.

## OTRAS REACCIONES ADVERSAS

*HEMATICAS:* agranulocitosis, leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia.

*SNC:* cefalea, letargo, vértigo, depresión, parestesias.

*GI:* diarrea, náuseas, vómitos.

*HEPATICAS:* ictericia, hepatitis.

*RENALES:* nefritis.

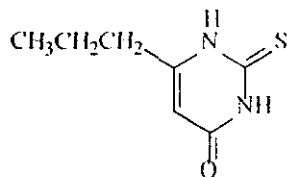
*DERMICAS:* erupción, urticaria, cambio de color de la piel, prurito, dermatitis exfoliativa.

*GENERAL:* artralgias, mialgias, crecimiento de glándulas salivales, pérdida gustativa, linfadenopatía, fiebre medicamentosa, pérdida del pelo, edema.

(Mc Van, 1995).

## PROPILTIOURACIL (PTU)

FORMULA ESTRUCTURAL.



(Budavari, S. et al. 1996)

NOMBRE QUIMICO: 2,3-dihidro-6-propil-2-tioxo-4(1H)pirimidona

(Budavari, S. et al. 1996).

CLASIFICACION FARMACOLOGICA: Antagonista de la hormona tiroidea (Mc Van, B. 1995).

CLASIFICACION TERAPEUTICA: Antihipertiroideo (Mc Van, B. 1995).

PRESENTACIONES FARMACEUTICAS: No hay disponibles en México

### **FARMACOCINETICA**

#### *ABSORCION*

PTU se absorbe rápida y fácilmente desde vías GI. Los valores máximos ocurren en 1 a 1 ½ horas (Mc Van, B. 1995).

#### *DISTRIBUCION*

Parece concentrarse en la glándula tiroides. Cruza fácilmente la placenta y se distribuye en la leche materna. Esta unido a proteínas 75 a 80% (Mc Van, B. 1995).

#### *METABOLISMO*

Se metaboliza rápidamente en el hígado (Mc Van, B. 1995).

#### *EXCRECION*

Casi 35% de una dosis se excreta por orina. En pacientes con función renal normal la vida media es de 1 a 2 horas y de 8 ½ horas en casos con anuria (Mc Van, B. 1995).

## FARMACODINAMICA

*Acción antitiroidea:* Usado para tratar hipertiroidismo. PTU inhibe la síntesis de la hormona tiroidea por interferir con la incorporación del yodo en la tiroglobulina; La PTU reduce los problemas quirúrgicos durante la tiroidectomía: como resultado, es baja la mortalidad de la tiroidectomía en una sola etapa. El yoduro reduce la vascularidad de la glándula y la hace menos friable (Mc Van, B. 1995).

## ESTUDIOS EN INDUCCION DE LUPUS

Se tiene reportado el caso de una mujer de 39 años la cual desarrollo manifestaciones clínicas de RALE con erupciones, serositis, miocarditis e insuficiencia renal aguda se verifico con resultados que se le realizaron en el laboratorio para la determinación de lupus, después de 3 semanas de exposición al fármaco. Una biopsia renal revelo que tenia lupus con nefritis proliferativo difuso. Se han realizado estudios para ayudar a realizar una intervención clínica temprana y específica, y estos están consientes de las complicaciones renales que causa el PTU en la inducción de RALE (Prasad, G. V. R. et al. 1997).

## OTRAS REACCIONES ADVERSAS

*HEMATICAS:* agranulocitosis, leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia.

*SNC:* cefalea, letargo, vértigo, depresión.

*GI:* diarrea, náuseas, vómitos.

*HEPATICAS:* ictericia, hepatitis.

*RENALES:* nefritis

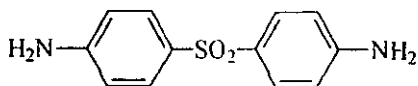
*DERMICAS:* erupción, urticaria, cambio de color, prurito, dermatitis exfoliativa.

*GENERAL:* artralgias, mialgias, crecimiento de glándulas salivales, pérdida gustativa, fiebre medicamentosa, linfadenopatía, pérdida del pelo, edema.

(Mc Van, B. 1995).

## DAPSONA

### FORMULA ESTRUCTURAL



(Budavari, S. et al. 1996)

**NOMBRE QUIMICO:** 4,4'-sulfonildianilina (Budavari, S. et al. 1996).

**CLASIFICACION FARMACOLOGICA:** Sulfona sintética (Mc Van, B. 1995)

**CLASIFICACION TERAPEUTICA :** Antileproso, Antiinflamatorio, Antipalúdico  
(Coleman, M. D. 1995).

**PRESENTACIONES FARMACEUTICAS:** dapsoderm-x tabs, "R-Mex-America"  
(PLM. 1998).

### FARMACOCINETICA

#### *ABSORCION*

Se absorbe completamente desde las vías GI, los valores séricos máximos ocurren de 2 a 8 horas después de su ingestión (Mc Van, B. 1995).

#### *DISTRIBUCION*

Se distribuye ampliamente en la mayor parte de los tejidos y líquidos del cuerpo. Esta unida a proteínas en 50 a 80% (Mc Van, B. 1995).

#### *METABOLISMO*

Se metaboliza por el Citocromo P-450 a hidroxilaminas.



## FARMACODINAMICA

La dapsona es bacteriostática y bactericida; se piensa que actúa principalmente por inhibición del ácido fólico. Actúa contra *Mycobacterium leprae* y *M. tuberculosis* (Mc Van, B. 1995).

## ESTUDIOS EN INDUCCION DE LUPUS

La dapsona es usada en el tratamiento de enfermedades infecciosas, inflamatorias y dermatológicas (Grunwald, M. H. et al. 1996). Las reacciones de este fármaco son poco comunes, pero se han llegado a presentar severas reacciones idiosincráticas raras considerando el gran número de personas que se les administra este fármaco. Se tiene conocimiento de dos casos en los cuales los pacientes con LE cutáneo desarrollaron reacciones con la dapsona después de una terapia a una dosis baja, con consecuencias fatales en un caso. Por lo que los médicos deben estar conscientes de las consecuencias fatales que puede llegar a presentar la administración de la dapsona.

## OTRAS REACCIONES ADVERSAS

*HEMATICAS*: metahemoglobinemia, anemia aplásica, agranulocitosis, posible leucopenia

*SNC*: psicosis, cefalea, mareo, letargo.

*OONG*: tinnitus, rinitis alérgica.

*GI*: anorexia, dolor abdominal, náuseas, vómitos.

*HEPATICAS*: hepatitis, ictericia colestática.

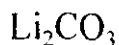
*DERMICAS*: dermatitis alérgica.

*GENERALES*: fiebre, fototoxicidad.

(Mc Van, B. 1995; Coleman, M. D. 1995)

## CARBONATO DE LITIO

### FORMULA ESTRUCTURAL



NOMBRE QUIMICO: Carbonato de litio

CLASIFICACION FARMACOLOGICA: Metal alcalino. inhibidor de la Noradrenalina y Dopamina desde las terminaciones nerviosas (Goodman & Gilman, 1996 )

CLASIFICACION TERAPEUTICA: Antimaniaco. Antipsicótico. (Mc Van, B. 1995).

PRESENTACIONES FARMACEUTICAS: Carbolit tabs, "Psicofarma" Litheum300 tabs."Valdecasas" (PLM. 1998).

### FARMACOCINETICA

#### *ABSORCION*

La rapidez y extensión de la absorción es completa dentro de las 6 horas de administración bucal (Mc Van, B. 1995).

#### *DISTRIBUCION*

El litio se distribuye ampliamente en el cuerpo, incluyendo la leche materna. Los efectos máximos ocurren en 30 minutos a 3 horas (Mc Van, B. 1995).

#### *METABOLISMO*

El litio no se metaboliza.

#### *EXCRECION*

El litio se excreta 95% sin cambios en la orina; cerca de 50 a 80 % de una dosis dada se elimina en 24 horas. El grado de la función renal determina la rapidez de eliminación (Mc Van, B. 1995).

## FARMACODINAMICA

*Acción antisicótica:* Se piensa que el litio ejerce sus efectos antipsicóticos y antimaniaco por competencia con otros cationes para intercambio en la bomba iónica sodio-potasio, por tanto alterando el intercambio catiónico a nivel de los tejidos (Mc Van. B. 1995).

## ESTUDIOS EN INDUCCION DE LUPUS

Debido a que no se tiene mucha información con respecto a la inducción de las RALE aún no se ha catalogado entre los fármacos inductores probados. Por sus manifestaciones clínicas, sus títulos de ANA positivos y por los problemas que implica el adquirir este tipo de RALE, este fármaco es clasificado como inductor potencial. La suspensión del fármaco es la única alternativa que hay para la eliminación de los síntomas que pudieran llegar a presentarse.

Es importante que los médicos conozcan que este fármaco puede llegar a inducir este tipo de RALE, que no se conoce con exactitud que tipo de pacientes pueden llegar a presentarlas, así como su respectivo tratamiento, para evitar que en un determinado caso al paciente se les de otros tipos de fármacos, para la eliminación de sus síntomas que pudieran estar presentando en esos momentos.

## OTRAS REACCIONES ADVERSAS

*SNC:* temblores, letargo, cefalea, confusión, inquietud, mareo, retardo psicomotor, estupor, somnolencia, coma, desmayos, cambios del ECG, empeoramiento del síndrome cerebral orgánico, dificultad en el habla, debilidad muscular, incoordinación.

*CV:* cambios ECG reversibles, disritmias, hipotensión, colapso circulatorio periférico, edema de tobillos y muñecas, bradicardia.

*OONG:* tinnitus, deterioro de la visión.

*GI:* náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, sequedad bucal, sed, sabor metálico.

*GI:* poliuria, glucosuria, incontinencia, nefrotoxicidad con uso a largo plazo, disminución de la capacidad de concentración renal.

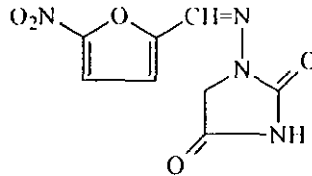
*METABOLICAS:* hiperglucemia transitoria, bocio, hipotiroidismo, hiponatremia.

*DERMICAS:* prurito, erupción, disminución o pérdida de sensación, sequedad y adelgazamiento del pelo.

(Mc Van, B. 1995).

## NITROFURANTOINA

### FORMULA ESTRUCTURAL



(Budavari, S. et al. 1996)

**NOMBRE QUIMICO:** 1-(((5-nitro-2-furanyl)metileno)amino)-2,4-imidazolidinediona (Budavari, S. et al. 1996)

**CLASIFICACION FARMACOLOGICA:** Nitrofurano (Mc Van, B. 1995)

**CLASIFICACION TERAPEUTICA:** Antiséptico de vías urinarias. (PLM. 1998).

**PRESENTACIONES FARMACEUTICAS:** Furadantina tabs. susp. oral "Boehringer", Macrofantina cáps. "Boehringer", Furanton (Metenamina) grags. "Randall". (PLM. 1998).

### FARMACOCINETICA

#### *ABSORCION*

Por vía oral, la nitrofurantoina se absorbe bien desde vías GI. La presencia de alimento favorece la disolución del fármaco y acelera la absorción. La presencia de alimento favorece la disolución del fármaco y acelera la absorción. La forma de macrocristales muestra disolución y absorción más lentas; causa menos malestares GI.

#### *DISTRIBUCION*

La nitrofurantoina cruza hacia la bilis y la placenta. De 20 a 60 % se une a las proteínas plasmáticas. La vida media en el plasma es de cerca de 20 minutos. Las concentraciones máximas en orina ocurren en unos 30 minutos cuando se administra con microcristales, algo más tarde cuando se usa como macrocristales (Mc Van, B. 1995).

### METABOLISMO

La nitrofurantoína se metaboliza parcialmente en hígado (Mc Van, B. 1995).

### EXCRECIÓN

Cerca del 30 a 50 % de la dosis es eliminada por filtración glomerular y excreción tubular hacia la orina como fármaco sin cambios en 24 horas. Algo de medicación puede excretarse en la leche materna (Mc Van, B. 1995).

## FARMACODINAMICA

*Acción antibacteriana:* La nitrofurantoína en concentraciones bajas tiene acción bacteriostática y posible acción bactericida con altos valores. Aunque su mecanismo exacto de acción se desconoce, puede inhibir los sistemas enzimáticos bacterianos. El fármaco es más activo en un pH ácido.

El espectro de actividad del medicamento incluye muchos patógenos urinarios comunes grampositivos y gramnegativos, como *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, enterococos y ciertas cepas de *Klebsiella*, *Proteus* y *Enterobacter*. Entre los microorganismos que suelen resistir a la nitrofurantoína están *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Serratia* y *Providencia* (Goodman & Gilman. 1996; Mc Van, B. 1995).

## ESTUDIOS EN INDUCCION DE LUPUS

Debido a que no se tiene mucha información con respecto a la inducción de las RALE aún no se ha catalogado entre los fármacos inductores probados. Por sus manifestaciones clínicas, sus títulos de ANA positivos y por los problemas que implica el adquirir este tipo de RALE, este fármaco es clasificado como inductor potencial. La suspensión del fármaco es la única alternativa que hay para la eliminación de los síntomas que pudieran llegar a presentarse.

Es importante que los médicos conozcan que este fármaco puede llegar a inducir este tipo de RALE, que no se conoce con exactitud que tipo de pacientes pueden llegar a presentarlas, así como su respectivo tratamiento, para evitar que en un determinado caso al paciente se les de otros tipos de fármacos, para la eliminación de sus síntomas que pudieran estar presentando en esos momentos.

## OTRAS REACCIONES ADVERSAS

*HEMATICAS:* agranulocitosis, trombocitopenia.

*SNC:* neuropatía periférica, cefalea, mareo, letargo, con dosis altas polineuropatía ascendente o deterioro renal.

*GI:* anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, hepatitis

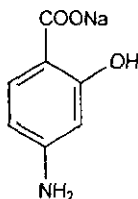
*DERMICAS:* prurito, urticaria, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson.

*GENERAL:* ataques de asma en quienes tienen antecedentes de esta enfermedad, anafilaxis; hipersensibilidad, alopecia transitoria, sobrecrecimiento en las vías urinarias, reacciones de sensibilidad pulmonar (tos, dolor torácico, fiebre, escalofríos).

(Mc Van, B. 1995).

## AMINOSALICILATO DE SODIO

### FORMULA ESTRUCTURAL



(Budavari, S. et al. 1996)

NOMBRE QUIMICO: **acido-4-Amino-2-hidroxibenzoico de sodio**

(Budavari, S. et al. 1996)

CLASIFICACION FARMACOLOGICA: Antibacteriano (Mc Van, B. 1995)

CLASIFICACION TERAPEUTICA: Bacteriostático

PRESENTACIONES FARMACEUTICAS: Salofalk grag. y susp. "Farmasa S.A."

(PLM. 1998).

### FARMACOCINETICA

#### *ABSORCION*

Se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal. La sal sódica se absorbe incluso con mayor rapidez. (Goodman & Gilman. 1996).

#### *DISTRIBUCION*

El fármaco se distribuye en el intestino delgado y el colon, esto se logra debido a la recubierta resistente del jugo gástrico (PLM. 1998).

#### *METABOLISMO*

Se hidroliza en el hígado (Goodman & Gilman. 1996).



**EXCRECION**

cuando es administrado por vía oral alrededor del 75% es excretado por las heces, el 5% por la vía biliar y cuando se administra por vía rectal se excreta rápidamente por la orina (P.L.M. 1998).

**FARMACODINAMICA**

El aminosalicilato de sodio inhibe la síntesis proteica de los microorganismos.

**ESTUDIOS EN INDUCCION DE LUPUS**

Debido a que no se tiene mucha información con respecto a la inducción de las RALE aún no se ha catalogado entre los fármacos inductores probados. Por sus manifestaciones clínicas, sus títulos de ANA positivos y por los problemas que implica el adquirir este tipo de RALE, este fármaco es clasificado como inductor potencial. La suspensión del fármaco es la única alternativa que hay para la eliminación de los síntomas que pudieran llegar a presentarse.

Es importante que los médicos conozcan que este fármaco puede llegar a inducir este tipo de RALE, que no se conoce con exactitud que tipo de pacientes pueden llegar a presentarlas, así como su respectivo tratamiento, para evitar que en un determinado caso al paciente se les de otros tipos de fármacos, para la eliminación de sus síntomas que pudieran estar presentando en esos momentos.

**OTRAS REACCIONES ADVERSAS**

*OONG*: dolor faríngeo.

*GI*: náuseas, anorexia, molestias abdominales y diarrea.

*DERMICAS*: erupciones cutáneas.

*HEMATOLOGICAS*: leucopenia, agranulocitosis, linfocitos, trombocitopenia.

(Mc Van. B. 1995).

El lupus eritematoso sistémico (LES) es considerada una de las enfermedades multiorgánicas en la medicina. La identificación y diferenciación con RALE, nos ayudan a obtener un diagnóstico preciso y rápido; así como conocer más acerca de los cuidados que se deben tomar cuando un paciente está tomando alguno de estos medicamentos.

Se conocen 7 fármacos como promotores de estas reacciones y 20 como posibles causantes de las mismas. La condición más comúnmente manifestada son artralgias y fiebre.

Observando la estructura química de todos los fármacos que están implicados en las RALE, generalmente tienen porciones estructurales que contienen nitrógeno o azufre. Estos átomos se oxidan fácilmente, y el producto a menudo es un metabolito reactivo o un intermediario reactivo. Ejemplos de este tipo de compuesto son: aminas aromáticas (procainamida, sulfonamida, dapsona, ácido aminosalicílico), hidrazinas (hidrazina, isoniazida), hidantoínas (fenitoína, mefenitoína), tioureilos (metimazol) y tioles (penicilamina, captopril). Sin embargo, es preciso señalar que hay fármacos que no causan este tipo de reacciones aunque tienen nitrógeno o azufre en sus estructuras; tal es el caso de la hidrazina, L-canavanina, Doxiciclina, Penicilina y Tetraciclina. Por otro lado el  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  que produce este tipo de reacciones no presenta nitrógeno o azufre en su estructura. Por lo tanto es difícil establecer generalizaciones basándose en las características estructurales solamente para la inducción de RALE.

Hasta hoy, solo se sabe que probablemente el uso prolongado de estos fármacos y las reacciones idiosincrásicas de los pacientes, puedan llegar a ser los principales factores para que se produzcan las RALE.

No hay ningún método que nos ayude a determinar que paciente va a manifestar este tipo de reacciones antes de iniciar la administración de un fármaco, por lo que es importante conocer aquellos principios activos que puedan llegar a producir RALE para no demorar su diagnóstico y suspender lo más pronto posible el uso del medicamento. Afortunadamente, las reacciones adversas tipo lupus son más benignas en comparación con las del LES.

La resolución clínica del LES es generalmente por tratamiento con fármacos, la cual depende de los signos y síntomas de cada paciente; sin embargo, el tratamiento de las RALE es, suspender inmediatamente la administración del fármaco que sea el causante de estas. El problema que se pudiera llegar a presentar es que cuando el médico no sabe que su paciente esta presentando este tipo de reacciones puede llegar a darle algún tratamiento para los síntomas que pudiera llegar a presentar. Actualmente, no se cuenta con la suficiente información que sea de ayuda para los médicos cuando se les presente este tipo de casos. En México no se han realizado aún estudios en los que se muestre la incidencia de pacientes que lleguen a presentar este tipo de reacciones. Por todo lo anterior, es importante empezar por dar a conocer los tipos de fármacos, causas y consecuencias de este tipo de reacciones, para fomentar el interés sobre este tema.

- Alloway, J. A.; Salata, M. P. Quinidine-induced rheumatic syndromes. *Seminars Arthritis Rheumatology* **1995**, *24(5)*, 315-322.
- Asconape, J. J.; Kenneth, R. M.; Lacman E. M. Systemic Lupus Erythematosus associated with use of valproate. *Epilepsia* **1994**, *35(1)*, 162-163.
- Ben-chetrit, A.; Ben-chetrit, E. Systemic Lupus Erythematosus induced by ovulation induction treatment. *Arthritis & Rheumatism* **1994**, *37(11)*, 1614-1617.
- Bleck, T. P.; Smith, M. C. Possible induction of systemic lupus erythematosus by valproate. *Epilepsia* **1990**, *31*, 343-345.
- Bruce, J. N.; Laskin, C. A. Sex Hormones in Systemic Lupus Erythematosus. A controversy for modern times: *The Journal of Rheumatology* **1997**, *28(4)*, 1461-1463.
- Budavari, S.; O'Neil, M. J.; Smith, A.; Heckelman, P. E.; Kinneary, J. F.(editores): *The Merck Index*; Merck & C. O., inc: EUA, **1996**; pp 499- 10053
- Coleman, M. D. Dapsone Toxicity: Some Current Perspectives. *Gen. Pharmacology* **1995**, *26(7)*, pp 1461-1467)
- Crosson, J.; Stillman, M. T. Minocycline-Related lupus erythematosus with associated liver disease. *Journal of the American Academy of Dermatology* **1997**, *36(5 Part 2 Suppl S)*, 867-868.
- Cush, J. J.; Goldings, E. A. Drug induced clinical spectrum pathogenesis. *American Journal of Medicine Science* **1985**, *290(1)*, 36-45.
- Dean, J. H.; Murray, M. J.; Ward, E. C. Toxic Responses of the Immune System. En: *Casarett and Doull's Toxicology*; 3<sup>a</sup> edition; Mc Millan Publishing Company: New York, **1986**; pp 245-285.
- Dussus, J. H.; Waldhauser, J. U. Immunotoxicity of drugs. En: *Fundamental Toxicology for Chemists; The Royal Society Of Chemistry*: London, **1996**; pp 613-627
- Elkayam, O.; Yaron, M.; Casp, D. Minociclyne Induced Arthritis Associated with fever, livedo reticular, and panca. *Annals of the Rheumatic Diseases* **1996**, *55(10)*, 769-771.
- Farver, D. K. Minocycline induced lupus. *Annals of Pharmacotherapy* **1997**, *31(10)*, 1160-1163.

- Gigli, G. L.; Scalise, A.; Pauri, F.; Silvestri, G.; Diomedì, M.; Placidi, F.; Pomponi, M. G.; Masala, C. Valproate-Induced Systemic Lupus Erythematosus in a patient with partial trisomy of chromosome 9 and epilepsy. *Epilepsia* **1996**, *37*(6), 587-588.
- Golstein, P. E.; Deviere, J.; Gremer, M. Acute Hepatitis and Drug-Related lupus induced by Minocycline treatment. *American Journal of Gastroenterology* **1997**, *92*(1), 143-147.
- Gronwald, M. H.; Amichai, B. Dapsone the treatment of infectious and inflammatory diseases in dermatology. *Internal Journal of Antimicrobial Agents* **1996**, *7*(3), 187-192.
- Gunnarsson, I.; Kanerud, L.; Petterson, E.; Landberg, I.; Lindblad, S. predisposing factors in Sulphasalazine-induced systemic lupus erythematosus. *British Journal of Rheumatology* **1997**, *36*(10), 1089-1094.
- Gunnarsson, I.; Petterson, E.; Lindblad, S.; Ringertz, B. Olsalazine-induced lupus syndrome. *Scandinavian Journal of Rheumatology* **1997**, *26*(1), 65-67.
- Harder, J. T.; Roldan, C. A.; Duclos, T. W. Betaxolol and Drug- Induced lupus. complicated by pericarditis and large pericardial effusion. *Western Journal of Medicine* **1997**, *167*(2), 106-109.
- Karlson, E. W.; Daltory, L. H.; Lew, R. A.; Wright, E. A.; Partridge, A. J.; Roberts, W. N.; Stern, S. H.; Straaton, K. V.; Wacholtz, M. C.; Grosflam, J. M.; Liang, M. H. The independence and stability of socioeconomic predictor of morbidity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* **1995**, *38*(2), 267-273.
- Klein, L. R.; Elmets, C.; Callen, J. P. Photoexacerbation of cutaneous lupus erythematosus due to ultraviolet a emissions from a photocopier. *Arthritis & Rheumatism* **1995**, *38*(8), 1152-1156.
- Klippel, J. H. Systemic Lupus Erythematosus-demographics, prognosis and outcome. *Journal of Rheumatology* **1997**, *24*(suppl 48), 67-71.
- Knowles, S. R.; Shapiro, L.; Shear, N. H. Serious Adverse Reactions Induced by Minocycline. *Archives of Dermatology* **1996**, *132*, 934-939.

- Kosuda, I. L.; Bigazzi, P. E.; Smałowiec, R. J.; Holsapple, M. P. Chemical-induced autoimmunity. En: *Experimental Immunotoxicology*; CRC Press: F. L., 1996; pp 419-465.
- Kotzin, B. L. Systemic Lupus Erythematosus. *Cell* 1996, 85, 303-306.
- Kretz, R. A.; Duncan, S. R.; Rubin, R. L. Autoimmunity Caused by Disruption of Central T Cell Tolerance a murine model of Drug-Induced Lupus. *Journal Clinical Investigation* 1997, 99(8), 1888-1896.
- Lessard, E.; Fortin, A.; Belanger, P. M.; Beaune, P.; Hamelin, B. A.; Turgeon, J. Role of CYP2D6 in the N-hydroxylation of procainamide. *Pharmacogenetics* 1997, 7(5), 381-390.
- Lessof, M. H. Alergia. En: *Aspectos Clínicos e Inmunológicos*; ed. Reverté: México, 1987; pp 429-437.
- López Herrera, J. F.; Pérez Zárate, M. A., Aguilar Rebolledo, F. Nuevos medicamentos antiepilépticos. *Pediatría* 1998, 65(4), 2ª parte, 177-181.
- Lu, F. C. Sistema reproductor, cardíaco e inmunológico. En: *Toxicología Básica*; ed. Harla: New York, 1992; pp 240-251.
- Masson, C.; Chevaller, A.; Pascaretti, C.; Legrand, E.; Bregeon, C.; Audran, M. Minocycline Related Lupus. *Journal of Rheumatology* 1996, 23(12), 2160-2161.
- Matsukawa, Y.; Satoh, M.; Itoh, T.; Nishinarita, S.; Horie, T.; Abe, K.; Takahashi, A.; Kojima, T. Plasmapheresis for a schizophrenic patient with drug-induced lupus anti-coagulant. *Journal of International Medical Research* 1996, 24(1), 147-150.
- McGuiness, M.; Frye, R. A.; Deny, J. S. Atenolol-Induced lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1997, 37(2 suppl S), 298-299.
- Mc Van, B. En: *Referencias Farmacéuticas*; El manual moderno: México D.F., 1995; pp 143-1586
- Merk, H. F.; Hertl, M. Immunologic Mechanism of cutaneous drug reactions. *Seminars in cutaneous Medicine & Surgery* 1996, 15(4), 228-235.
- Michael, W.; Rich, M. D. Drug-Induced lupus. *Postgraduate medicine* 1996, 100(3), 299-308.

- Mok, C. C.; Lau, C. S. Dapsone Syndrome in Cutaneous Lupus Erythematosus. *Journal of Rheumatology* 1996, 26(4), 766-768.
- Parkmatsumoto, Y. C.; Tazawa, T. Valproate Induced lupus-like Syndrome. *Journal of Rheumatology* 1996, 23(12), 2160-2161.
- Pauls, J. D.; Edworthy, S. M.; Fritzler, M. J. Epitope mapping of histone 5 (H5) with Systemic Lupus Erythematosus. Procainamide-induced lupus and Hydralazine-induced lupus Sera. *Molecular Immunology* 1993, 30(8), 709-719.
- Pierluigi, E. B. Autoimmunity caused by xenobiotics. *Toxicology* 1997, 119, 1-21.
- PLM. *Diccionario de especialidades Farmacéuticas*: 44ª edición; Ediciones PLM, S. A. de C. V.: México, 1998; pp 101-142.
- Prasad, G. V. R.; Bastacky, S.; Johnson, J. P. Propylthiouracil-induced diffuse proliferative lupus nephritis-review of immunological complications. *Journal of the American Society of Nephrology* 1997, 8(7), 1205-1210.
- Reichlin, M.; Bigazzi, P.E. Systemic Lupus Erythematosus. En: *Systemic Autoimmunity*; Marcel Dekker: New York, 1991; pp 163-199.
- Reilly, C. A.; Austs, S. D. Peroxidase substrates stimulate the oxidation of hydralazine to metabolites which cause single-strand breaks in DNA. *Chemical Research in Toxicology* 1997, 10(3), 328-334.
- Roitt, Y. M.; Brostoff, J. Autoinmunidad y enfermedad autoinmune. En: *Inmunología*; 3ª edición, Ediciones científicas y técnicas. S. A.: España, 1993; pp 24.4-24.7
- Rodríguez Carranza, R. En *Vademecum Académico de Medicamentos*; 1ª edición, DR UNAM, 1984; Volúmen 1, pp
- Sánchez López, A.; Galarza Delgado, D. A. Manifestaciones neuropsiquiátricas en lupus eritematoso sistémico. *Medicina Interna de México* 1996, 12(4), 218-227.
- Schneider, M. Pathophysiology and Pharmacology of Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Physiology and Pharmacology* 1993, 44(3), 187-197.
- Schroeder, J. O.; Euler, H. H. Recognition and Management of Systemic Lupus Erythematosus. *Drugs* 1997, 54(3), 422-431.
- Shapiro, L. E.; Knowles, S. R.; Shear, N. H. Comparative Safety of Tetracycline, Minocycline and Doxycycline. *Archives of Dermatology* 1997, 133, 1224-1230.

- Singer, S.; Piazza, H. T.; Girardi, L.; Moledina, N. Lupus like reaction associated with minocycline. *JAMA* **1997**, *277*, 295-296.
- Singh, B. N.; Thoden, W. R.; Ward, A. Acebutolol. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in hypertension, angina, pectoris and arrhythmia. *Drugs* **1985**, *29*, 531-569.
- Skaer, T. L. Medication- induced systemic lupus erythematosus. *Clinical Therapeutic* **1992**, *14(4)*, 496-506.
- Starkebaum, G.; Kenyon, C. M.; Simrell, C. R.; Creamer, J. I. Rubin, R. L. Procainamide-induced agranulocytosis Differs Serologically and Clinically from Procainamide-induced lupus. *Clinical Immunology & Immunophatology* **1996**, *78(2)*, 112-119.
- Tan, E. M.; Cohen, A. S.; Fries, J. F. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology* **1982**, *25*, 1271-1277.
- Taugog, A.; Dorris, M.; Doerge, D. Minocycline and the thyroid: antithyroid effects of the drug, and the role of thyroid peroxidasa in minocycline-induced Black pigmentation of the gland. *Thyroid* **1996**, *6*, 211-219.
- Tebas, P.; Lozano, I. Lupus induced by quinidina. *Revista Clínica Española* **1991**, *189(3)*, 123-124.
- Tsonuda, K.; Soda, Y. Hoarseness as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *The Journal of Laryngology and Otology* **1996**, *110*, 478-479.
- Utrecht, J. P. Current trends in drug-induced autoimmunity. *Toxicology* **1997**, *119*, 37-43.
- Vargasalaroon, G.; Yamamotofurusho, J. K.; Zuñiga, J. Canoso, R.; Granados, J. HLA-DR7 in association with chlorpromazine- induced lupus anticoagulant (LA). *Journal of Autoimmunity* **1997**, *10(6)*, 579-583.
- Verdier, F.; Patriarca, C.; Descotes, J. Autoantibodies in conventional toxicity testing. *Toxicology* **1997**, *119*, 51-58.
- Yell, J. A.; Buagbaw, J. M.; Burge, S. M. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *British Journal of Dermatology* **1996**, *135*, 355-362.
- Yung, R.; Richardson, B. Drug-induced lupus. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* **1994**, *20*, 61-86.



- Yung, R.; Powers, D.; Johnson, K.; Amento, E.; Cair, D.; Laing, T.; Yang, J.; Chang, S.; Hemati, N.; Richardson, B. Mechanism of Drug-induced lupus. II. T Cell Overexpressing Lymphocyte Function-Associate Antigen 1. Become Autoreactive and Cause a lupus like disease in Syn geneic mice. *The Journal of Clinical Investigation* **1996**, *97(12)*, 2866-2871.
- Yung, R.; Williams, R.; Jhonson, K.; Philips, C.; Stoolman, LL.; Chang, S.; Richardson, B. Mechanism of drug-induced lupus. III Sex-Specific Differences in T Cell Homing Mag Explain Increased Disease Severity in Female Mice. *Arthritis & Rheumatism* **1997**, *40(7)*, 1334-1343

Todas las definiciones de estos términos se obtuvieron de: Navarro-Beltrán, E. et. col. Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas; Salvat: España, 1993; 13ª edición.

**ACATISIA:** Dificultad para mantenerse quieto y compulsión a desplazarse.

**ACIDOSIS METABOLICA:** Acidosis debida a un exceso de ácidos orgánicos o inorgánicos fijos, o a pérdida excesiva de álcalis.

**AGRANULOCITOSIS:** Enfermedad aguda caracterizada por la notable disminución o ausencia de leucocitos de la serie mieloide asociada a ulceraciones necróticas de la boca, faringe y otras mucosas y de la piel.

**ALOPECIA:** Deficiencia natural o anormal de cabello.

**ANAFILAXIS:** Término de Richet para un estado de hipersensibilidad o de reacción exagerada a la nueva introducción de una sustancia extraña, que al ser administrada por primera vez provocó reacción escasa o nula. Es lo contrario a la inmunidad y una reacción de los anticuerpos producidos por un antígeno a este mismo antígeno repetido por segunda vez.

**ANEMIA:** Disminución por debajo de las cifras normales de la concentración de hemoglobina o del número de eritrocitos de manera absoluta, debida a pérdida o destrucción de los eritrocitos o a trastornos en su formación.

**ANEMIA APLASICA:** Producida por la falta de regeneración de los elementos sanguíneos en la médula ósea, de origen primitivo o secundario (tóxicos, infecciones, neoplasias, leucemias, etc.)

**ANEMIA HIPOCROMICA:** Forma en que la hemoglobina está mas disminuida que el número de eritrocitos. La concentración de la hemoglobina corpuscular media es inferior a la normal.

**ANEMIA HIPOPLASICA:** Anemia causada por insuficiencia de los órganos hemopoyéticos.

**ANEMIA MEGALOBLASTICA:** La caracterizada por la presencia de megaloblastos y que comprende varios tipos de anemias carenciales en las cuales la formación de eritrocitos se halla alterada por falta de uno o varios principios maduradores.

ANGIODERMATITIS: Inflamación de los vasos de la piel.

ANISCORIA: Desigualdad del diámetro de las pupilas.

ANURIA (ANURESIS): Supresión o disminución de la secreción de la orina.

ARTRALGIA: Dolor en una articulación.

ASTENIA: Falta o pérdida de peso.

ATAXIA: Trastorno del movimiento voluntario, que aparece incoordinado, estando conservada la fuerza muscular.

BRADICARDIA: Lentitud anormal del latido cardíaco. Frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos por minuto.

CEFALEA: Dolor de cabeza.

CEREBRITIS: Inflamación cerebral.

CRISTALURIA: Presencia de cristales en la orina.

DERMATITIS EXFOLIATIVA: Variedad semejante a la pitiriasis rubra, caracterizado por la formación de escamas.

DIALISIS: Proceso por medio del cual pueden separarse unas moléculas o sustancias de otras gracias a la diferente velocidad con que difunden a través de una membrana.

DIALISIS PERITONEAL: Técnica que permite la depuración sanguínea extrarrenal a través del peritoneo, y que consiste en la introducción en la cavidad peritoneal de un líquido de diálisis que luego se extrae, se repite este procedimiento varias veces durante un tiempo determinado.

DIPLOPIA: Visión doble de los objetos, debido al trastorno de la coordinación de los músculos motores oculares.

DISCINESIA: Trastorno, incoordinación, dificultad de los movimientos voluntarios.

DISFAGIA: Deglución difícil.

DISPEPSIA: Digestión difícil y laboriosa y síntomas asociados.

DISRRITMIAS: Aceleración del ritmo.

DISTONIA: Alteración de la tonicidad o tensión de un tejido u órgano.

EDEMA: Acumulación excesiva de Líquido subcutáneo y espacio intersticial, en el tejido celular, debido a diversas causas: disminución de la presión osmótica del plasma por reducción de las proteínas; aumento de la presión hidrostática en los capilares; mayor

permeabilidad de las paredes capilares u obstrucción de las vías linfáticas. La hinchazón producida se caracteriza por conservar la huella de la presión del dedo.

**EQUIMOSIS PURPURA O VESICULAR:** Coloración de la piel producida por la infiltración de sangre en el tejido celular subcutáneo o por la estructura de los vasos capilares subcutáneos.

**ESPLENOMEGALIA:** Aumento del volumen o hipertrofia del bazo.

**ESTUPOR:** Estado de inconsciencia parcial con ausencia de movimientos y reacción a los estímulos.

**EXANTEMAS:** Erupción, mancha cutánea.

**FIBRILACION:** Débil contracción muscular, apenas visible, debida a una activación espontánea de un grupo de fibras musculares.

**FIBRILACION VENTRICULAR:** Contracciones fibrilares de las fibras musculares de los ventrículos cardíacos; los impulsos atraviesan los ventrículos tan rápidamente que la coordinación de las contracciones ocurre raramente.

**FOTOFOBIA:** Intolerancia anormal para la luz.

**GINECOMASTIA:** Volumen excesivo de las mamas en el hombre.

**GLOSITIS:** Inflamación de la lengua.

**GLUCOSURIA:** Presencia de glucosa en la orina, en especial cuando excede la cantidad normal de 100 a 200 mg/24 horas.

**GRANULOCITOPENIA:** Escasez de granulocitos en la sangre; agranulocitosis

**HEMATURIA:** Emisión por la uretra de sangre pura o mezclada con la orina.

**HEMEROPATIA:** Enfermedad que aparece o es más grave de día.

**HEMODIALISIS:** Separación de las sustancias difusibles de la sangre circulante de un animal o del organismo humano, por su paso continuo desde una arteria, a través de un sistema de tubos de celoidina sumergidos en una solución salina, hasta una vena, con la que por diálisis se desprenden algunos de los constituyentes de la sangre, en el líquido que rodea los tubos.

**HEMORRAGIA PETEQUIAL:** Pequeñas hemorragias subcutáneas que motivan la formación de petequias.

**HEPATOMEGLARIA:** Aumento de volumen del hígado, que lo hace palpable por debajo del borde costal derecho.

**HIPERGLUCEMIA:** Aumento anormal de la cantidad de glucosa en la sangre. Condición típica de diabetes mellitus.

**HIPERMENORREA:** Menstruación extremadamente profusa.

**HIPERPLASIA:** Multiplicación anormal de los elementos de los tejidos.

**HIPERPOTASEMIA:** Exceso de sales de potasio en la sangre.

**HIPERTENSION:** Aumento del tono o tensión en general; especialmente aumento de la presión vascular o sanguínea.

**HIPERTRICOSIS:** Desarrollo exagerado del pelo o cabellera.

**HIPERTROFIA DE ENCIAS:** Desarrollo exagerado de los elementos anatómicos de una parte u órgano sin alteración de su estructura, que da por resultado el aumento de peso y volumen del órgano.

**HIPOALBUMINOSIS:** Deficiencia de albúmina en la sangre.

**HIPONATREMIA:** Deficiencia de sales de sodio en la sangre

**HIPOTENSION:** Tensión o presión baja o reducida.

**HIPOTENSION ORTOSTATICA:** Disminución de la presión arterial cuando se adopta la posición vertical, después del decúbito, asociada o no con vértigos y lipotimias.

**HIRSUTISMO:** Hipertricosis, especialmente en la mujer

**HOMEOSTASIS:** Tendencia al equilibrio o estabilidad orgánica en la conservación de las constantes fisiológicas.

**ICTERICIA:** Coloración amarilla de la piel, mucosas y secreciones debido a la presencia de pigmentos biliares en sangre.

**LETARGO:** Estado patológico de sueño profundo y prolongado.

**LEUCOPENIA:** Reducción del número de leucocitos en la sangre por debajo de 5 000

**LINFADENOPATIA:** Término común para las afecciones de los ganglios o del tejido linfático.

**LIQUIDO ASCITICO:** Líquido seroso que se acumula en la cavidad peritoneal en la ascitis.

**LIQUIDO SINOVIAL:** Transparente viscoso de las cavidades articulares y vainas tendinosas, secretado por las membranas sinoviales, compuesto de mucina y una pequeña cantidad de sales minerales.

**MALGIA:** Dolor muscular.

**METAHEMOGLOBINEMIA:** Presencia de metahemoglobina en sangre, cuya tasa máxima normal es de 130 mg/dL

**MIASTENIA:** Astenia muscular.

**MIDRIASIS:** Dilatación anormal y permanente de la pupila.

**MIELITIS TRANSVERSA:** Afección inflamatoria aguda de la médula espinal que interesa a uno o varios de sus segmentos, de forma completa o incompleta. Puede ser de origen vírico, bacteriano, etc.

**MIOCARDIO:** Porción muscular del corazón; músculo cardíaco.

**MIOCARDITIS:** Inflamación del miocardio.

**MOVIMIENTO COREICO:** Movimiento irregular a saltos, de un músculo o grupo de músculos.

**NEFRITIS:** Nombre genérico que se refiere a las inflamaciones renales.

**NEURITIS:** Afección inflamatoria, también degenerativa de un nervio o nervios, caracterizada por dolor o trastornos sensitivos, motores o tráficos, según la clase del nervio afectado.

**NEUROPATIA:** Término general que se designa las afecciones nerviosas, en especial las degenerativas.

**NEUTROPENIA:** Deficiencia anormal de células neutrófilas en la sangre.

**OLIGOSPERMIA:** Secreción seminal deficiente.

**OLIGURIA:** Secreción deficiente de la orina.

**OSTEOMALACIA:** Trastorno metabólico de los huesos, consistente en una deficiente mineralización en la matriz ósea normalmente constituida, que aparece principalmente a continuación de embarazos repetidos, caracterizada por la blandura progresiva de los huesos, con flexibilidad y fragilidad tales que se hacen impropios para cumplir sus funciones, asociada con dolores reumatoideos y extenuación progresiva que conduce generalmente a la muerte.

**PANCTOPENIA:** Escasez de todos los elementos celulares de la sangre.

**PARÉSTASIA:** Disturbios espontáneos de la sensibilidad subjetiva, en forma de hormigueos, adormecimiento, acorchamiento, etc.

**PERIARTERITIS NODULAR:** Enfermedad del colágeno de causa ignorada que afecta todas las tunicas arteriales, con producción de nódulos inflamatorios en la pared externa las lesiones consisten en degeneración, necrosis y exudación y conducen a la isquemia de los territorios afectos.

**PERICARDIO:** Saco membranoso que rodea el corazón, compuesto de una capa externa, fibrosa, en forma de un cono de base adherida al centro frénico del diafragma y de vértice superior, que se continúa en la tónica externa de los grandes vasos, y una capa interna, serosa, que rodea el corazón directamente y se refleja a nivel de los grandes vasos para tapizar la cara interna de la capa fibrosa.

**PERICARDITIS:** Inflamación del pericardio

**PETEQUIA:** Pequeña mancha en la piel formada por la efusión de sangre, que no desaparece por la presión del dedo.

**PLEURA:** Cada una de las 2 membranas o sacos serosos, derecha o izquierda, completamente independiente entre sí, que tapizan los pulmones y la superficie interna de la pared torácica y el diafragma, forman una cavidad virtual que contiene normalmente una pequeña cantidad de serosidad que facilita los movimientos de deslizamiento indispensables para la respiración.

**PLEURITIS:** Pleuresía (inflamación aguda o crónica de la pleura) aguda que no ha pasado del primer período, o crónica sin efusión de líquido seroso o purulento.

**POLAQUIURIA:** Emisión anormalmente frecuente de orina.

**POLIURIA:** Secreción y emisión extremadamente abundante de orina.

**PROTEINURIA:** Presencia de proteínas en la orina.

**PRURITO:** Sensación particular que incita a rascarse.

**QUEILOSIS:** Afección de los labios, especialmente la debida a avitaminosis por deficiencia de rivo flavina.

**QUERATITIS:** Inflamación de la córnea.

**QUERATOSIS:** Dermatitis caracterizada por una anomalía de la queratinización espontánea de un grupo de fibras musculares.

**SEROSITIS:** *Inflamación de una membrana serosa* (pleura, pericardio, peritoneo, vaginal, del testículo).

**SIALADENTIS:** *Inflamación de una o varias glándulas salivales.*

**SINDROME DE GOOD-PASTURE:** Neumonía hemorrágica con glomerulonefritis; muerte por uremia.

**SINDROME STEVES-JOHNSON:** Forma grave de eritema polimorfo con manifestaciones cutáneas, mucosas y oculares.

**TAQUICARDIA:** Aceleración de los latidos cardiacos.

**TEGUMENTO:** Envoltura cubierta; piel o mucosa, especialmente la primera.

**TINNITUS:** Sensación subjetiva de campanilleo o retintín.

**TORTICOLIS:** *Inclinación viciosa de cabeza y cuello por causas diversas, especialmente musculares.*

**TROMBOANGINITIS:** *Inflamación de la pared vascular, que puede afectar una o varias tónicas, aunque siempre interesa la íntima con subsiguiente formación de trombos.*

**TROMBOCITOPENIA:** Disminución del número de plaquetas en la sangre.

**TROMBOFLEBITIS:** Tromboanginitis venosa.

**TUMEFACCION DE LA LENGUA:** Hinchazón; aumento de volumen de la lengua por infiltración, tumor o edema.

**VASCULITIS:** *Inflamación de un vaso o vasos.*



## FE DE ERRATAS

La *figura 1* debe ser sustituida por la presente.

