

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

VASCULITIS POR FÁRMACOS. ESTUDIO DE CASOS NOTIFICADOS AL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO (SEFV-H)

Autora

Paloma Esclapés Luelmo

Tutora académica

María Sainz Gil

Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid

Departamento de Biología Celular, Histología y Farmacología

Curso académico 2021 – 2022

Valladolid, mayo 2022

ÍNDICE

- 1.** Introducción
- 2.** Justificación
- 3.** Consideraciones Ético – Legales
- 4.** Objetivos
- 5.** Material y métodos
- 6.** Análisis de datos
- 7.** Resultados
 - 7.1** Descripción general de los casos notificados
 - 7.2** Descripción de los fármacos implicados
 - 7.3** Descripción de las reacciones adversas notificadas
 - 7.4** Descripción de los casos mortales
 - 7.5** Periodo de latencia
- 8.** Discusión
- 9.** Limitaciones del estudio
- 10.** Conclusiones
- 11.** Bibliografía
- 12.** Anexos:
 - Anexo 1: Consideraciones ético – legales
 - Anexo 2
 - Anexo 3
 - Anexo 4
 - Anexo 5

RESUMEN

Introducción: Las vasculitis son un conjunto heterogéneo de enfermedades potencialmente graves. Las vasculitis secundarias pueden ser inducidas por fármacos, algunos de ellos de uso muy extendido como los antibióticos, las vacunas, los diuréticos, los inmunosupresores y antineoplásicos. La farmacovigilancia se encarga del estudio y prevención de las reacciones adversas a fármacos. En España, la farmacovigilancia es llevada a cabo por el SEFV – H (Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano).

Objetivos: Conocer los fármacos que más se notifican asociados a vasculitis y describir las características de los casos de vasculitis notificados al SEFV – H.

Material y método: Estudio descriptivo retrospectivo a partir de los datos aportados por la base de datos del SEFV – H, FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas).

Resultados: La mayoría de las vasculitis por fármacos notificadas al SEFV-H son graves (82,8%) y afectan principalmente a adultos y mayores de 65 años (74%), sin una clara predominancia entre ambos sexos. El fármaco más frecuente fue la vacuna para el meningococo B (8,6% %), seguido de la vacuna antigripal (2,5%), etanercept (2,3%), adalimumab (2,0%) y ciclosporina (2,0%). Por grupos farmacológicos, el grupo de fármacos más notificado fueron los antiinfecciosos (32,3%), en segundo lugar, los inmunomoduladores (15,1%) y los antineoplásicos (11,3%); y en tercer lugar los fármacos para el sistema cardiovascular (11,1%). Se notificaron 8 casos mortales (2,56%), de ellos uno fue un lactante. Destaca la identificación de 7 posibles señales: vacuna neomococo, vacuna varicela, ciclosporina, tacrolimus, ibrutinib, cefuroxima, omeprazol.

Conclusiones: Las vasculitis son RAM rara pero potencialmente mortal. Los principales fármacos asociados a vasculitis son de uso muy extendido, como antibióticos y vacunas o fármacos anti TNF α , que son cada vez más usados en la práctica clínica. Se identificaron 7 posibles señales con la vacuna neomococo, vacuna varicela, ciclosporina, tacrolimus, ibrutinib, cefuroxima, omeprazol., Serán necesarios más estudios que aborden la relación entre vasculitis y estos fármacos.

Palabras clave: Vasculitis, farmacovigilancia, reacción adversa medicamentosa (RAM), vasculitis cutánea.

1. INTRODUCCIÓN

Las vasculitis son un conjunto heterogéneo de enfermedades autoinmunes que se caracterizan por una inflamación de los vasos sanguíneos y daño en la pared vascular. Las consecuencias de este daño en el territorio distal al vaso son infarto, hemorragias o isquemia. Pueden afectar a cualquier vaso sanguíneo y de cualquier calibre[1]. Las vasculitis pueden ser primarias, cuya etiología es desconocida, o secundarias, las cuales se relacionan con algún agente o enfermedad. Existen importantes factores de riesgo para las vasculitis como la edad, el sexo, la raza, las infecciones virales, factores genéticos y ambientales; así la arteritis de Takayasu es más frecuente en mujeres y en raza asiática, la enfermedad de Kawasaki en niños, el VHB se relaciona con la poliarteritis nodosa, etc [2].

En la tabla siguiente se muestran las vasculitis según la clasificación de la Conferencia Internacional del Consenso de Chapel Hill [3]:

Tabla 1. Tipos de vasculitis principales

TIPOS DE VASCULITIS	EJEMPLOS
De grandes vasos	Arteritis de Takayasu, Arteritis de células gigantes
De vaso mediano	Poliarteritis nodosa, Enfermedad de Kawasaki.
De pequeño vaso	- Vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA): Poliangeitis microscópica, Poliangeitis granulomatosa (Síndrome de Wegener), Síndrome de Churg-Strauss (Poliangeitis granulomatosa eosinofílica). - Vasculitis por complejos inmunes: enfermedad antimembrana basal glomerular, vasculitis crioglobulinémica, vasculitis por IgA o púrpura de Schönlein – Henoch, vasculitis hipocomplementemica urticarial
De único vaso	Vasculitis leucocitoclástica, cutánea, aortitis aislada, primaria de sistema nervioso
Secundaria	Vasculitis asociada a VHC, VHB, Sífilis, vasculitis por drogas, vasculitis por cáncer, asociada a enfermedad sistémica (lupus, artritis reumatoide)

Dentro de las vasculitis primarias destacan en niños la vasculitis por IgA o púrpura de Schönlein Henoch y la enfermedad de Kawasaki[4], mientras que en adultos destaca la arteritis de células gigantes[5]. Dentro de las vasculitis secundarias, se encuentran las vasculitis por fármacos. Éstas se consideran reacciones adversas de tipo B, es decir, no están relacionadas con el mecanismo de acción del fármaco y ocurren solo en individuos predispuestos, son reacciones idiosincráticas[6], [7]. Las principales vasculitis secundarias a fármacos son las vasculitis de pequeño vaso, también llamada leucocitoclástica o vasculitis por hipersensibilidad. Éstas se caracterizan por un infiltrado predominante de neutrófilos. El mecanismo fisiopatológico subyacente puede ser el depósito de inmunocomplejos circulantes, la unión de anticuerpos a antígenos directamente sobre la superficie de los vasos

(anticuerpos antiendoteliales) o la producción de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) que se unen a los leucocitos produciendo su activación[8]. Son en su mayoría reacciones de hipersensibilidad de tipo III, en las que el fármaco actúa como un antígeno frente al cual se genera un anticuerpo IgG y forman inmunocomplejos de pequeño tamaño que se depositan en los vasos sanguíneos e interaccionan con el complemento y las células inmunitarias. Esta interacción produce una respuesta inflamatoria con degranulación de los leucocitos que daña el vaso sanguíneo, produciendo una necrosis fibrinoide[6]. El depósito de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo es típico de fármacos como la hidralazina[9] o los antitiroideos[10]. Algunos de los fármacos relacionados con la aparición de vasculitis son: los antibióticos betalactámicos como cefotaxima[11] o ceftriaxona[12], los antitiroideos como propiltiouracilo, metimazol o carbimazol[13],[14]; los agentes contra el factor de necrosis tumoral alfa como infliximab, adalimumab o etanercept[15]; agentes psicoactivos como la clozapina[16],[17]; alopurinol[18], d- penicilamina[19], levamisol[20], sulfonamidas como el trimetoprima sulfametoxazol[21].

Una reacción adversa medicamentosa (RAM) se define como una “respuesta nociva y no intencionada a un medicamento”[22]. El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV -H) se ocupa de la Farmacovigilancia en España. Este recoge todas las sospechas de reacciones adversas a medicamentos en la base de datos FEDRA. Una de sus principales tareas es la identificación de señales (un riesgo asociado al uso de medicamentos, antes no conocido), o cambios en la frecuencia o gravedad de una reacción ya conocida. Esta información es trasladada por el Comité Técnico del SEFV-H a la AEMPS[23] y a la Agencia Europea de Medicamentos, quienes decidirán si modificar las condiciones de autorización o revalorar la relación riesgo – beneficio del fármaco[23].

Las vasculitis son enfermedades potencialmente mortales. Para poder prevenir este tipo de reacciones es necesario conocer los factores de riesgo asociados. Hay fármacos cuyo uso se relaciona con la aparición de vasculitis. Conocer bien el tipo de fármacos que con más frecuencia se asocian a vasculitis, así como qué tipo de vasculitis asocian a estos fármacos y el perfil de los pacientes afectados puede ayudar a prevenir estas reacciones adversas.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal es conocer los fármacos que más se notifican asociados a vasculitis registrados por el SEFV - H.

Como objetivos secundarios se pretende:

- Conocer las características demográficas de los pacientes implicados
- Conocer el origen de los casos notificados.
- Conocer la gravedad de los casos notificados.

- Conocer los tipos de vasculitis más notificados.
- Conocer los periodos de latencia de las vasculitis.
- Identificar, si las hubiese, nuevas señales relacionadas con esta reacción.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Tipo de estudio y fuente de datos

Estudio descriptivo retrospectivo de los casos de sospecha de vasculitis notificados al SEFV-H y recogidos en la base de datos FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversa) durante 5 años, desde el 01/01/2016 hasta el 31/12/2020). FEDRA contiene todos los casos de sospechas de reacciones adversas a fármacos notificados al SEFV-H por sanitarios, ciudadanos y laboratorios farmacéuticos, tanto de forma espontánea, como de estudios postautorización con medicamentos. La notificación de estos, es obligatoria para profesionales sanitarios y para laboratorios farmacéuticos[24]. FEDRA utiliza el diccionario MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) para codificar las RAM. Es una terminología médica estandarizada para los productos médicos de uso humano[25] que agrupa términos en 5 niveles de jerarquía: nivel LLT(*Lowest Level Term*,); PT(*Preferred Terms*); HLT(*High Level Terms*); HLTG(*High Level Group Terms*,); SOC(*System Organ Class*)[26]. Además, MedDRA ha desarrollado unas consultas estandarizadas que agrupan términos relacionados con temas concretos, que permiten recuperar todos los términos que identifican una enfermedad, las llamadas “*Standardised MedDRA Queries (SMQs)*”.

Para este estudio se han incluido todos los casos de vasculitis, sin restricción por sexo, edad u otras variables. Los criterios de exclusión son que el caso se haya anulado, sea no válido o procedente de estudios (dadas las características que diferencian estas notificaciones de las notificaciones espontáneas). Se incluyeron en la base de datos los filtros: tipo de notificación– espontánea; fecha de alta en FEDRA desde el 01/01/2016 hasta el 31/12/2020; caso válido; caso no anulado. Para localizar la reacción de interés se utilizó la SMQ “Vasculitis”, que incluye 74 términos considerados vasculitis (Anexo 1).

Un mismo caso puede llegar por varias vías. Aunque el SEFV -H tiene mecanismos para identificar duplicados, se llevó a cabo una identificación de posibles duplicados. Para su identificación se comparan las características generales de los casos (fecha de alta, sexo, edad, bibliografía - para casos procedentes de literatura -, gravedad del caso, reacción, fármacos implicados, historia clínica.

3.2 Análisis de datos

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de las variables de interés: origen y profesión de los notificadores, sexo y edad de los pacientes, gravedad del caso, desenlace, antecedentes, indicaciones, grupos farmacológicos, principios activos, órganos y sistemas más afectados por las RAM, así como tipo de vasculitis notificadas con más frecuencia. También, se analizaron los periodos de latencia hasta la aparición de las vasculitis y las medidas tomadas con respecto a los fármacos sospechosos. Para poder hacer el cálculo de latencia de aparición de la RAM se asumió que un mes tiene 30,42 días y un año son 365 días. Además, se identificaron los principios activos para los cuales la RAM vasculitis no estaba descrita en ficha técnica, lo que permite la identificación de potenciales señales. En farmacovigilancia se define señal como “información procedente de una o varias fuentes, incluidas observaciones y experimentos, de la cual se desprende una posible nueva asociación causal (o un nuevo aspecto de una asociación ya conocida) entre una intervención y un acontecimiento o una serie de acontecimientos relacionados, ya sean adversos o beneficiosos, cuya probabilidad se considera que justifica una verificación”[27].

4. RESULTADOS

4.1 Descripción general de los casos notificados

El número total de casos notificados al SEFV-H de forma espontánea entre 01/01/2016 y 31/12/2020 fue de 108.660 sospechas de reacciones adversas a fármacos. Se notificaron 315 casos de vasculitis. Se eliminaron 2 duplicados, quedando un total de 313 (0,3 %). En la siguiente tabla se recogen las características generales de los casos de vasculitis notificados al SEFV-H en el periodo considerado.

Tabla 2. Características generales de los casos de vasculitis notificados al SEFV-H (01 de enero de 2016 a 31 de diciembre de 2020)

Características generales	número de casos, n (%)
Origen notificación	
Intrahospitalario	101 (30,2)
Extrahospitalario	67 (20,1)
Desconocido	145 (49,7)
Profesional notificador*	
Médico	214 (64,1)
Profesional sanitario no especificado	55 (16,5)
Farmacéutico	34 (10,2)
Usuario	27 (8,1)
Enfermero	3 (0,9)

Características generales	número de casos, n (%)
Abogado	1 (0,3)
Gravedad	
Grave	259 (82,8)
Enfermedad médicamente significativa	143 (45,7)
Precisa ingreso hospitalario	96 (30,7)
Pone en peligro la vida del paciente	9 (2,9)
Mortal	8 (2,7)
Produce una discapacidad persistente	2 (0,6)
Desconocido	1 (0,3)
No grave	54 (17,3)
Sexo	
Mujer	159 (50,8)
Hombre	132 (42,2)
Desconocido	22 (7,0)
Edad – años (mediana, rango)	59 (0 – 93)
Grupos de edad	
Recién nacido	2 (0,6)
Lactante	19 (6,1)
Niño	25 (8)
Adolescente	4 (1,3)
Adulto	116 (37,1)
Mayor de 65	116 (37,1)
Desconocido	31 (9,9)
Desenlace	
Recuperado	99 (31,6)
En recuperación	89 (28,4)
No recuperado	35 (11,2)
Mortal	8 (2,6)
Recuperado con secuelas	3 (1)
Desconocido	79 (25,2)

* un caso puede estar notificado varias veces, por lo que el total de profesionales que notifican puede exceder el número de casos.

La mayoría de los casos fueron notificados desde el ámbito intrahospitalario (30.2%), siendo el médico el profesional sanitario que más casos notifica (64,1 %). La mayoría de los casos fueron considerados graves (82,8%). Un 30,7 % de los casos precisó ingreso hospitalario. La mayoría de los pacientes eran mujeres (50,8 %). Se observan casos de vasculitis en todos los grupos de edad, pero son los adultos y los mayores de 65 años los que agrupan la mayor parte de las notificaciones, con el 37,06 % cada uno. En cuanto al desenlace, el 60% de los pacientes se recuperó y hubo 8 casos mortales.

En la mayoría de los pacientes se desconocía su historia clínica, los conocidos presentaban hipertensión arterial (3,4%), dislipemia (2,5%), hemodiálisis (2,4%), fibrilación auricular (2,3%), diabetes (2,1) y trasplante renal (2%) (Anexo 2).

4.3 Descripción de los fármacos implicados

Los 313 casos notificados incluían 397 principios activos sospechosos de haber causado las vasculitis (2 por posible interacción). La tabla 3 detalla los grupos farmacológicos y fármacos notificados con más frecuencia sospechosos de haber causado vasculitis y si esta está recogida como RAM en su ficha técnica.

Tabla 3. Grupos farmacológicos (ATC) y principios activos notificados con más frecuencia asociados a vasculitis (SEFV-H, 2016-2020)

Grupos farmacológicos / fármacos*	Número de casos (n / %)	Ficha técnica
Antiinfecciosos	129 (32,3)	
Vacunas	72 (18,1)	
Vacuna meningococo B	34 (8,6)	SI
Vacuna antigripal	10 (2,5)	SI
Vacuna neumococo	5 (1,3)	NO
Vacuna varicela	5 (1,3)	NO
Antibacterianos	41(10,3)	
Amoxicilina + clavulánico	6 (1,5)	SI
Sulfametoxazol + trimetoprima	5 (1,3)	SI
Cefuroxima	4 (1,0)	NO
Antivirales	10 (2,5)	
Otros	6 (1,5)	
Antineoplásicos e inmunomoduladores	110 (27,7)	
Inmunosupresores	60 (15,1)	
Etanercept	9 (2,3)	SI
Adalimumab	8 (2,0)	SI
Ciclosporina	8 (2,0)	NO
Tacrolimus	5 (1,3)	NO
Lenalidomida	4 (1,0)	SI
Ustekinumab	4 (1,0)	SI
Antineoplásicos	45 (11,3)	
Rituximab	6 (1,5)	SI
Nivolumab	5 (1,3)	SI
Ciclofosfamida	4 (1,0)	SI
Ibrutinib	4 (1,0)	NO
Otros	5 (1,3)	
Sistema cardiovascular	44 (11,1)	
Diuréticos	11 (2,8)	
Furosemida	5 (1,3)	SI
Modificadores del sistema renina-angiotensina	10 (2,5)	
Modificadores de lípidos	9 (2,3)	

Grupos farmacológicos / fármacos*	Número de casos (n / %)	Ficha técnica
Otros	13 (3,3)	
Sistema musculoesquelético	21 (5, 3)	
Fármacos para enfermedades óseas	7 (1,8)	
Denosumab	6 (1,5)	SI
Antiinflamatorios y antirreumáticos	8 (2,0)	
Ibuprofeno	4 (1,0)	SI
Preparados contra la gota	5 (1,3)	
Otros	1 (0,3)	
Metabolismo	20 (5,0)	
Medicamentos para la diabetes	9 (2,3)	
Medicamentos para la acidez	5 (1,3)	
Omeprazol	5 (1,3)	NO
Otros	6 (1,6)	
Sangre	20 (5,0)	
Antitrombóticos	17(4,3)	
Acenocumarol	5 (1,3)	SI
Otros	3 (0,8)	
Sistema nervioso	19 (4,8)	
Antiepilépticos	8 (2,0)	
Psicoanalépticos	4 (1,0)	
Otros	7 (1,8)	
Sistema respiratorio	19 (4,8)	
Medicamentos para las enfermedades obstructivas	19 (4,8)	
Omalizumab	8 (2,0)	SI
Montelukast	5 (1,3)	SI
Hormonas**	11 (2,8)	
Corticosteroides	10 (2,5)	
Prednisona	7 (1,8)	SI
Terapia tiroidea	1 (0,3)	
Sistema genito-urinario y hormonas sexuales	4 (1,0)	
Urológicos	4 (1,0)	
Dermatológicos	1 (0,3)	
Total	397(100)	

*Solo se han incluido aquellos fármacos notificados en más de 4 ocasiones; ** excluyendo las hormonas sexuales y las insulinas

El grupo farmacológico notificado con mayor frecuencia asociado a “Vasculitis” fueron los antiinfecciosos (32,3%), y entre ellos, los fármacos más frecuentes fueron las vacunas; seguidos de antibacterianos y antivirales. El siguiente grupo de fármacos fueron los antineoplásicos e inmunomoduladores (27,7%) y los fármacos para el sistema cardiovascular.

Los 3 principios activos notificados con mayor frecuencia fueron la vacuna antimeningocócica B, la vacuna antigripal, y el etanercept. Siete de los fármacos más notificados, no recogían las vasculitis en ficha técnica: vacuna neomococo, vacuna varicela, ciclosporina, tacrolimus, ibrutinib, cefuroxima, omeprazol. El anexo 5 detalla las características de los casos con fármacos sospechosos para los que la RAM vasculitis no venía indicada en la ficha técnica. En la tabla siguiente se muestran las principales indicaciones de los fármacos sospechosos:

Tabla 4. Indicaciones de los fármacos

Indicaciones*	Frecuencia** n (%)
Profilaxis	33 (8,0)
Infección	32 (7,7)
Virus hepatitis C	6 (1,4)
Enfermedades cardiovasculares	29 (7,0)
Hipertensión arterial	9 (2,2)
Fibrilación auricular	6 (1,4)
Dislipemia	5 (1,2)
Vacunación	28 (6,7)
Enfermedades reumatoideas	27 (6,5)
Artritis reumatoide	13 (3,0)
Enfermedades hematológicas	23 (5,6)
Linfoma no Hodking	10 (1,2)
Cáncer	17 (4,1)
Enfermedad intestinal inflamatoria	13 (3,1)
Colitis ulcerosa	10 (2,4)
Glomerulonefritis proliferativa	11 (2,7)
Asma	10 (2,4)
Diabetes	9 (2,2)
Vasculitis	8 (1,9)
Indicación desconocida	104 (25,1)
Total	414 (100)

*Solo se han incluido aquellas indicaciones recogidas en más de 6 ocasiones ($\geq 1,4\%$); ** En cada caso puede haber más de una indicación

Las indicaciones más frecuentes fueron la profilaxis y la infección las enfermedades cardiovasculares, la vacunación, las enfermedades reumatoideas y las enfermedades hematológicas.

La mayor parte de los fármacos sospechosos se retiraron como consecuencia de la reacción adversa, (58,48%). La medida no fue aplicable en el 13,4% de las ocasiones (por ejemplo, por ser fármaco de una sola administración o muerte del paciente). En un porcentaje más pequeño el fármaco se mantuvo a la misma dosis (7,85 %). No se modificó la dosis en el 7,9%. En el 0,3% de los casos se aumentó la dosis y la medida aplicada se desconocía en el 19,5% de los casos.

4.3 Descripción de las reacciones adversas notificadas

El siguiente gráfico representa la distribución de los casos notificados, en función del órgano o sistema afectado (SOC).

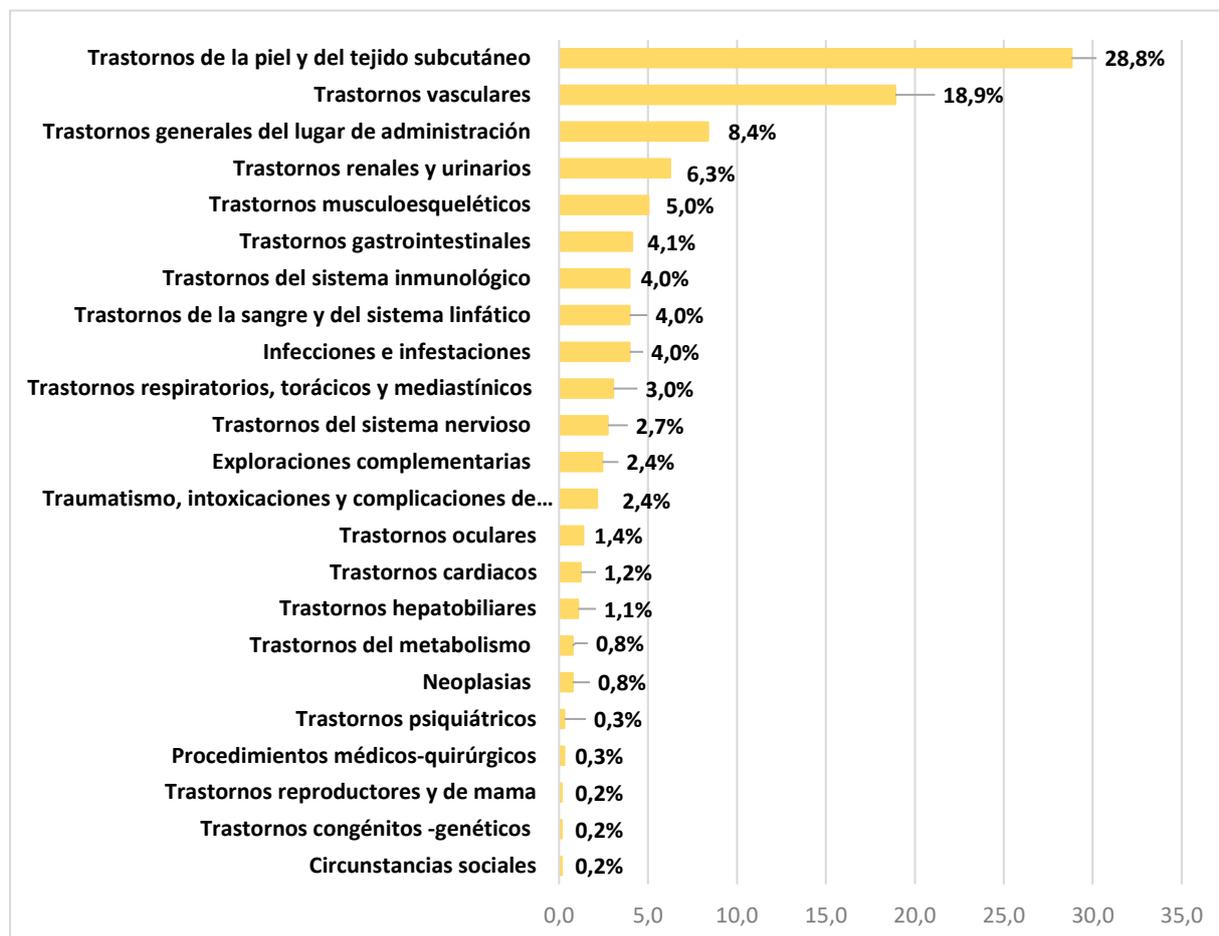


Gráfico 2. Reacciones adversas agrupadas en función del órgano o sistema afectado

Los órganos y sistemas afectados con mayor frecuencia son la piel y el tejido subcutáneo; seguido del tejido vascular y los trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. En el gráfico 3 se representan las reacciones adversas notificadas con más frecuencia. Las vasculitis más notificadas fueron la vasculitis cutánea (11,0%), la vasculitis sin especificar (7,0%), la enfermedad de Kawasaki (2,8%), la púrpura de Schönlein Henoch (1,8%), la vasculitis nodular (1,6%), la vasculitis hialinizante segmentaria (1,5%), la vasculitis por hipersensibilidad (1,2%), la granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (1,2%) y la vasculitis urticarial (1,1%)

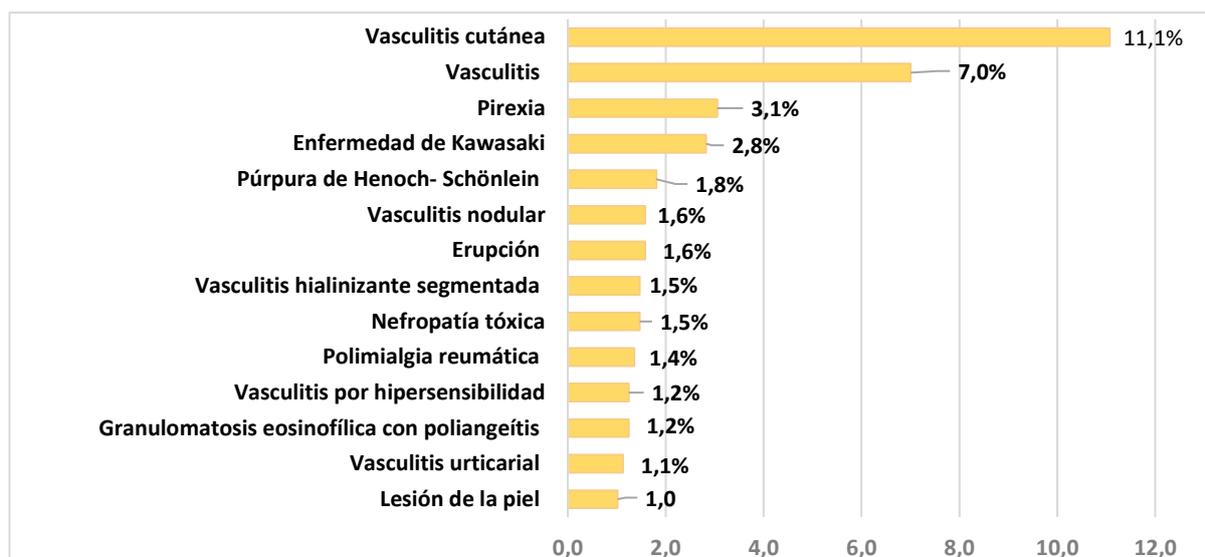


Gráfico 3. Frecuencia de las reacciones adversas notificadas

4.4 Descripción de los casos mortales

En la siguiente tabla se detallan las características de los casos mortales notificados:

Tabla 5. Características de los casos mortales notificados

Edad (años) / sexo ^a	Fármaco sospechoso	Indicación	Reacciones adversas notificadas	Antecedentes
0,2 / M	Vacuna rotavirus	Desconocida	- Infección por rotavirus - Pirexia - Erupción - Vasculitis difusa - Parada cardíaca	NO
50 / F	Fenitoína	Crisis epiléptica	- Neuropatía periférica - Shock - Síndrome de disfunción multiorgánica - Necrosis gastrointestinal - Trombosis de la arteria mesentérica - Desmielinización - Enfermedad pulmonar intersticial - Vasculitis	- Epilepsia - Síncope
53 / F	Darunavir Raltegravir Ritonavir Gabapentina Sertralina	Desconocida	- Vasculitis del sistema nervioso central - Vasoconstricción cerebral - Infarto cerebral	NO
>65 / M	Eculizumab	Hemoglobinuria paroxística nocturna	- Síndrome de disfunción multiorgánica - Parada cardíaca - Linfoma angiocéntrico - Vasculitis cutánea - Infección del tracto respiratorio - Lesión renal aguda - Anemia hemolítica - Cardiomiopatía congestiva - Pancreatitis aguda - Cardiomiopatía isquémica - Neumonía - Shock séptico	- Anemia - Dislipemia - Hemoglobinuria paroxística nocturna - Hipertensión - Infarto de miocardio - Trombocitopenia inmune - Trombosis

<i>Edad (años) / sexo^a</i>	<i>Fármaco sospechoso</i>	<i>Indicación</i>	<i>Reacciones adversas notificadas</i>	<i>Antecedentes</i>
80 / F	Toxina botulínica tipo b	Espasticidad muscular	- Neumonía por aspiración - Fallo respiratorio - Vasculitis cutánea - Infección micobacteriana atípica - Celulitis	- Accidente cerebrovascular
83 / F	Candesartán	Hipertensión	- Vasculitis renal	NO
85 / F	Amoxicilina-clavulánico	Úlcera cutánea infectada	- Vasculitis cutánea	NO
D / F	Nintedanib	Enfermedad pulmonar intersticial	- Síndrome de disfunción multiorgánica - Hemorragia alveolar pulmonar - Síndrome neuromorrenal - Vasculitis	- Debilidad muscular - Deficiencia de alfa-1 antitripsina, - Deficiencia de subclase de IgG - Hipertensión

^a F: Femenino; M: Masculino; D: Desconocido

Se encuentran 8 casos mortales, 6 de ellos en mujeres (75%). El 50 % de ellos tenían más de 65 años. Uno era un lactante. Por grupos de edad, la mortalidad más alta se concentra en el grupo de lactantes, después en mayores de 65 y por último en adultos (Anexo 4). Se encuentran implicados un total de 12 principios activos. Solo en un caso 5 principios activos se notificaron como sospechosos. Los fármacos implicados fueron: amoxicilina-clavulánico, candesartán, darunavir, eculizumab, fenitoína, gabapentina, nintedanib, raltegravir, ritonavir, sertralina, toxina botulínica tipo B y la vacuna del rotavirus. Las indicaciones conocidas eran: úlcera cutánea, hipertensión arterial, hemoglobinuria paroxística nocturna, neumonía intersticial, inmunización y uso fuera de indicación.

4.5 Periodo de latencia

El tiempo transcurrido desde el inicio del fármaco hasta la aparición de la reacción se registró en 504 asociaciones fármaco- vasculitis. Las latencias desde la primera dosis comprenden un rango desde 1 hasta 10.007 días (27 años), la mediana son 86 días y la moda 1 día. Si se agrupa la latencia en intervalos temporales, se observa que la mayoría de las vasculitis debuta entre la primera semana y el mes tras el inicio del tratamiento (10,1%). Le siguen el periodo comprendido entre el primer y sexto mes en segundo lugar y en tercer lugar la primera semana, excluyendo las primeras 24 horas (Gráfico 1).

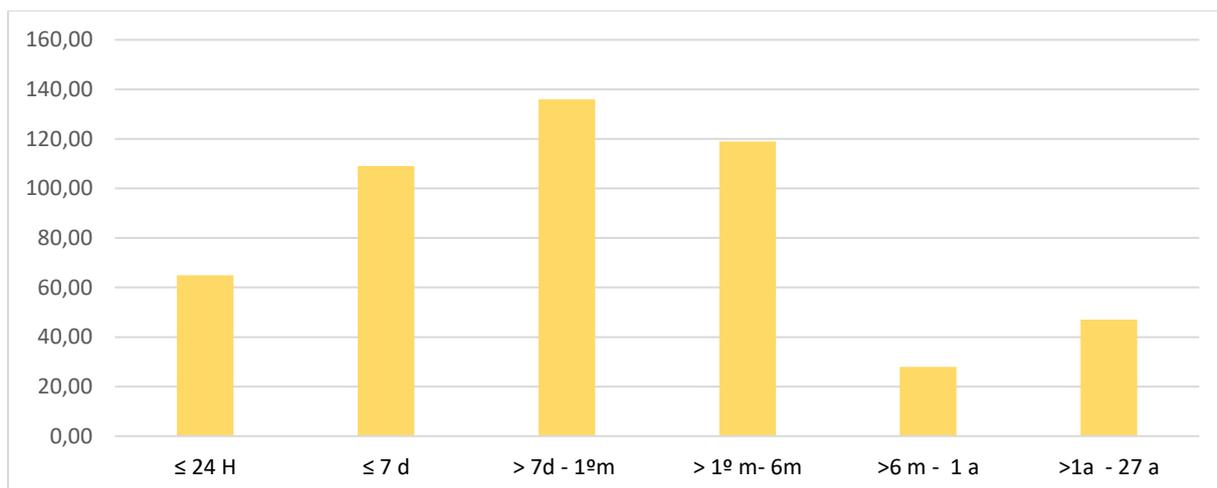


Gráfico 4. Periodo de latencia hasta la aparición de vasculitis tras el inicio de los fármacos.

* H = horas, d =días, m = meses, a= año.

4. DISCUSIÓN

La mayoría de los casos de vasculitis notificados al SEFVH provienen del ámbito intrahospitalario (30,2%). Este hecho concuerda con que las vasculitis sean una enfermedad potencialmente mortal y la mayoría de los casos sean graves (82,8%). Al menos el 30% de los casos requirió ingreso hospitalario y el 45% produjo enfermedad clínicamente significativa. Luego, es probable que requirieran asistencia hospitalaria y por tanto que la notificación provenga de ese ámbito.

No se aprecian apenas diferencias en cuanto al sexo de los pacientes afectados. No se han encontrado estudios acerca de la distribución por sexos de las vasculitis secundarias y en concreto de la vasculitis cutánea. En cuanto a las vasculitis primarias, la distribución por sexos se ve más influida por la población de origen, características genéticas (haplotipos), ascendencia o área geográfica estudiada[5],[28]. Pero en el caso de las vasculitis por fármacos, se ha de tener en cuenta que la notificación de las reacciones adversas es muy variable y que esa diferencia entre sexos puede ser debida al uso de diferentes fármacos entre hombres y mujeres, así como a la diferente dosificación y frecuencia de uso.

El 74% de los pacientes eran adultos o ancianos, sin diferencias entre estos dos grupos en cuanto al número de casos. Esto concuerda con que la mayoría de vasculitis sistémicas ocurren en ese rango de edad[29], (exceptuando la enfermedad de Kawasaki y vasculitis por IgA)[4]. Se debe tener en cuenta, que los adultos y ancianos son la población que más consume medicamentos, lo que puede explicar que sean los más afectados.

Además, la inmunosenescencia que aparece con la edad es un factor predisponente para la aparición de vasculitis, por ejemplo, la alteración de la vía PD- 1/PDL1[30].

En cuanto a los antecedentes clínicos de los pacientes, hasta en el 25% de los casos se desconocían. De los conocidos, la mayoría tenían enfermedades y factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, tabaco..., enfermedades muy prevalentes en la población, por lo que es difícil inferir una relación de asociación entre antecedentes y vasculitis. Dentro de los motivos para los que estaban indicados los fármacos, algunos de ellos se relacionan con las vasculitis, por lo que podrían actuar como factores de confusión al igual que los antecedentes clínicos. Por ejemplo, las infecciones, presentes en el 10,2 % de los casos. Las infecciones conocidas que pueden causar vasculitis son la infección por el virus de la hepatitis B (VHB), causante de la panarteritis nodosa, y el virus de la hepatitis C (VHC), relacionada con la vasculitis crioglobulinémica,[31]. Otro factor de confusión podrían ser las enfermedades reumatoideas, encontradas en el 8,6% de los pacientes en este estudio. Una de ellas es la artritis reumatoide, la larga evolución de la enfermedad, el tabaco, los nódulos reumatoideos, el sexo masculino o los haplotipos HLA I y II implican un mayor riesgo de desarrollar vasculitis reumatoidea[32]. Las enfermedades hematológicas están presentes en el 7,3% de los pacientes (incluye linfoma no Hodking, mieloma múltiple, leucemias) y el cáncer en el 5,4%. Las vasculitis pueden aparecer en estas enfermedades como un síndrome paraneoplásico, más frecuentemente en neoplasias hematológicas frente a tumores sólidos, siendo además la vasculitis cutánea el principal tipo de vasculitis producido[33].

Las vacunas son los fármacos que se han notificado más frecuentemente asociados a vasculitis, seguidas de los fármacos inmunosupresores, los antineoplásicos y los antibióticos. La relación con las vacunas es conocida. La vasculitis relacionada con la vacuna antigripal es una reacción adversa detectada postcomercialización e incluida en ficha técnica [34], [35], [36]. La vasculitis relacionada con la vacuna del meningococo B viene registrada en ficha técnica, en concreto la Enfermedad de Kawasaki, sin embargo, un estudio reciente que evalúa la relación entre esta enfermedad y la vacuna no apoya esta asociación[37]. Ocurre lo mismo para la vacuna del neumococo, según dos estudios publicados, el aumento del riesgo de vasculitis con la vacuna no es estadísticamente significativo[38].

Los inmunosupresores fueron el segundo grupo farmacológico más notificado después de los antibacterianos, y dentro de ellos, destacan el etanercept, adalimumab y ciclosporina. Los dos primeros son inhibidores del TNF- α , fármacos asociados a las vasculitis que, además, puede ser permanente,[39]. No se conoce bien el mecanismo de las vasculitis

por antiTNF alfa, pero se cree que es debido a la formación de anticuerpos contra antiTNF alfa lo que conduce a la vasculitis por hipersensibilidad[15]. Aunque se trate de una reacción adversa rara, estos fármacos biológicos cada vez se usan más, por lo tanto, es una reacción cuya incidencia puede ir en aumento. Los antineoplásicos pueden producir vasculitis como es el caso de la inmunoterapia contra el cáncer [40],[41],[42]y, de hecho, aparece descrito para la mayoría de los fármacos antineoplásicos identificados en este trabajo como son el rituximab[43] o el nivolumab [19],[44].

Los antibióticos son el cuarto grupo de fármacos más notificados. La amoxicilina-clavulánico y la cefuroxima pertenecen al grupo de los betalactámicos, que son los fármacos más asociados a fenómenos alérgicos. Puesto que las vasculitis son en su mayoría reacciones de hipersensibilidad tipo III, no es de extrañar que los betalactámicos puedan producirlas. Se describen fenómenos alérgicos para todos los antibióticos del grupo, sobre todo para las penicilinas y las cefalosporinas,[45]. En cuanto a la combinación trimetoprima-sulfametoxazol, las sulfamidas también se asocian frecuentemente con fenómenos de hipersensibilidad cutánea como las vasculitis leucocitoclásticas[21] o las vasculitis urticariales[46].

Otros fármacos notificados con mayor frecuencia en el estudio fueron el omalizumab y la prednisona. El omalizumab ya se había asociado previamente a casos de vasculitis Churg – Strauss, sobre todo en los pacientes que previamente recibieron corticoides como la prednisona[47],[48]. Los diuréticos como la furosemida son fármacos de amplia prescripción para los que las vasculitis sí son conocidas, aunque son muy escasos los casos reportados en la literatura. El acenocumarol es un fármaco anticoagulante también muy prescrito que se relaciona con las vasculitis leucocitoclásticas[49] y vasculitis por IgA[50]. Otros de los fármacos más notificados con las vasculitis como figura en el estudio y cuya relación se conocía previamente fueron el denosumab[51] y el montelukast [52],[53].

Algunos de los fármacos con 4 o más casos notificados de vasculitis no recogen esta reacción en su ficha técnica: vacunas frente a neumococo y a varicela, cefuroxima, ciclosporina, tacrolimus, ibrutinib y omeprazol. En cuanto a la ciclosporina, aunque en su ficha técnica solo se recoge la erupción cutánea alérgica, sí se han publicado casos de vasculitis por este fármaco[54],[55]. Resulta curioso que los fármacos utilizados para el tratamiento de las vasculitis primarias como ciclosporina o los antiTNFalfa puedan desencadenar un brote de vasculitis, lo que puede orientar a una susceptibilidad individual. El tacrolimus es un inhibidor de la calcineurina. Tampoco especifica la vasculitis como reacción adversa en la ficha técnica y hay escasa información acerca de casos de vasculitis

inducida por tacrolimus, encontrándose un caso publicado de vasculitis cerebral inducida por tacrolimus[56] y un estudio en animales acerca del desarrollo de lesiones en las arterias coronarias cuando se utilizan inhibidores de la calcineurina para tratar la enfermedad de Kawasaki refractaria[57]. El ibrutinib es inhibidor de tirosin quinasa de Bruton usado para el tratamiento de neoplasias hematológicas que presenta como reacción adversa muy frecuente las erupciones exantemáticas y dentro de estas se incluyen las erupciones vasculíticas aunque no se incluyan en ficha técnica, como muestra una revisión sistemática[58]. El omeprazol es un inhibidor de bomba de protones, de los fármacos más consumidos a nivel mundial. La vasculitis por omeprazol no figura en la ficha técnica, aunque hay algún caso reportado[59]. Al ser un fármaco muy prescrito, y aunque la reacción adversa sea muy rara, en números absolutos podría suponer un número alto de pacientes afectados.

Salvo el omeprazol, el resto de los fármacos identificados como señales son fármacos pertenecientes a grupos farmacológicos conocidos por el potencial riesgo de vasculitis. Esto apoya su posible relación con esta reacción adversa. La potencial asociación entre estos fármacos y las vasculitis deberá ser estudiada con más detalle, llevando a cabo un análisis de causalidad más específico con los casos notificados, así como mediante otros estudios.

El periodo de latencia donde se concentran la mayor cantidad de casos de vasculitis es a partir de los 7 primeros días y el mes. Esto se corresponde con lo notificado en la literatura científica, donde la mayoría de los casos de vasculitis por fármacos ocurren desde la primera a la tercera semana del inicio de uso del medicamento. A esto se añade que la reacción más notificada fueran las vasculitis cutáneas. Las vasculitis cutáneas se consideran la principal manifestación de las vasculitis leucocitoclásticas o de pequeño vaso y son las más asociadas a las vasculitis por fármacos[7],[10]. El hecho de que las vasculitis cutáneas sean la reacción más notificada siendo consideradas un tipo de vasculitis leve por estar limitada a la piel y la mayoría de los casos notificados sean graves, puede ser debido a que un mismo paciente padezca una vasculitis cutánea asociada a otro tipo de vasculitis grave, con implicación sistémica o que el mismo cuadro de vasculitis cutánea haya sido considerado grave.

Los casos mortales ocurrieron sobre todo en mujeres. A parte de esto no compartían muchas características comunes que permitan extraer alguna conclusión. Las vasculitis notificadas en estos casos fueron variadas: 3 vasculitis cutáneas, 2 vasculitis sin especificar, 1 vasculitis difusa, 1 vasculitis del sistema nervioso central y 1 vasculitis renal. La mayoría se encuentra en edades extremas (2 meses, 80-83-85 años). Llama la atención el caso mortal en un lactante desde 2 meses, asociado a la vacuna frente al rotavirus.

5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo, en el que no se pueden controlar los factores de confusión. Una de las principales limitaciones de las bases de datos de farmacovigilancia, como es FEDRA, es que solo recoge sospechas de reacciones adversas, y no se dispone de información sobre pacientes expuestos por lo que no es posible calcular incidencias, solo se pueden inferir ciertas hipótesis sobre posible causalidad. Además, la notificación de RAM es muy variable, ya que depende de que la motivación de los notificadores, del conocimiento de los sistemas de farmacovigilancia, de la frecuencia de uso de los fármacos, del tiempo que estos lleven en el mercado, entre otras cosas. Por otro lado, no se dispone de la historia clínica completa de los pacientes, por lo que resulta insuficiente para determinar si ciertas enfermedades, medicación o pruebas diagnósticas que hayan padecido los pacientes resultan ser factores de confusión. A pesar de esto, las bases de datos de farmacovigilancia permiten identificar asociaciones fármaco reacción no conocidas previamente y son indispensables para establecer el perfil de seguridad completo de los fármacos una vez comercializados.

6. CONCLUSIONES

- La mayoría de las notificaciones corresponden al ámbito intrahospitalario; lo que concuerda con que la mayoría de las notificaciones sean por médicos.
- No se puede establecer una predominancia clara entre sexos, los casos predominan ligeramente en mujeres.
- Los grupos de edad más afectados fueron los adultos y los mayores de 65 años.
- La mayoría de los casos de vasculitis por fármacos fueron graves.
- Los fármacos más notificados por orden fueron la vacuna del meningococo B, la vacuna antigripal, etanercept, adalimumab, ciclosporina y omalizumab.
- Los grupos farmacológicos más frecuentes fueron los antiinfecciosos, después los inmunosupresores y antineoplásicos y en tercer lugar los agentes del sistema cardiovascular.
- El tipo de vasculitis por fármacos más notificada fueron las vasculitis cutáneas.
- La mayor parte de los fármacos fueron retirados una vez detectada la RAM.
- En los casos mortales se muestra un predominio femenino (3:1) y de mayores de 65 años.
- La mayoría de los casos debutaron entre la primera semana y el primer mes tras iniciar el fármaco.
- Se identifican algunos fármacos para los que las vasculitis son desconocidas: vacuna neumococo, vacuna varicela, cefuroxima, ciclosporina, ibrutinib, tacrolimus y omeprazol.

Serían necesarios estudios adecuados que confirmaran la asociación causal entre estos fármacos y las vasculitis.

- A pesar de que las vasculitis son una RAM rara, es potencialmente mortal. Además, el hecho de que los principales fármacos asociados a vasculitis sean de uso muy extendido, como los antibióticos, las vacunas o los inmunosupresores como los antiTNF, pone de manifiesto la necesidad de tener en cuenta esta posible reacción cuando se usen estos fármacos. Por último, se identificaron 7 posibles señales, por lo que pueden ser necesarios más estudios para abordar la relación entre vasculitis y estos fármacos.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Cervera i Segura R, Ingelmo Morín M, Font F. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas [Internet]. 1998 [citado 2021 dic 8]; Available from: <https://www-medicapanamericana-com.ponton.uva.es/VisorEbookV2/Ebook/9788498359152?token=5e9f0533-5b94-4ac8-87d9-5179a99780cf#%22Pagina%22:%22105%22,%22Vista%22:%22Indice%22,%22Busqueda%22:%22%22> 2}
2. Jatwani S, Goyal A. Vasculitis [Internet]. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 2021 nov 30]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545186/>
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism* 2013;65:1-11.
4. Eleftheriou D, Brogan PA. Vasculitis in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:309-23.
5. Watts RA, Hatemi G, Burns JC, Mohammad AJ. Global epidemiology of vasculitis. *Nat Rev Rheumatol* 2021;
6. Schnyder B, Brockow K. Pathogenesis of drug allergy – current concepts and recent insights. *Clinical & Experimental Allergy* 2015;45:1376-83.
7. Baigrie D, Goyal A, Crane JS. Leukocytoclastic Vasculitis [Internet]. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 2022 abr 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482159/>
8. Pulido-Pérez A, Avilés-Izquierdo JA, Suárez-Fernández R. Vasculitis cutáneas. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103:179-91.
9. Aeddula NR, Pathireddy S, Ansari A, Juran PJ. Hydralazine-associated antineutrophil cytoplasmic antibody vasculitis with pulmonary–renal syndrome. *BMJ Case Rep* 2018;2018:bcr2018227161.
10. Radic M, Kaliterna DM, Radic J. Drug-induced vasculitis: a clinical and pathological review. *Neth J Med* . 2012;70:6.
11. Feriozzi S, Muda AO, Gomes V, Montanaro M, Faraggiana T, Ancarani E. Cephalexin-associated allergic interstitial nephritis and MPO-ANCA positive vasculitis. *Ren Fail* 2000;22:245-51.

12. Agrawal SR, Rajput A, Jain AP. Leukocytoclastic vasculitis and acute allergic interstitial nephritis following ceftriaxone exposure. *J Pharmacol Pharmacother* 2014;5:268-70.
13. Abdi H, Amouzegar A, Azizi F. Antithyroid Drugs. *Iran J Pharm Res* 2019;18:1-12.
14. Ayturk S, Demir MV, Yaylacı S, Tamer A. Propylthiouracil induced leukocytoclastic vasculitis: A rare manifestation. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17:339-40.
15. Sokumbi O, Wetter DA, Makol A, Warrington KJ. Vasculitis Associated With Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors. *Mayo Clin Proc* 2012;87:739-45.
16. Fujimoto S, Ueda N, Nishimura N, Naito A, Hiura J, Mashiba K, et al. Clozapine-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a case report. *Modern Rheumatology Case Reports* 2020;4:70-3.
17. Mukherjee S, Era N, Mukherjee M, Tripathi SK. Leukocytoclastic vasculitis secondary to clozapine. *Indian J Psychiatry* 2019;61:94-6.
18. Rothwell PM, Grant R. Cerebral vasculitis following allopurinol treatment. *Postgrad Med J* 1996;72:119-20.
19. Kang A, Yuen M, Lee DJ. Nivolumab-induced systemic vasculitis. *JAAD Case Reports* 2018;4:606-8.
20. Roberts JA, Chévez-Barrios P. Levamisole-Induced Vasculitis: A Characteristic Cutaneous Vasculitis Associated With Levamisole-Adulterated Cocaine. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2015;139:1058-61.
21. Woodring T, Abraham R, Frisch S. A case of probable trimethoprim-sulfamethoxazole induced circulating antineutrophil cytoplasmic antibody-positive small vessel vasculitis. *Dermatology Online Journal* [Internet] 2017 [citado 2022 may 9];23. Available from: <https://escholarship.org/uc/item/3j9537pg>
22. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano [Internet]. 2013 [citado 2021 nov 30]. Available from: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2013/07/26/577>
23. ¿Qué es el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano? [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [citado 2021 dic 8]; Available from: [https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/](https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/que-es-el-sistema-espanol-de-farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/)
24. BPFV-SEFV_octubre-2008.pdf [Internet]. [citado 2022 mar 3]; Available from: https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/BPFV-SEFV_octubre-2008.pdf
25. English | MedDRA [Internet]. [citado 2022 mar 3]; Available from: <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english/welcome>
26. intguide_ 25_0_English.pdf [Internet]. [citado 2022 mar 3]; Available from: https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_%2025_0_English.pdf

27. Base de datos europea de informes de presuntas reacciones adversas - Glosario [Internet]. European Medicines Agency - EudraVigilance [citado 2022 mar 3]; Available from: <https://www.adrreports.eu/es/glossary.html>
28. Kobayashi S, Fujimoto S. Epidemiology of vasculitides: differences between Japan, Europe and North America. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:611-4.
29. Katsuyama T, Sada KE, Makino H. Current Concept and Epidemiology of Systemic Vasculitides. *Allergology International* 2014;63:505-13.
30. Miyabe C, Dong Y, Ikeda T, Takahashi K, Miyabe Y, Kawakami T. Immune checkpoint molecule expression is altered in the skin and peripheral blood in vasculitis. *Sci Rep* 2021;11:20019.
31. Belizna CC, Hamidou MA, Levesque H, Guillevin L, Shoenfeld Y. Infection and vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:475-82.
32. Makol A, Crowson CS, Wetter DA, Sokumbi O, Matteson EL, Warrington KJ. Vasculitis associated with rheumatoid arthritis: a case–control study. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:890-9.
33. Loricera J, Calvo-Río V, Ortiz-Sanjuán F, González-López MA, Fernández-Llaca H, Rueda-Gotor J, et al. The Spectrum of Paraneoplastic Cutaneous Vasculitis in a Defined Population. *Medicine (Baltimore)* 2013;92:331-43.
34. FICHA TECNICA CHIROFLU SUSPENSION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA [Internet]. [citado 2022 mar 30]; Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62792/FT_62792.html
35. Barbarroja-Escudero J, Sánchez-González M, Vélez D, Aboín S, Rodríguez-Rodríguez M, Alvarez-Mon M. Leukocytoclastic Vasculitis After Influenza Vaccination: An Allergy Assessment. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018;28:417-8.
36. Cao S, Sun D. Leucocytoclastic vasculitis following influenza vaccination. *BMJ Case Rep* 2017;2017:bcr2016217755.
37. Stowe J, Andrews NJ, Turner PJ, Miller E. The risk of Kawasaki disease after pneumococcal conjugate & meningococcal B vaccine in England: A self-controlled case-series analysis. *Vaccine* 2020;38:4935-9.
38. Yung CF, Ma X, Cheung YB, Oh BK, Soh S, Thoon KC. Kawasaki Disease following administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in young children. *Sci Rep* 2019;9:14705.
39. Srivastava MD, Alexander F, Tuthill RJ. Immunology of Cutaneous Vasculitis Associated with both Etanercept and Infliximab. *Scandinavian Journal of Immunology* 2005;61:329-36.
40. Jamal S, Hudson M, Fifi-Mah A, Ye C. Immune-related Adverse Events Associated with Cancer Immunotherapy: A Review for the Practicing Rheumatologist. *The Journal of Rheumatology* 2020;47:166-75.
41. Wong M, Grossman J, Hahn BH, La Cava A. Cutaneous vasculitis in breast cancer treated with chemotherapy. *Clin Immunol* 2008;129:3-9.
42. Lemoine M, Dilly B, Curie A, Hébert V, Laurent C, Hanoy M, et al. Ipilimumab-induced renal granulomatous arteritis: a case report. *BMC Nephrol* 2019;20:366.
43. Dereure O, Navarro R, Rossi JF, Guilhou JJ. Rituximab-Induced Vasculitis. *DRM* 2001;203:83-4.

44. Haroon A, Parker JK, Braudis K, Smith EH. Nivolumab associated vasculopathy: A novel mechanism. *JAAD Case Reports* 2022;22:8-10.
45. Ariza A, Mayorga C, Fernandez TD, Barbero N, Martín-Serrano A, Pérez-Sala D, et al. Hypersensitivity reactions to β -lactams: relevance of hapten-protein conjugates. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015;25:12-25.
46. Bhasin AK, Sluzevich JC. Urticarial vasculitis: A Complication of SMZ-TMP therapy. *Clin Case Rep* 2021;9:e03872.
47. Puéchal X, Rivereau P, Vinchon F. Churg–Strauss syndrome associated with omalizumab. *European Journal of Internal Medicine* 2008;19:364-6.
48. Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, Lawrence-Miyasaki L. Churg-Strauss Syndrome in Patients Treated With Omalizumab. *Chest* 2009;136:507-18.
49. del Río Vizoso M, Femenías Sureda M, Guiu Martí S, Sánchez García J. Vasculitis leucocitoclástica y acenocumarol. *Medicina Clínica* 2008;130:399.
50. Esteban Terradillos S, Erdozain Castiella JG, Goiri Aparicio JM, Ratón Nieto JA, Fernández Larrinoa Santamaria A, Monte Armenteros J. IgA vasculitis induced by acenocoumarol. *Reumatología Clínica (English Edition)* 2020;16:362-3.
51. Sanchez A, Lozier M, Adkinson BC, Ilaiwy A. c-ANCA vasculitis after initiation of denosumab. *BMJ Case Rep* 2019;12:e228336.
52. Solans R, Bosch J, Selva A, Orriols R, Vilardell M. Montelukast and Churg-Strauss syndrome. *Thorax* 2002;57:183-5.
53. Calapai G, Casciaro M, Miroddi M, Calapai F, Navarra M, Gangemi S. Montelukast-Induced Adverse Drug Reactions: A Review of Case Reports in the Literature. *PHA* 2014;94:60-70.
54. FICHA TECNICA SANDIMMUN 250 mg/5 ml CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 2022abr8]; Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/56798/FT_56798.html#4-8-reacciones-adversas
55. Gupta MN, Sturrock RD, Gupta G. Cutaneous leucocytoclastic vasculitis caused by cyclosporin A (Sandimmun). *Ann Rheum Dis* 2000;59:319.
56. Mahler C, Unterrainer M, Muth C, Egensperger R, Vomacka L, Lindner S, et al. Imaging microglial activation in tacrolimus-associated CNS vasculitis with translocator protein PET. *Neurology* 2018;91:936-7.
57. Murata K, Motomura Y, Tanaka T, Kanno S, Yano T, Onimaru M, et al. Calcineurin inhibitors exacerbate coronary arteritis via the MyD88 signalling pathway in a murine model of Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 2017;190:54-67.
58. Nocco S, Andriano TM, Bose A, Chilov M, Godwin K, Dranitsaris G, et al. Ibrutinib-associated dermatologic toxicities: A systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2022;174:103696.
59. Odeh M, Lurie M, Oliven A. Cutaneous leucocytoclastic vasculitis associated with omeprazole. *Postgrad Med J* 2002;78:114-5.

8. **ANEXOS**

Anexo 1: Consideraciones ético-legales

El trabajo se desarrolló bajo la tutela del Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León. Los datos son anónimos, recogidos en FEDRA según el término ID, lo que asegura la confidencialidad de los datos personales de los pacientes. El Comité Ético de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid. Este emitió dictamen favorable para el desarrollo del proyecto de TFG (PI 22-2598) el 14 de febrero de 2022.

Anexo 2: Términos incluidos dentro de la consulta SMQ (Standardised MedDRA Query)

– “Vasculitis”

Aortitis, Arteritis, Arteritis cerebral, Arteritis coronaria, Arteritis de células gigantes, Arteritis de Takayasu, Arteritis diabética, Arteritis renal, Capilaritis, Edema hemorrágico agudo del lactante, Enfermedad de Kawasaki, Eritema indurado, Erupción vasculítica, Granulomatosis con poliangeítis, Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, Histiocitosis de las células de Langerhans, Leprorreacción de tipo 2, Nefritis por púrpura de Schönlein-Henoch, Poliangeítis microscópica, Poliarteritis nudosa, Polimialgia reumática, Pseudovasculitis, Púrpura de Henoch-Schönlein, Púrpura pigmentaria crónica, Púrpura vascular, Síndrome de Behçet, Síndrome de Cogan, Síndrome MAGIC, Tromboangeítis obliterante, Vasculitis, Vasculitis anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo positiva, Vasculitis cutánea, Vasculitis del sistema nervioso central, Vasculitis difusa, Vasculitis en la localización de un dispositivo médico, Vasculitis en la localización de una infusión, Vasculitis en la zona de administración, Vasculitis en la zona de aplicación, Vasculitis en la zona de inyección, Vasculitis en la zona de vacunación, Vasculitis gastrointestinal, Vasculitis hemorrágica, Vasculitis hialinizante segmentada, Vasculitis lúpica, Vasculitis necrotizante, Vasculitis nodular, Vasculitis oclusiva retiniana, Vasculitis ocular, Vasculitis por hipersensibilidad, Vasculitis por radiación, Vasculitis pulmonar, Vasculitis renal, Vasculitis retiniana, Vasculitis retiniana oclusiva hemorrágica, Vasculitis reumatoide, Vasculitis urticarial, Vasculitis vírica, Anticuerpo anticitoplasmático del neutrófilo aumentado, Anticuerpo anticitoplasmático del neutrófilo positivo, Crioglobulinemia, Determinación de anticuerpo anormal, Determinación de anticuerpo positiva, Enfermedad antimembrana basal glomerular, Presencia de crioglobulinas, Púrpura palpable, Síndrome de Goodpasture, Viscosidad en plasma anormal, Viscosidad en sangre aumentada.

Anexo 3: Antecedentes clínicos pacientes

Antecedentes clínicos	Número de casos (n / %)
Hipertensión	24 (3,4)
Dislipidemia	18 (2,5)
Hemodiálisis	17 (2,4)
Fibrilación auricular	16 (2,3)
Diabetes	15 (2,1)
Trasplante renal	14 (2)
Enfermedad renal terminal	13 (1,8)
Usuario de tabaco	10 (1,4)
Asma	8 (1,1)
Desconocido	182 (25,7)

* Solo se incluyeron aquellos antecedentes que fueron notificados en más de 7 casos (>1%)

Anexo 4: Cálculo mortalidad por grupos de edad.

Grupo de edad	casos	Casos mortales /%
Lactantes	19	1 (5,3)
Mayores de 65	116	4 (3,5)
Desconocido	30	1 (3,3)
Adultos	116	2 (1,7)
Niños	25	0 (0,0)
Adolescentes	4	0 (0,0)
Recién nacidos	2	0 (0,0)
Total	313	8 (13,8)

Anexo 5: Características de los fármacos que no describen vasculitis en ficha técnica

Sexo Edad	Fármaco sospechoso	Ram	Antecedentes	Medida
F/ 6	Cefuroxima	Grave	- Enfermedad venosa periférica - Hipertensión	Retirada fármaco
M/84	Cefuroxima	Grave	No	Retirada fármaco
M/ 80	Cefuroxima	Grave	- Diabetes mellitus tipo 2 - Divertículo - Enfermedad renal crónica - Estenosis espinal lumbar - Hernia de hiato - Hiperplasia benigna de próstata - Hipertensión - Hiperuricemia - Usuario tabaco	Desconocida
M/ 8	Cefuroxima	Grave	No	Retirada fármaco
F/ 53	Ibrutinib	Grave	- Leiomioma - Leucemia linfocítica crónica	Retirada fármaco
F/ D	Ibrutinib	Grave	- Leucemia linfocítica crónica	Desconocida
M/ 67	Ibrutinib	Grave	- Leucemia linfocítica crónica	Desconocida
M/ 64	Ibrutinib	Grave	No	No modifica dosis
M/ 84	Omeprazol	Grave	- Cardiomiopatía isquémica - Diabetes mellitus tipo 2 - Enfermedad oclusiva arterial periférica - Gastritis - Hipertensión - Insuficiencia pancreática - Lesión hepática inducida por fármacos	Retirada fármaco
M/ 44	Omeprazol	Grave	- Artritis reumatoide - Necrosis de una extremidad - Tromboangiitis obliterante - Usuario de tabaco	Retirada
M/ 26	Omeprazol	Grave	No	Desconocida
F/ 74	Omeprazol	Grave	- Diabetes mellitus tipo 2 - Hipertensión - Insuficiencia cardíaca - Osteoartritis	Desconocida
M/ 66	Omeprazol	Grave	- Diabetes - Hiperlipidemia	No modifica dosis
D/ 62	Tacrolimus	Grave	- Enfermedad quística congénita del riñón - Enfermedad renal terminal - Trasplante renal	Retirada fármaco
D/ 31	Tacrolimus	Grave	- Enfermedad renal terminal - Nefropatía por IgA - Trasplante renal - Hemodiálisis	Retirada fármaco
D/ 55	Tacrolimus	Grave	- Enfermedad renal terminal - Hemodiálisis - Hipertensión - Nefroesclerosis - Trasplante renal	Retirada fármaco
D/ 50	Tacrolimus	Grave	- Enfermedad renal terminal - Hemodiálisis - Trasplante renal	Retirada fármaco
D/ 37	Tacrolimus	Grave	- Enfermedad renal terminal - Hemodiálisis - Nefropatía diabética - Trasplante renal	Retirada fármaco

Sexo Edad	Fármaco sospechoso	Ram	Antecedentes	Medida
F/ 21	Vacuna neumococo + varicela	Grave	- Colitis ulcerosa	No aplicable
F/ 21	Vacuna neumococo + varicela	Grave	No	No aplicable
M/ 0,9	Vacuna neumococo	Grave	No	Retirada fármaco
F/ 0,33	Vacuna neumococo	Grave	No	Retirada fármaco
F/ 21	Vacuna neumococo + varicela	Grave	- Colitis ulcerosa - Enfermedad intestinal inflamatoria - Espondiloartropatía	No aplicable
F/ 12	Vacuna varicela	Grave	No	No aplicable
F/ 4	Vacuna varicela	Grave	No	No aplicable
D/ 27	Ciclosporina	Grave	- Enfermedad renal terminal - Hemodiálisis, - Trasplante renal - Enfermedad quística riñón - Enfermedad renal terminal - Hemodiálisis	Retirada fármaco
D/ 51	Ciclosporina	Grave	- Enfermedad renal terminal - Hemodiálisis - Nefropatía diabética - Trasplante renal - Enfermedad renal terminal - Hemodiálisis, trasplante renal - Nefropatía por IgA	Retirada fármaco
D/ 33	Ciclosporina	Grave	- Enfermedad quística del riñón - Enfermedad renal terminal - Hemodiálisis, Trasplante renal	Retirada fármaco
D/ 48	Ciclosporina	Grave	- Enfermedad renal terminal - Hemodiálisis - Trasplante renal	Retirada fármaco
D/ 59	Ciclosporina	Grave	- Enfermedad renal terminal - Hemodiálisis - Trasplante renal	Retirada fármaco
D/ 55	Ciclosporina	Grave	- Enfermedad renal terminal - Hemodiálisis - Nefroesclerosis - Trasplante renal	Retirada fármaco
D/ 64	Ciclosporina	Grave	- Enfermedad renal terminal - Hemodiálisis - Síndrome de Goodpasture - Trasplante renal - Enfermedad renal terminal - Hemodiálisis	Retirada fármaco
D/ 52	Ciclosporina	Grave	- Enfermedad quística del riñón - Enfermedad renal terminal - Hemodiálisis, trasplante renal	Retirada fármaco

* F = femenino, M = masculino, D= desconocido



Vasculitis por fármacos. Estudio de casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H).

Autora: Paloma Esclapés Luelmo
Tutora: María Sainz Gil

INTRODUCCIÓN

Las vasculitis son enfermedades del endotelio vascular potencialmente mortales. Entre sus causas se encuentran los fármacos. Algunos fármacos asociados con las vasculitis son los antibióticos, los anti-tiroideos o los agentes anti-TNF α . Conocer los fármacos que pueden causar vasculitis ayudará a su mejor identificación. La farmacovigilancia es fundamental para conocer los riesgos asociados al uso de medicamentos.

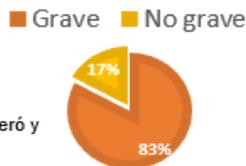
OBJETIVOS

Conocer los fármacos que más se notifican asociados a vasculitis registrados por el SEFV - H.

Otros objetivos son: conocer las características de los pacientes, el origen y gravedad de los casos, tipos de vasculitis más notificados, los periodos de latencia de las vasculitis e identificar nuevas señales.

RESULTADOS

- La mayoría de los casos procedían del ámbito intrahospitalario (30,2%)
- Los adultos y ancianos suponen el 74% de los casos de vasculitis y las mujeres el 50,8%.
- El 60% de los pacientes se recuperó y hubo 8 casos mortales.
- La mayor parte de los fármacos sospechosos se retiraron (58,48%).
- Los principales órganos afectados son la piel y el tejido subcutáneo y las vasculitis más notificadas fueron las vasculitis cutáneas (11,0%).
- La mayoría de las vasculitis debutaron entre la primera semana y el mes tras el inicio del tratamiento (10,1%).



CONCLUSIONES

- A pesar de que las vasculitis son una reacción adversa rara, son potencialmente mortales. Los principales fármacos asociados a vasculitis son de uso muy extendido, como los antibióticos, las vacunas o los inmunosupresores como los anti-TNF.
- Es necesario tener en cuenta esta posible reacción cuando se usen estos fármacos.
- Se identificaron 7 posibles señales, que deberán ser estudiadas en profundidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Schnryder B, Brockow K. Pathogenesis of drug allergy – current concepts and recent insights. *Clinical & Experimental Allergy* 2015;45:1376-83.
- Baigrie D, Goyal A, Crane JS. Leukocytoclastic Vasculitis [Internet]. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 2022 abr 8].
- Pulido-Pérez A, Avilés-Izquierdo JA, Suárez-Fernández R. Vasculitis cutáneas. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103:179-91.
- Radic M, Kaliterna DM, Radic J. Drug-induced vasculitis: a clinical and pathological review. *Neth J Med*. 2012;70:6.
- Sokumbi O, Wetter DA, Makol A, Warrington KJ. Vasculitis Associated With Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors. *Mayo Clin Proc* 2012;87:739-45.
- ¿Qué es el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano? [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [citado 2021 dic 8]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/que-es-el-sistema-espanol-de-farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/>

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo de los casos de sospecha de vasculitis notificados al SEFV-H y recogidos en la base de datos FEDRA durante el periodo entre 01/01/2016 hasta el 31/12/2020.

Tabla 3. Grupos farmacológicos (ATC) y principios activos notificados con más frecuencia asociados a vasculitis (SEFV-H, 2016-2020)

Grupos farmacológicos / fármacos	Número de Casos (n / %)	Ficha técnica
Antiinfecciosos	129 (32,3)	
Vacunas	72 (18,1)	
Vacuna meningococo B	34 (8,8)	SI
Vacuna antigripal	10 (2,5)	SI
Vacuna neumococo	5 (1,3)	NO
Vacuna varicela	5 (1,3)	NO
Antibacterianos	41(10,3)	
Amoxicilina + clavulánico	6 (1,5)	SI
Sulfametoxazol + trimetoprima	5 (1,3)	SI
Cefuroxima	4 (1,0)	NO
Antivirales	10 (2,5)	
Antineoplásicos e inmunomoduladores	110 (27,7)	
Inmunosupresores	60 (15,1)	
Etanercept	9 (2,3)	SI
Adalimumab	8 (2,0)	SI
Ciclosporina	8 (2,0)	NO
Tacrolimus	5 (1,3)	NO
Lenalidomida	4 (1,0)	SI
Ustekinumab	4 (1,0)	SI
Antineoplásicos	45 (11,3)	
Rituximab	6 (1,5)	SI
Nivolumab	5 (1,3)	SI
Ciclofosfamida	4 (1,0)	SI
Ibrutinib	4 (1,0)	NO
Sistema cardiovascular	44 (11,1)	
Diuréticos	11 (2,8)	
Furosemida	5 (1,3)	SI
Modificadores del sistema renina-angiotensina	10 (2,5)	
Modificadores de lípidos	9 (2,3)	
Sistema musculoesquelético	21 (5,3)	
Fármacos para enfermedades óseas	7 (1,8)	
Denosumab	6 (1,5)	SI
Antiinflamatorios y antirreumáticos	8 (2,0)	
Ibuprofeno	4 (1,0)	SI
Preparados contra la gota	5 (1,3)	
Metabolismo	20 (5,0)	
Medicamentos para la diabetes	9 (2,3)	
Medicamentos para la acidez	5 (1,3)	
Omeprazol	5 (1,3)	NO
Sangre	20 (5,0)	
Antitrombóticos	17(4,3)	
Acenocumarol	5 (1,3)	SI
Sistema nervioso	19 (4,8)	
Antiepilépticos	8 (2,0)	
Psicoanalépticos	4 (1,0)	
Sistema respiratorio	19(4,8)	
Medicamentos para las enfermedades obstructivas	19 (4,8)	
Omalizumab	8 (2,0)	SI
Montelukast	5 (1,3)	SI
Hormonas**	11 (2,8)	
Corticosteroides	10 (2,5)	
Prednisona	7 (1,8)	SI
Terapia tiroidea	1 (0,3)	
Sistema genito-urinario y hormonas sexuales	4 (1,0)	
Urológicos	4 (1,0)	
Dermatológicos	1 (0,3)	
Total	397(100)	