

D-penicilamina

GONZALO GÓMEZ GÓMEZ Y JOSÉ ANTONIO SOLÍS HERRUZO
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.



Roger Ballbarera

Puntos clave

- La D-penicilamina presenta efectos secundarios diversos y frecuentes, por lo que durante su tratamiento se deben establecer controles periódicos con el objetivo de disminuir las complicaciones.
- La artritis reumatoide, la enfermedad de Wilson, la cistinuria o la intoxicación por metales son indicaciones aceptadas en la práctica clínica para el tratamiento con D-penicilamina.
- En la actualidad no hay evidencia científica para recomendar tratamiento con D-penicilamina en la cirrosis biliar primaria o la colangitis esclerosante primaria.
- En los últimos años, han aparecido nuevos fármacos que se plantean como alternativa a la D-penicilamina para el tratamiento de la enfermedad de Wilson; no obstante, ésta continúa siendo, en el momento actual, el fármaco de primera línea para esta indicación.
- El tratamiento de la enfermedad de Wilson ha de mantenerse de por vida, ya sea con D-penicilamina o con otras alternativas.

La D-penicilamina es la forma dextro de un compuesto resultante de la hidrólisis de la penicilina. Su fórmula difiere del aminoácido cisteína por la presencia de 2 grupos CH₃ en el carbono β (β, β-dimetilcisteína) (fig. 1).

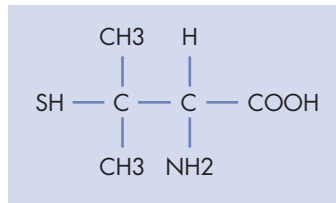


Figura 1. Estructura de la D-penicilamina.

En los años cincuenta, John Walshe inicia su empleo en el campo de la hepatología¹. Desde entonces han surgido muchas indicaciones para el uso de la D-penicilamina, algunas de las cuales no han alcanzado la evidencia requerida para permitir su uso generalizado. A medida que han pasado los años, se han ido reconociendo efectos secundarios frecuentes, por lo que su empleo ha disminuido en algunas circunstancias.

Farmacocinética

La absorción de D-penicilamina puede dificultarse en presencia de antiácidos o proteínas y metales de las comidas, por ello la toma del fármaco se debe realizar 1 h antes de las comidas o 2 h después de éstas. Su biodisponibilidad es del 40-70% y alcanza su pico plasmático entre los 60 y 180 min tras la ingesta. En la sangre, el 80% de la D-penicilamina circula unida a las proteínas, principalmente la albúmina. Se metaboliza en el hígado y se elimina rápidamente por la orina y por las heces. Su semivida de eliminación es de unas 2 h. En presencia de nefropatía, su empleo debe hacerse con precaución, ya que es nefrotóxica y tiende a acumularse, si bien parece dializable².

Propiedades e indicaciones

- La D-penicilamina tiene unas características de solubilidad, estructura química y tamaño que la convierten en un fármaco idóneo para el tratamiento de la intoxicación por metales y de la enfermedad de Wilson. Esto se debe, al menos en parte, a que al combinarse con los metales forma complejos que son menos tóxicos para el organismo. Se ha empleado en la quelación de cobre, plomo y, eventualmente, arsénico a dosis diarias de 500-1.500 mg/día. Aunque también se ha utilizado en la intoxicación por cadmio, mercurio u oro, su utilidad real en estos casos no queda clara³.

- La formación de puentes disulfuro le permite establecer complejos con la cistina que son 50 veces más solubles que ésta, de forma que puede prevenir la formación de cálculos en la cistinuria. Se emplea a dosis de 20-40 mg/kg/día hasta lograr que la excreción urinaria de cistina sea menor de 500 mg/día⁴.

- A la D-penicilamina se le atribuyen algunas propiedades inmunológicas que se basan en la alteración de receptores de la membrana de los linfocitos T, por interacción con su grupo tiol y generación de peróxidos⁵. Por estos efectos, y por su capacidad para disociar macroglobulinas, como el factor reumatoide, se ha indicado en la artritis reumatoide, aunque su empleo se ha visto limitado por sus efectos secundarios⁶. En un metaanálisis que incluyó a 425 pacientes para recibir

aleatorizadamente D-penicilamina o placebo, se concluyó que la eficacia de la D-penicilamina era similar a la de otros fármacos a corto plazo, pero con mayor toxicidad⁷. Las dosis empleadas comienzan con 125-250 mg/día. Dosis superiores a los 500 mg/día no aportan beneficio adicional⁷.

- Su empleo en la esclerosis sistémica se basa en su capacidad para bloquear los grupos aldehídos implicados en la formación de las uniones cruzadas en el colágeno maduro⁸, en la desestabilización del colágeno insoluble y en sus propiedades inmunológicas. Aunque no todos la aceptan⁹, se ha observado que la D-penicilamina reduce el espesor de la piel, disminuye el número de crisis renales y aumenta la supervivencia de los pacientes¹⁰. La comparación de dosis bajas (125 mg/día) frente a dosis elevadas demostró que estas últimas sólo producen más efectos secundarios¹¹.

- En la actualidad, se ha planteado su capacidad protectora frente a la retinopatía del recién nacido prematuro¹² y como tratamiento anticanceroso, aunque la mayoría de los estudios disponibles se han realizado con el tetratiomolibdato^{13,14}. Otras indicaciones, no recomendadas por falta de evidencia científica que lo soporte, son la colangitis esclerosante primaria, de la que hay un metaanálisis que concluye que sólo puede recomendarse en el marco de ensayos clínicos¹⁵, o la cirrosis biliar primaria, de la que otro metaanálisis tampoco mostró efectos terapéuticos claros¹⁶.

Enfermedad de Wilson

Tratamiento

En pacientes asintomáticos, el tratamiento puede comenzar con sales de cinc o con la D-penicilamina. En pacientes sintomáticos, el tratamiento debe comenzar por la D-penicilamina. La trientina está reservada, en España, para casos de intolerancia o efectos secundarios de la D-penicilamina, y se solicita de forma individualizada como indicación aprobada en el extranjero. Tras estabilizar la enfermedad, la D-penicilamina se puede cambiar por sales de cinc, dada su menor tasa de efectos secundarios, aunque se ha indicado que la monoterapia de mantenimiento con sales de cinc puede permitir que se siga acumulando cobre en el hígado. En casos de fallo hepático, se han demostrado los beneficios de la D-penicilamina¹⁷. Hay tratamientos en estudio, como el tetratiomolibdato para la enfermedad neurológica, o la combinación de trientina y sales de cinc en la enfermedad hepática¹⁸. Independientemente del fármaco utilizado, no se debe suspender el tratamiento, puesto que la enfermedad puede agudizarse.

D-penicilamina en el tratamiento de la enfermedad de Wilson

La dosis habitual en los pacientes con enfermedad hepática es de 250-500 mg/día, y se aumenta a 250 mg cada 4-7 días, hasta alcanzar un máximo de 1-1,5 g/día en adultos y 20-25 mg/kg/día en niños. Obtenida la mejoría, las dosis de D-penicilamina se pueden reducir a 750-1.000 mg/día. Es necesario suplementar el tratamiento con 25-50 mg/día de piridoxina. El tratamiento de los niños con enfermedad de Wilson menores de 3 años no se ha establecido, y por debajo de los 6 años la experiencia es muy limitada.

Se recomiendan controles periódicos, con mayor frecuencia durante los primeros meses, mantenidos mientras dure el tratamiento, con análisis de sangre y orina¹⁸. Para realizar el seguimiento del tratamiento resulta útil la eliminación urinaria de cobre en 24 h y la estimación del cobre libre.

Durante el embarazo, la supresión del tratamiento conlleva riesgos por la posibilidad de agudización de la enfermedad. Tanto la D-penicilamina como la trientina parecen fármacos seguros¹⁹, si bien hay autores que recomiendan no utilizar la D-penicilamina en este período¹⁸. Las sales de cinc constituyen una alternativa. Si se mantiene la D-penicilamina es aconsejable reducir las dosis al 25-50%, especialmente en el tercer trimestre, para mejorar la cicatrización en caso de precisar cesárea²⁰. En la lactancia no se han demostrado problemas en los lactantes, aunque sí disminución del contenido de cobre y cinc en la leche materna.

El tratamiento con D-penicilamina no revierte la fibrosis, si bien disminuye la cantidad de cobre hepático, la esteatosis, los infiltrados celulares o las anormalidades mitocondriales²¹. Mejora algunas complicaciones como la ascitis o la ictericia, y no hay progresión si se realiza el tratamiento de modo correcto. Psiquiátricamente revierte, a menudo, el deterioro escolar, la pérdida de memoria y la incapacidad de concentración. Desde el punto de vista neurológico, produce mejoría clínica; sin embargo, puede empeorar al comienzo del tratamiento hasta en un 50% de los pacientes²².

Efectos secundarios

Inicialmente, ante la aparición de un efecto secundario se intentaba reintroducir el fármaco, mientras que, actualmente, la actitud tiende a ser su retirada, ya que se dispone de medicación alternativa a la D-penicilamina para la mayoría de sus indicaciones.

Se estima que el 50% de los pacientes tendrá un efecto adverso durante los 6 primeros meses de tratamiento con una dosis de 600 mg/día, y el 25-33% lo dejará⁵. Hay una serie que recoge los efectos secundarios surgidos durante 3 años en un total de 259 pacientes. La frecuencia de estos efectos adversos fue: erupción cutánea (44%), disgeusia (20%), gastrointestinales (18%), estomatitis (10%), proteinuria (7%), trombocitopenia (2,5%), poliartalgias (2,5%), leucopenia (2%), sofocos (2,5%), malestar faríngeo (2%), ganancia de peso (1%) y otros (9%)²³.

Los efectos secundarios descritos se pueden clasificar en tempranos y tardíos:

1. Tempranos. Presentan una base de hipersensibilidad, y ocurren en las primeras 1-3 semanas en un 20-30% de los pacientes tratados. Los efectos son fiebre, eritema macular o papular o urticariforme, linfadenopatías, trombopenia, leucopenia o la combinación de ambas, siendo estos 2 últimos más graves, pero también menos frecuentes, aunque con mayor frecuencia de recidiva. Habitualmente permiten reintroducir el tratamiento si se comienza por dosis más bajas.

2. Tardíos

- Nefrotoxicidad. Fundamentalmente proteinuria y síndrome nefrótico. Con proteinuria mayor de 1 g/día debe reducirse la dosis y retirarse la D-penicilamina si se mantiene proteinu-

ria significativa. Lo habitual es que revierta tras retirar el fármaco. El síndrome nefrótico ocurre en menos del 1%, expresión, habitualmente, de una glomerulonefritis membranosa. Hay casos descritos de glomerulonefritis agresivas con formación de semilunas²⁴. En algunas ocasiones se acompaña de hemoptisis (menos del 0,5%), lo que ha llevado a algunos autores a calificarlo de síndrome de Goodpasture.

- Gastrointestinales, incluidos náuseas, vómitos, dispepsia, anorexia, saciedad temprana o diarrea. No suelen precisar la retirada del fármaco.

- Lupus eritematoso sistémico. Habitualmente precedido de proteinuria y hematuria y acompañada de artralgias. Se debe disminuir la dosis hasta 0,5 g/día y, si no se controla el efecto, suspender el fármaco.

- Hematológicos. Puede observarse trombocitopenia, trombocitosis, policitemia, anemia hemolítica o sideroblástica, y agranulocitosis.

- Reacciones cutáneas. Los mecanismos de acción que las generan se dividen en 4 apartados²⁵: a) autoinmunes, son el pénfigo, el penfigoide, el lupus eritematoso o la dermatomiositis; b) por hipersensibilidad, descritas en el apartado de las tempranas; c) por alteración en el colágeno o la elastina, son la elastosis perforante serpiginosa, el exceso de arrugas o la dermatopatía por D-penicilamina, y d) de origen no definido, mezcla de distintos mecanismos de acción, son el liquen plano, la estomatitis aftoide, la dermatitis psoriasiforme, la alopecia, la hipetricosis, los cambios en la uñas o la sequedad cutánea. Sólo precisan tratamiento en el 10% de los casos⁵.

- Pérdida del gusto. Lo habitual es que revierta en 4-12 semanas.

- Además, hay una serie de efectos adversos descritos menos frecuentemente que en algunos casos no se ha podido confirmar su relación con la D-penicilamina, que son: polimiositis, dermatomiositis, tiroiditis autoinmune, retinitis, déficit de inmunoglobulina A, bronquiolitis obliterante, cistitis, hepatotoxicidad, siderosis hepática, vasculitis necrosante, síndrome de Sjögren, miastemia grave, ganancia de peso, ginecomastia, cataratas, neuritis óptica, cefalea, fotofobia, diplopía, visión borrosa, púrpura trombótica trombocitopénica, dolor articular o sofocos.

Finalmente, cabe destacar que la D-penicilamina puede interaccionar con sales de oro, fenilbutazona o antipalúdicos, presentar reacciones alérgicas cruzadas con la penicilina o, en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, disminuir el efecto de la digoxina o potenciar el de la isoniazida.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Metaanálisis

■ Epidemiología

1. Walshe J. The discovery of the therapeutic use of D-penicillamine. *J Rheumatol.* 1981;8 Suppl 7:3-8.
2. Matthey F, Perret RN, Greenwood N, Baker LR. The use of D-penicillamine in patients with rheumatoid arthritis undergoing hemodialysis. *Clin Nephrol.* 1986;25:268-71.

3. Lyle H. Penicillamine in metal poisoning. *J Rheumatol.* 1981;Supp 7:96-9.
4. Joly D, Rieu P, Mejean A, Gagnadoux MF, Daudon M, Jungers P. Treatment of cystinuria. *Pediatr Nephrol.* 1999;13:945-50.
5. Bialy-Goan A, Brenner S. Penicillamine induced bullous dermatoses. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35:732-43.
6. Pisetsky DS, St Clair EW. Progress in the treatment of Rheumatoid Arthritis. *JAMA.* 2001;22:2787-90.
7. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Penicillamine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;2:CD001460.
8. Sapadin AN, Fleischmajer R. Treatment of scleroderma. *Arch Dermatol.* 2002;138:99-105.
9. Furts DE, Clements PJ. D-penicillamine is not an effective treatment in systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol.* 2001;30:189-91.
10. Medsger TA Jr, Lucas M, Kathryn W, Baker C. D-penicillamine in systemic sclerosis? Yes! *Scand J Rheumatol.* 2001;30:192-4.
11. Clements PJ, Furst DE, Wong WK, Mayes M, White B, Wigley F, et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1194-203.
12. Phelps DL, Lakatos L, Watts JL. D-Penicillamine for preventing retinopathy of prematurity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001073.
13. Brewer GJ. Anticopper therapy against cancer and diseases of inflammation and fibrosis. *Drugs Discovery today.* 2005;10:1103-9.
14. Goodman VL, Brewer GJ, Merajver SD. Copper deficiency as an anti-cancer strategy. *Endocrine-related Cancer.* 2004;11:255-63.
15. ● Klingenberg SL, Chen W. D-penicillamine for primary sclerosing cholangitis. *Cochrane database Syst Rev.* 2006;25:CD004182.
16. ● Gong Y, Frederiksen SL, Gluud C. D-penicillamine for primary biliary cirrhosis. *Cochrane database Syst Rev.* 2004;18:CD004789.
17. Durand F, Bernuau J, Giostra E, Mentha G, Shouval D, Degott C, et al. Wilson's disease with severe hepatic insufficiency: beneficial effects of early administration of D-penicillamine. *Gut.* 2001;48:849-52.
18. ● Brewer GJ, Askari FK. Wilson's disease: clinical management and therapy. *J Hepatol.* 2005;42:S13-21.
19. Sternlieb I. Wilson's disease and pregnancy. *Hepatology.* 2000;31:531-2.
20. ●● Roberts EA, Schilsky ML. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology.* 2003;37:1475-92.
21. Sternlieb I, Feldman G. Effects of anticopper therapy on hepatolenticular mitochondria in patients with Wilson's disease. *Gastroenterology.* 1976;71:457-61.
22. Brewer GJ, Terry CA, Aisen AM, Hill GM. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch Neurol.* 1987;44:490-3.
23. Stein HB, Patterson AC, Offer RC, Atkins CJ, Tufel A, Robinson HS. Adverse effects of D-Penicillamine in Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med.* 1980;92:24-9.
24. Karpinski J, Jothy S, Radoux V, Levy M, Baran D. D-penicillamine-induced crescentic glomerulonephritis and antitymoperoxidase antibodies in a patient with scleroderma. *Am J Nephrol.* 1997;17:528-32.
25. Levy RS, Fisher MF, Alter JN. Penicillamine: review and cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 1983;8:548-58.

Bibliografía recomendada

Roberts EA, Schilsky ML. A practice guideline on Wilson disease. Hepatology. 2003;37:1475-92.

Guía en la que se trata la enfermedad de Wilson desde el punto de vista de la clínica, el diagnóstico y el tratamiento. En el apartado del tratamiento hace referencia a los distintos fármacos y situaciones que se pueden plantear. Establece recomendaciones concretas que resumen cada apartado.

Brewer GJ, Askari FK. Wilson's disease: clinical management and therapy. J Hepatol. 2005;42:S13-21.

Introduce las nuevas perspectivas de tratamiento de la enfermedad de Wilson que han aparecido en los últimos años y se exponen los resultados del uso del tetratiomolibdato o la trientina. Incluye algoritmos para las distintas situaciones que pueden surgir en el tratamiento adaptados a las nuevas indicaciones surgidas en el extranjero.

Stein HB, Patterson AC, Offer RC, Atkins CJ, Tufel A, Robinson HS. Adverse effects of D-Penicillamine in Rheumatoid Arthritis. Ann Intern Med. 1980;92:24-9.

Serie de 259 pacientes en la que se recogen los efectos secundarios, de modo prospectivo, durante 3 años. Las dosis empleadas son más bajas que en la enfermedad de Wilson, y la mayoría de los pacientes incluidos han recibido tratamiento previo con sales de oro, si bien exponen porcentajes de efectos secundarios.

Levy RS, Fisher MF, Alter JN. Penicillamine: review and cutaneous manifestations. J Am Acad Dermatol. 1983;8:548-58.

Recoge las manifestaciones cutáneas que pueden surgir tras el tratamiento con D-penicilamina, y se dividen en 4 grupos en función del origen de éstas. Incluye datos acerca de su pronóstico o su tratamiento a partir de la experiencia previa.

Bialy-Goan A, Brenner S. Penicillamine induced bullous dermatoses. J Am Acad Dermatol. 1996;35:732-43.

Se explican las enfermedades bullosas que pueden complicar el tratamiento con D-penicilamina. Además, se exponen los resultados presentados por otros autores en cuanto a frecuencia de efectos secundarios y los mecanismos de acción de la D-penicilamina y la fisiopatología que da lugar a éstos.

