



bg

Enfermedades autoinmunitarias de origen farmacológico

En los últimos años se han comercializado numerosos fármacos que actúan sobre el sistema inmunitario. Los inmunosupresores e inmunomoduladores, así como los anticuerpos monoclonales que alteran la inmunidad, pueden producir enfermedades autoinmunitarias.¹ Por otro lado, antes de la aparición de los fármacos biotecnológicos ya se conocían enfermedades inmunitarias causadas por fármacos. En este número comentamos ejemplos que ilustran algunas hipótesis de mecanismos.

Inmunidad y enfermedades autoinmunitarias

El funcionamiento del sistema inmunitario es complejo y mal conocido. Se basa en una respuesta innata rápida e inespecífica, un sistema adaptativo que responde específicamente a un antígeno y que implica la noción de memoria, y la contribución de factores como las citocinas (interleucinas y factores de necrosis tumoral).

Las enfermedades autoinmunitarias se deben a una disfunción del sistema inmunitario, el cual reacciona contra los constituyentes fisiológicos del propio organismo y causa lesiones hísticas o celulares. Las consecuencias clínicas dependen de los tejidos o células afectados.

La autoinmunidad contribuye a la etiopatogenia de numerosas enfermedades graves y frecuentes. Se ha reconocido su papel, por ejemplo, en la artritis reumatoide, la espondilitis y otras

enfermedades reumáticas, las enfermedades inflamatorias intestinales, la diabetes de tipo 1, el asma bronquial, la esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes, la psoriasis, la anemia hemolítica autoinmunitaria, lupus, vasculitis y otras enfermedades del colágeno, y muchas otras patologías. Se ha sugerido su papel en enfermedades mentales y neurodegenerativas. Es posible que sea causa o contribuya a otras patologías y síntomas de diagnóstico impreciso. Aparte de los factores genéticos (por ej., el grupo HLA), se ha identificado incremento de su riesgo en relación con factores infecciosos (por ej., *C jejuni* y síndrome de Guillain-Barré²) y farmacológicos.

El hecho de que se hayan ido reconociendo mecanismos autoinmunes en enfermedades de incidencia y prevalencia crecientes hace pensar que estas patologías puedan tener relación con la exposición a fármacos, conservantes y otros aditivos alimentarios, y otros productos.

Autoinmunidad inducida por fármacos

Los fármacos pueden producir enfermedades autoinmunitarias por varios **mecanismos**, a menudo mal conocidos, que implican la activación y participación de **linfocitos T, autoanticuerpos y citocinas**. Algunos fármacos son utilizados por su acción directa sobre el sistema inmunitario. Otros modifican los constituyentes del organismo, los cuales son entonces identifi-

cados como extraños por el sistema inmunitario. Cuando el fármaco tiene una estructura similar a la de un constituyente orgánico, la reacción inmunitaria dirigida contra el medicamento expone también a una destrucción de este constituyente o a su disfunción.

Con frecuencia es difícil establecer una relación causal entre la toma de un fármaco y la aparición o el agravamiento de una enfermedad autoinmunitaria. Muchos fármacos dan lugar a la formación de autoanticuerpos, pero esto raramente se traduce en enfermedad. Así por ejemplo, casi uno de cada cinco pacientes que toman isoniacida desarrolla anticuerpos antinucleares, pero raramente presenta lupus sintomático. Por tanto, la presencia de autoanticuerpos no siempre se correlaciona con la aparición de signos o síntomas clínicos. A la inversa, un paciente puede presentar rasgos de autoinmunidad sin que se detecten autoanticuerpos.³ **El período de aparición de la enfermedad autoinmunitaria varía de algunas semanas a varios años tras el inicio del tratamiento,** y esto dificulta la valoración causal. La retirada del fármaco implicado se suele seguir de una recuperación, que a veces requiere un largo período. Ocasionalmente, una vez desencadenada la autoinmunidad, ésta sigue evolucionando aunque se retire el fármaco.

Dado que a menudo los síntomas suelen mejorar tras suspender el fármaco causante, el diagnóstico precoz es crucial para el pronóstico. No hay criterios estandarizados para el diagnóstico de autoinmunidad inducida por fármacos. Es evidente que debe haber una relación temporal entre la administración del fármaco y el inicio de los síntomas, pero no se han podido establecer otros criterios, como por ejemplo, la existencia de una relación entre la dosis y la duración de la exposición a cada fármaco, y el riesgo de la enfermedad. Además, puede ser imposible distinguir una autoinmunidad inducida por fármacos del desenmascaramiento o la reactivación de una enfermedad autoinmune.⁴

Lupus eritematoso sistémico por fármacos

En 1945 se describieron por primera vez síntomas de **lupus eritematoso sistémico (LES)** en pacientes tratados con **sulfadiazina**. En 1953 se notificó un caso de síndrome similar al lupus atribuido a **hidralacina**. Desde entonces, más de 100 fármacos de más de diez grupos farmacológicos han sido implicados en patologías autoinmunitarias.⁴

Aunque el LES es una de las enfermedades autoinmunitarias más frecuentes, su incidencia

es de 10 casos por 100.000 y año en hombres, y unas siete veces más alta en mujeres.⁵ Se ha sugerido que un 10% de los casos pueden ser debidos a fármacos. A diferencia del LES idiopático, el LES inducido por fármacos es tan frecuente en hombres como en mujeres.⁶

Se considera que la **procainamida** y la **hidralacina** se asocian a un riesgo elevado de lupus, la **quinina** a un riesgo moderado, y otros fármacos como metildopa, captopril, acebutolol, clorpromacina, isoniacida, minociclina, propiltiouracilo, carbamacepina, d-penicilamina y sulfasalacina, a un riesgo relativamente bajo.⁷ Más recientemente, se han descrito casos de lupus inducido por **bloqueadores del TNF alfa** (adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab) y por **bloqueadores de otras citocinas** (interferones, anakinra, tocilizumab, ustekinumab, secukinumab).⁸

Fármacos biológicos

Dado que son moléculas de gran tamaño, los fármacos biológicos son intrínsecamente inmunogénicos y pueden inducir la formación de anticuerpos dirigidos contra ellos (por ej., anticuerpos antiinsulina, antiinfliximab, etc.). Estos anticuerpos pueden dar lugar a reacciones adversas y también pueden determinar una menor eficacia del fármaco. En el Cuadro 1 se resume una posible clasificación de sus efectos adversos sobre el sistema inmunitario.⁹

Los **anti-TNF alfa**, como **infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab y certolizumab**, son utilizados sobre todo en la artritis reumatoide y la psoriasis (véase la tabla 1). Se ha descrito lupus en alrededor de dos de cada 1.000 pacientes tratados. También se han relacionado con hepatitis autoinmunitaria y agravamiento de enfermedades neurológicas desmielinizantes (esclerosis múltiple, neuropatía óptica). Se han notificado casos de psoriasis grave tras semanas o años de haber iniciado tratamiento con un anti-TNF alfa en pacientes tratados por otras enfermedades diferentes de la psoriasis, que a menudo se resolvieron con la retirada del fármaco.¹⁰

El **interferón alfa**, utilizado sobre todo como antivírico, puede producir alteraciones tiroideas (hipotiroidismo o hipertiroidismo). Con frecuencia las anomalías son sólo biológicas, con presencia de anticuerpos antitiroideos (sobre todo antitiroperoxidasa). Mucho más raramente, los trastornos tiroideos aparecen algunos meses o años después del inicio del tratamiento. Habitualmente se resuelven al suspender el fármaco. Se ha descrito lupus con interferón alfa; los síntomas aparecen progresivamente como mínimo tres me-

Cuadro 1. Se ha propuesto una clasificación de los efectos adversos de los fármacos biológicos relacionados con la inmunidad (Modificado de Aubin et al).⁹

- 1) Efectos inducidos por niveles elevados de citocinas. El más conocido es el síndrome de liberación de citocinas con interferón (con fiebre, astenia, dolor articular y muscular, cefalea y síntomas intestinales). También se pueden manifestar como erupción cutánea (síndrome de Sweet, dermatosis neutrofílica por factores estimulantes de colonias de granulocitos). El término **tormenta de citocinas** describe una afectación inflamatoria multiorgánica causada por concentraciones altas de citocinas como IL-1b, TNF alfa, IFN alfa, beta o gamma, IL-6 i IL-8, y la activación del complemento.
- 2) Inmunosupresión. Los fármacos biológicos inducen un déficit inmunitario que puede ser beneficioso para la enfermedad pero perjudicial para el paciente. Por ejemplo, los anti-TNF favorecen infecciones, por ej., neumonía, herpes zóster, tuberculosis, listeriosis y otras infecciones oportunistas. Natalizumab, efilizumab y rituximab han sido causa de leucoencefalopatía multifocal progresiva, que es causada por la reactivación del poliovirus JC.
- 3) Reacciones de hipersensibilidad ligadas a su poder inmunogénico. Las anafilácticas pueden ser inmediatas (por ej., reacciones durante la infusión) o retardadas (que aparecen unas 6 h después de la administración). Las inmediatas más frecuentes son reacciones en el punto de inyección. También pueden producir enfermedad del suero y vasculitis.
- 4) Debidas a autoinmunidad. Se han descrito síndrome lúpico, esclerosis sistémica, tiroiditis, hepatitis, nefritis, síndrome de Guillain-Barré y alopecia con fármacos anti-TNF alfa, e incluso patologías “paradójicas” que responderían a estos mismos fármacos, como psoriasis, vasculitis, colitis y dermatitis atópica.
- 5) Reacciones adversas inesperadas (de tipo B), como por ej., efectos neuropsiquiátricos del interferón (depresión) o agravamiento de insuficiencia cardíaca por fármacos anti-TNF alfa.

ses después de iniciar el tratamiento y se suelen resolver cuando se detiene. Se han descrito algunas formas progresivas graves. También se han notificado anemia hemolítica, psoriasis, artritis reumatoide, nefritis intersticial, diabetes de tipo 1 y páncreo, entre otros. El **interferón beta**, utilizado en la esclerosis múltiple, puede producir microangiopatía trombótica autoinmunitaria que puede ser grave, o incluso mortal. Se han descrito casos 3 a 10 años después de iniciar el tratamiento. También se han descrito lupus (reversible al retirar el fármaco) y miastenia.

El **ustekinumab** es un bloqueador de interleucinas (IL12 y IL23) utilizado en la psoriasis, la artritis psoriásica y la enfermedad de Crohn. Paradójicamente, puede producir exacerbaciones de la psoriasis y psoriasis pustulosa.¹¹ El **secukinumab**, que actúa sobre la IL17, se ha relacionado con exacerbaciones de la enfermedad de Crohn. El **tocilizumab**, que actúa sobre el receptor de la IL6 y es utilizado en la artritis reumatoide, se ha asociado a algún caso de encefalitis y de encefalopatía autoinmunitaria.¹²

El **daclizumab** modula la señalización de la IL-2, que es importante para la activación de los linfocitos. En ensayos clínicos, la incidencia acumulada de trastornos autoinmunes ha sido de 1,4%, y un 0,4% fueron graves. Se han descrito **hepatitis y tiroiditis autoinmunitaria, reacciones cutáneas graves, linfadenopatía, enfermedad de Graves, y colitis no infecciosa, entre otras.**¹³

El **alemtuzumab** se fija a la proteína CD52, situada sobre todo en la superficie de los linfocitos B y T, y causa su lisis. En los ensayos clínicos en

esclerosis múltiple, se han descrito trastornos autoinmunitarios, algunos graves o mortales, que han aparecido hasta siete años después de la primera dosis del fármaco, o incluso años después de su suspensión. Se trata sobre todo de **trastornos tiroideos** (en un 34% de los pacientes), citopenia (sobre todo **trombocitopenia**) y nefropatía con presencia de anticuerpos dirigidos contra la membrana basal glomerular (**nefropatía glomerular**). También se ha descrito síndrome de Guillain-Barré. Estos riesgos obligan a un seguimiento estrecho de los pacientes tratados.¹⁴

Los inmunosupresores como el **abatacept**, utilizado sobre todo en la artritis reumatoide, bloquean la activación de los linfocitos T. Se han descrito trastornos autoinmunitarios, como psoriasis¹⁵ y esclerosis múltiple,¹⁶ algunos de ellos obligaron a retirar el tratamiento.

Por otro lado, distintos **anticuerpos monoclonales** utilizados como antitumorales pueden causar enfermedades autoinmunitarias. Los anticuerpos monoclonales inmunoestimulantes actúan sobre varias dianas que intervienen en la regulación de la actividad de los linfocitos T. El **nivolumab** y el **pembrolizumab** actúan sobre el receptor PCD-1 (muerte celular programada 1) y el **ipilimumab** sobre la proteína CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Antigen 4*). Se han registrado reacciones adversas relacionadas con la inmunidad hasta en un 85% de los pacientes tratados con ipilimumab, y hasta en un 70% de los tratados con nivolumab o pembrolizumab.¹⁷ Pueden causar numerosos trastornos inmunitarios, como colitis, trastornos tiroideos e hipofisitis, hepatitis, neumonía, nefritis intersticial, pan-

Tabla 1. Algunos productos biológicos utilizados para el tratamiento de la artritis reumatoide y otras enfermedades reumáticas, así como en la esclerosis múltiple, que han sido implicados en trastornos autoinmunes.

Diana	Fármaco (nombre comercial)	Indicaciones
Citocinas		
TNF alfa	Etanercept (Benepali [®] , Enbrel [®]) Infliximab (Flixabi [®] , Inflectra [®] , Remicade [®] , Remsima [®]) Adalimumab (Humira [®])	AR, AIJ, psoriasis, artritis psoriásica, EA. AR, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, EA, psoriasis, artritis psoriásica. AR, EA, AIJ, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, HS, uveítis.
	Golimumab (Simponi [®]) Certolizumab pegol (Cimzia [®])	AR, EA, artritis psoriásica, AIJ, colitis ulcerosa. AR, EA, artritis psoriásica.
Receptor IL-1	Anakinra (Kineret [®])	AR, CAPS.
Receptor IL-6	Tocilizumab (Roactemra [®])	AR, AIJ.
IL-12/IL-23	Ustekinumab (Stelara [®])	Psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn.
IL-17	Secukinumab (Cosentyx [®])	Psoriasis, artritis psoriásica, EA.
IL-2 (CD25)	Daclizumab (Zinbryta [®])*	Esclerosis múltiple.
Linfocitos T		
CD28	Abatacept (Orencia [®])	AR, AIJ.
Linfocitos T i B		
CD52	Alemtuzumab (Lemtrada [®])	Esclerosis múltiple.
Linfocitos B		
CD20	Rituximab (MabThera [®] , Truxima [®])	AR, linfoma no Hodgkin, LLC, granulomatosis con poliangeítis.
	Ocrelizumab*	Esclerosis múltiple.*
	Ofatumumab (Arzerra [®])	LLC.
BAFF	Belimumab (Benlysta [®])	LES.

AIJ=artritis idiopática juvenil; AR=artritis reumatoide; BAFF=B-cell activating factor (o BLyS=B lymphocyte stimulator) (proteína estimuladora de linfocitos B humanos); CAPS= síndromes periódicos asociados a criopirina; EA=espondilitis anquilosante; HS=hidradenitis supurativa; LES=lupus eritematoso sistémico; LLC=leucemia linfocítica crónica.

* No comercializado.

creatitis, trastornos cutáneos (vitíligo) y oculares (uveítis) y poliartritis, entre otros.¹⁸ La incidencia de efectos adversos graves es más alta con ipilimumab (10-40%) que con nivolumab o pembrolizumab (<5%). Se han descrito también algunos casos de polineuropatía desmielinizante con pembrolizumab y con ipilimumab.¹⁹ Recientemente, se han notificado casos de rechazo de trasplante cardíaco, renal o corneal en pacientes con cáncer tratados con nivolumab o con pembrolizumab.²⁰

Vacunas: autoinmunidad rara pero real

Las vacunas, al igual que los fármacos, pueden ser más o menos necesarias, de efectividad más o menos demostrada, pueden causar efectos adversos de incidencia y gravedad variables, y tienen precios muy diferentes. Las recientes campañas de vacunación con vacunas nuevas, no casualmente de precio elevado (gripe H1N1, papiloma), han sido objeto de polémica. La necesidad de la vacunación universal de personas sanas depende de la incidencia y gravedad de la enfermedad que se pretende prevenir; siempre debe implicar unas garantías de seguridad

superiores a las exigibles a los fármacos que se prescriben a personas enfermas.

Las vacunas pueden ser causa raramente de trastornos autoinmunes. Pueden producirlos por estimulación inespecífica del sistema inmunitario en personas predispuestas, y también puede ser que un constituyente de la vacuna y un constituyente fisiológico del organismo sean de estructura análoga, y esto “confunda” al sistema inmunitario. En este último caso, los anticuerpos inducidos por la vacunación se dirigirían contra constituyentes orgánicos. Aunque el inicio a veces insidioso de las enfermedades autoinmunitarias y el elevado número de personas vacunadas hacen probables las coincidencias, incluso con acontecimientos raros, conviene recordar que las agencias reguladoras consideran “rara” una incidencia de entre 1/10.000 a 1/1.000, cifra que implicaría un número considerable de casos si la vacunación es universal.

La **vacuna contra la gripe H1N1** con adyuvante pandémico AS03 (Pandemrix[®]) fue causa de unas decenas de casos de **narcolepsia** (posiblemente una enfermedad autoinmunitaria) en niños y adolescentes portadores de HLA DQB1*0602. Es preciso recordar que la gripe estacio-

nal no es una enfermedad grave y que la eficacia de esta vacuna no ha sido demostrada,²¹ hecho que subraya la necesidad de evaluar las vacunas y campañas de vacunación con rigor e independencia de la industria fabricante.

En varios estudios, la **vacuna del sarampión, rubeola y parotiditis** se ha asociado a un riesgo de **trombopenia autoinmunitaria** de alrededor de un caso por cada 22.000 a 25.000 niños vacunados. Aparece en las 6 semanas siguientes a la primera dosis. En los niños que presentaron trombopenia tras la primera dosis, se ha descrito un aumento de la incidencia de trombopenia tras la segunda dosis. El sarampión y la rubeola también pueden producir trombopenia.

Otros fármacos

La **leflunomida**, autorizada en la artritis reumatoide y la artritis psoriásica, puede producir enfermedades autoinmunitarias, como lupus eritematoso cutáneo (LEC), LES, psoriasis pustulosa y agravamiento de psoriasis.

Entre los citotóxicos, el **mitotano** puede causar hepatitis autoinmunitaria y la **fludarabina** varias enfermedades autoinmunitarias a veces mortales, como anemia hemolítica.

La **minociclina** puede producir trastornos autoinmunitarios, como lupus (unos 5 casos por 10.000 pacientes tratados) y hepatitis, con mayor frecuencia que la doxiciclina.²² En un estudio retrospectivo de 27 niños que tenían una enfermedad autoinmunitaria atribuida a minociclina, los síntomas desaparecieron en los 12 meses siguientes a la retirada del fármaco en 20 niños. Los otros siete no habían mejorado entre 13 y 48 meses después de la retirada del fármaco. No se observó relación entre la duración, la dosis acumulada y los signos clínicos. También se ha descrito algún caso de tiroiditis.

La **terbinafina**, un antifúngico, puede causar lupus, agravamiento de psoriasis y pénfigo, sobre todo en pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmunitaria.

En el tratamiento de la infección por VIH, los **antirretrovirales** inducen un síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria en las 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento. Se acompaña a menudo de la aparición o la exacerbación de enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias como sarcoidosis o tiroiditis.

Los **antitiroideos**, sobre todo el **propiltiouracilo**, pueden causar vasculitis con presencia de anticuerpos dirigidos contra el citoplasma de los

neutrófilos (ANCA). Se manifiestan en general como una poliartritis con fiebre y púrpura, y a veces una alteración renal o pulmonar mortal. El riesgo aumenta con la duración del tratamiento. También se han notificado episodios de hipoglucemia relacionados con la presencia de anticuerpos antiinsulina, lupus y enfermedad del suero.

Se han descrito casos de miopatía necrosante atribuidos a **estatinas**, a veces después de retirar el fármaco. Se manifiestan por dolor y debilidad muscular persistentes. Estos casos parecen relacionados con la presencia de autoanticuerpos contra la enzima HMG-CoA reductasa, diana de las estatinas. También se ha descrito algún caso de lupus. **Ezetimiba**, un inhibidor de la absorción intestinal de colesterol sin eficacia clínica, puede producir hepatitis; algunos casos han sido atribuidos a un mecanismo autoinmunitario.

Las **gliptinas** tienen un efecto inmunosupresor. Inhiben la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4), similar a la proteína CD26 que modula la función de los linfocitos. Se han descrito casos de pénfigo, después de 10 días a 24 meses de iniciar el tratamiento. Suelen resolverse en el mes siguiente a la retirada del fármaco.²³

En pacientes con hipotiroidismo causado por **amiodarona** se han detectado anticuerpos antitiroideos, que podrían contribuir a los trastornos tiroideos notificados con este fármaco, que contiene yodo. También se ha descrito lupus, que mejoró tras suspender el fármaco.

Aunque raramente, los **inhibidores de la bomba de protones** pueden producir anemia hemolítica, trombopenia y miopatía, como polimiositis y rabdomiólisis, de probable origen autoinmunitario. También se han asociado a un riesgo, aunque bajo, de LEC subagudo.^{24,25}

Los derivados del ácido 5-aminosalicílico, como la **sulfasalacina** y la **mesalacina**, utilizadas en las enfermedades inflamatorias intestinales, pueden producir lupus. La sulfasalacina es metabolizada a sulfapiridina (una sulfamida) y a mesalacina, y también se ha asociado a anemia hemolítica autoinmune.

El uso prolongado de algunos **AINE**, como ácido mefenámico, ha dado lugar a anemia hemolítica autoinmunitaria, en algún caso con desenlace mortal.

Varios trastornos autoinmunitarios, como lupus, vasculitis, hepatitis, síndrome de Sjögren y artropatías inflamatorias han sido atribuidos a los **inhibidores de la aromatasa** (letrozol, anastrozol, exemestano), utilizados en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama,²⁶

Las **epoetinas recombinantes**, utilizadas en el tratamiento de la anemia de los pacientes con insuficiencia renal, pueden causar eritroblastopenias (anemia no regenerativa grave no sensible a la epoetina) con presencia de anticuerpos anti-epoetina, que persisten a pesar de la retirada del fármaco.

Conclusión

Numerosos **fármacos pueden causar enfermedades autoinmunitarias**. Tras cierta experiencia con nuevos fármacos que alteran la inmunidad, utilizados como inmunosupresores o inmunoes-

timulantes, como los anti-TNF alfa, anticuerpos monoclonales e interferones, se han identificado varias patologías autoinmunitarias causadas por estos productos. Otros fármacos convencionales también pueden ser causantes de enfermedades autoinmunitarias.

Por otra parte, el papel etiopatogénico de la autoinmunidad en varias patologías de incidencia variable ha sido reconocido de manera creciente. Cuando se prescribe cualquier fármaco, conviene también tener presente que implica un riesgo de autoinmunidad, un fenómeno raro, aparentemente de incidencia creciente, y con consecuencias potenciales graves.

Bibliografía

1. Anónimo. Rev Prescrire 2017; 403: 346-53.
2. Hughes RAC, Cornblath DR. Lancet 2005; 366: 1653-66.
3. Chang C, Gershwin ME. J Autoimmun 2010; 34: J266-75.
4. Xiao X, Chang C. J Autoimmun 2014; 48-49: 66-72.
5. Nightingale AL, Farmer RDT, de Vries CS. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007; 16: 144-51.
6. Anónimo. Butll Farmacovigilància Catalunya 2007; 5: 17-18.
7. Rubin RL. Expert Opin Drug Saf 2015; 14: 361-78.
8. Pérez-De-Lis M, Retamozo S, Flores-Chávez A, et al. Expert Opin Drug Saf 2017; 31 d'agost.
9. Aubin F, Carbonnel F, Wendling D. J Crohns Colitis 2013; 7: 257-62.
10. Her M, Kavanaugh A. J Allergy Clin Immunol 2016; 137: 19-27.
11. Verstockt B, Deleenheer B, Van Assche G, Vermeire S, Ferrante M. Expert Opin Drug Saf 2017; 16: 809-21.
12. Yamaguchi Y, Furukawa K, Yamamoto T, Takahashi Y, Tanaka K, Takahashi M. Intern Med 2014; 53: 879-82.
13. Baldassari LE, Rose JW. Neurotherapeutics 2017; 13 juliol.
14. Guarnera C, Bramanti P, Mazzon E. Ther Clin Risk Manag 2017; 13: 871-79.
15. Tanita K, Fujimura T, Kakizaki A, Furudate S, Kusakari Y, Aiba S. Case Rep Dermatol 2015; 7: 166-70.
16. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Arthritis Rheum 2010; 62: 1792-802.
17. Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, et al. Crit Care 2017; 21: 89.
18. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Eur J Cancer 2016; 54: 139-48.
19. de Maleissye M-F, Nicolas G, Saiag P. N Engl J Med 2016; 375: 296-97.
20. Anónimo. Rev Prescrire 2017; 403: 34.
21. Jefferson T, Rivetti D, Rodin M, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Lancet 2005; 366: 1165-74.
22. Urban TJ, Nicoletti P, Chalasani N, et al. J Hepatol 2017; 67: 137-44.
23. García M, Aranburu MA, Palacios-Zabalza I, Lertxundi U, Aguirre C. J Clin Pharm Ther 2016; 41: 368-70.
24. Anónimo. Butll Farmacovigilància de Catalunya 2015; 13: 17-18.
25. Laurinaviciene R, Sandholdt LH, Bygum A. Eur J Dermatol. 2017; 27:28-33.
26. Zarkavelis G, Kollas A, Kamplatsas E, et al. J Adv Res 2016; 7: 719-726.

Director Joan-Ramon Laporte **Redactora jefe** Montserrat Bosch

Comité de redacción M Bosch, I Danés

Comité editorial A Agustí, C Asensio, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, D Rodríguez, X Vidal

Maquetación C Figuerola.

Fundació Institut Català de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 489 41 05. www.icf.uab.es. La *Fundació Institut Català de Farmacologia* es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso saludable de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en Butlletí Groc no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1922 - Depósito legal: B-20.962-88

Las peticiones de suscripción deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia.



Centro Colaborador de la OMS para la Investigación y la Formación en Farmacoepidemiología



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniqueu-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.