



La D-penicilamina es la forma dextro de un compuesto resultante de la hidrólisis de la penicilina usado como quelante en la cistinuria, en la intoxicación por metales pesados, en la enfermedad de Wilson y como antiinflamatorio en algunas formas de artritis reumatoide (aprobado por la FDA en adultos).

USO CLÍNICO

La D-penicilamina se emplea en los siguientes usos en edad pediátrica:

- Cistinuria crónica y prevención de cálculos renales de cistina (**A**).
- Enfermedad de Wilson (intoxicación por cobre) (**A**).
- Intoxicación por plomo u otros metales pesados como cobre y mercurio (**A**).
- Artritis reumatoide, comprendidas las formas juveniles, resistente a otros tratamientos (**A**).

La ficha técnica no está disponible en la web de la AEMPS.

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Cistinuria:

- 20-40 mg/kg/día, divididos en 4 dosis, hasta lograr que la excreción urinaria de cistina sea menor de 500 mg/día.
- Dosis diaria máxima: 40 mg/kg/día. Dosis diaria máxima para adultos: 4 g/día.
- Si no son factibles 4 dosis iguales, la dosis mayor debe administrarse antes de dormir. Cuanto mayor es la ingesta de líquidos, menor es la dosis de D-penicilamina requerida.

Enfermedad de Wilson:

Niños ≥ 2 años: 20 mg/kg/día por vía oral, en 2-3 dosis. Obtenida la mejoría, las dosis de D-penicilamina se pueden reducir en un 25%. Dosis diaria máxima para adultos: 1,5 g/día.

Intoxicación por metales pesados (plomo):

Se recomienda (CDC) el tratamiento de la quelación de plomo cuando los niveles de dicho metal en sangre son >45 $\mu\text{g/dl}$.

- **Niños y adolescentes (datos limitados disponibles, dosis óptima no definida):** dosis inicial de 10 mg/kg/día, por vía oral, divididos en 2 dosis, durante 2 semanas, luego aumentar la dosis a 25 a 40 mg/kg/día. Máximo 1,5 g/día.

Artritis reumatoide:

Eficacia no establecida en pacientes con artritis reumatoide juvenil.

- Niños: 50-100 mg, por vía oral cada 24 horas, que puede aumentarse después progresivamente hasta 10-20 mg/kg/día. Dosis >500 mg/día no han demostrado beneficio adicional.

Insuficiencia renal:

El fármaco es dializable. Basado en la experiencia en pacientes adultos, se sugiere un ajuste de la dosis (particularmente con hemodiálisis).

Administración:

Administración por vía oral, con el estómago vacío, 1 hora antes o 2 horas después de tomar alimentos. Si existe dificultad para ingerir las capsulas, pueden tomarse acompañadas de zumo de frutas.

Debido a que penicilamina aumenta la exigencia de piridoxina, los pacientes pueden requerir un suplemento diario de piridoxina. En tratamiento prolongados se aconseja la suplementación del tratamiento con 25-50 mg/día de piridoxina.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Alteraciones graves del sistema hematopoyético.

PRECAUCIONES

- Alergia a penicilinas: existe la posibilidad de sensibilidad cruzada con las penicilinas, por lo que debe utilizarse con extrema precaución.
- Deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa: existe un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad graves.
- Proteinuria: en tratamientos a largo plazo es conveniente controlar periódicamente las proteínas en orina.
- El medicamento se elimina principalmente por vía renal, por lo que se sugiere administrar con precaución en pacientes con alteración de la función renal.
- Función hepática: se recomienda monitorizar la función hepática periódicamente, por el riesgo de colestasis y hepatitis.
- Cirugía: debido a los efectos de la penicilamina sobre el colágeno, es aconsejable suspender el tratamiento, o reducir la dosis a 250 mg diarios, si se va a someter a una operación quirúrgica. El tratamiento debe restituirse cuando la herida esté completamente cicatrizada.

EFFECTOS SECUNDARIOS

No hay datos específicos en Pediatría. Los efectos secundarios pueden ser atenuados en frecuencia y severidad si la posología es progresiva y las dosis de mantenimiento bajas.

Tempranos:

Ocurren en las primeras 3 semanas en un 20-30% de los pacientes. Los más habituales son fiebre, eritema macular, papular o urticariforme, linfadenopatías, trombopenia, leucopenia o la combinación

de ambas. Se puede reintroducir el tratamiento comenzando con una dosis menor.

Tardíos

- Nefrotoxicidad: principalmente proteinuria, hematuria, síndrome nefrótico y glomerulonefritis membranosa. Si la proteinuria es >1 g/día, debe reducirse la dosis y valorar la retirada si la proteinuria se mantiene.
- Gastrointestinales: náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea, anorexia, estomatitis aftosa, queilitis, glositis y gingivoestomatitis.
- Hematológicos: trombocitopenia, trombocitosis, policitemia, anemia hemolítica o sideroblástica, y agranulocitosis.
- Hepáticos: aumento de la fosfatasa alcalina sérica, insuficiencia hepática, colestasis intrahepática, hepatitis tóxica.
- Ginecológicos: hiperplasia mamaria.
- Cutáneos: pénfigo, penfigoide, lupus eritematoso, dermatomiositis, elastosis perforante serpiginosa, liquen plano, estomatitis aftoide, dermatitis psoriasiforme, alopecia, hipetricosis, cambios en las uñas o sequedad cutánea.
- Disgeusia: lo normal es que se resuelva en 4-12 semanas. Relacionada con deficiencia de cobre.
- Sistema nervioso central: ansiedad, agitación, distonía, síndrome de Guillain-Barré, hiperpirexia, miastenia (incluidos los músculos extraoculares), neuropatía, trastorno psiquiátrico.
- Oftálmico: blefaroptosis, diplopía, neuritis óptica, alteración visual.
- Ótico: *tinnitus*.
- Respiratorio: asma, bronquiolitis obliterante, neumonitis por hipersensibilidad, neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar.
- Miscelánea: fiebre.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- No deben administrarse conjuntamente metales pesados, hierro o compuestos que podrían liberar estos metales.
- No debe administrarse a pacientes bajo tratamiento con sales de oro, fenilbutazona o isoniacida por potenciarse el efecto de estos fármacos.
- Puede disminuir el efecto de la digoxina.
- Puede presentar reacciones alérgicas cruzadas con la penicilina o, en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes: fosfato dicálcico dihidratado, almidón de maíz, estearato magnésico.

Presentaciones comerciales: Cupripen®: comprimidos de 50 mg (envase de 30) y cápsulas de 250 mg (envase de 30).

BIBLIOGRAFÍA

- Ficha técnica de Cupripen 50® [consultado en junio de 2020]. Disponible en: <http://www.laboratoriosrubio.com/wp-content/uploads/2017/03/CUPRIPEN-ficha-tecnica.pdf>

-
- Gómez Gómez G, Solís Herruzo JA. El lugar en terapéutica de... D-penicilamina. GH Continuada. 2007;6(4):184-187.
 - Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Durgdex® System; 1974-2012 [consultado el 22/02/2020]. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>.
 - Scoffone CM Cracco CM. Pediatric calculi cause, prevention and medical management. Curr Opin Urol. 2018 Sep;28(5):428-432.
 - Suárez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Penicillamine for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(4):CD001460.
 - UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer health clinical solutions; 2012 [consultado el 22/02/2020]. Disponible en: www.uptodate.com
 - Vademecum [base de datos en Internet]. Madrid, España: UBM Medica Spain S.A. [consultado el 20/02/2020]. Disponible en: https://www.vademecum.es/medicamento-cupripen_939

Fecha de actualización: agosto de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).