



Boletín de

# Farmacovigilancia

de la Comunitat Valenciana

nº 77

Publicación de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios



**Cotrimoxazol, sistema renina-angiotensina y riesgo de hiperkaliemia en ancianos.**

**Riesgo cardiovascular de los antiinflamatorios no esteroideos**

**Encefalopatía e hiperbilirrubinemia en el curso de tratamiento con sunitinib: descripción de un caso y revisión de la literatura**

**Notas informativas de seguridad.**

**Edita:** Generalitat . Conselleria de Sanitat  
© de la presente edición: Generalitat, 2011

**ISSN:** 1989-581X

**Título abreviado:** Bol. farmacovigil. Comunitat Valencia.

**Diseño y Maquetación:** Ografic

**Depósito Legal:**

**Imprime :**

**Consultas:** <http://www.san.gva.es/cas/prof/dgf/homedgf.html>

**Comentarios y sugerencias:** [terapeuticafarm-owner@runas.cap.gva.es](mailto:terapeuticafarm-owner@runas.cap.gva.es)

**Suscripciones:** <http://runas.cap.gva.es/mailman/listinfo/terapeuticafarm>

**Elabora:**

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

**Comité de redacción:**

Centro de Farmacovigilancia

**Con la supervisión del Comité Evaluador de Reacciones Adversas a Medicamentos, constituida por:**

Clérigues Belloch, José Eduardo

Company Lladró, M<sup>a</sup> Jesús

D'Ocon Navaza, Pilar

Gomar Fayos, Josefa

Grau Rubio, M<sup>a</sup> Antonia

Horga de la Parte, Francisco

Jiménez Arenas, Víctor

López Briz, Eduardo

Martínez Serrano, Esther

Muelas Tirado, Julio

Rubio Gomis, Elena

Trillo Mata, José Luis

San Martín Ciges, M<sup>a</sup> Dolores

# Cotrimoxazol, sistema renina-angiotensina y riesgo de hiperkaliemia en ancianos

López Briz E.  
Servicio de Farmacia. HUP La Fe. Valencia.

Los inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) son fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial que han demostrado disminuir de forma significativa la morbimortalidad cardiovascular asociada a esta enfermedad<sup>1,2</sup>.

Se trata de fármacos con los que en general se dispone de amplia experiencia (mayor con unos principios activos que con otros) y cuyos riesgos son bien conocidos. Sin embargo, una publicación reciente<sup>3</sup> alertaba acerca de una interacción que no era conocida hasta el momento más que por algunas comunicaciones de casos aislados y que puede acarrear consecuencias clínicas graves.

Es sabido que la hiperkaliemia se desarrolla en un 10% de pacientes tras el inicio del tratamiento con IECA o ARA-II y que trimetoprim presenta una estructura similar a amilorida, reduciendo la eliminación de potasio urinario en un 40%, por lo que existe una base fisiopatológica razonable que justificaría la interacción entre estos fármacos, pero hasta el momento carecíamos de pruebas sólidas al respecto. Antoniou et al. llevaron a cabo un estudio de casos y controles durante un periodo de 14 años en pacientes mayores de 66 años en tratamiento con IECA o ARA-II que ingresaron por hiperkaliemia<sup>3</sup> y determinaron que el riesgo de esta complicación era casi 7 veces mayor en los pacientes tratados con cotrimoxazol que en los tratados con otros fármacos comúnmente usados en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario (ITU), como quinolonas, amoxicilina o nitrofurantoína (OR ajustado 6,7; IC 95% 4,5-10,0).

El grupo de Antoniou y Juurlink dispone ya de cierta experiencia en poner al descubierto interacciones de relevancia clínica mediante el estudio de las bases de datos de prescripción de la región de Ontario, y fueron junto con Ho et al.<sup>4</sup> los que señalaron el riesgo de la asociación de clopidogrel con algunos inhibidores de la bomba de protones<sup>5</sup>, que tanta tinta ha hecho correr en los dos últimos años.

Con todos los sesgos que un estudio de casos y controles como el citado presenta y algunos de los cuales

los autores mencionan en su artículo (desconocimiento acerca de niveles de potasio o de función renal al ingreso, entre otros), en nuestra opinión la interacción reseñada merece ser considerada por tres razones: en primer lugar, por la gravedad del efecto adverso producido (hiperkaliemia que ocasiona ingreso hospitalario); en segundo lugar, por la delicada población en la que tiene lugar; y en tercer lugar, por la elevada prevalencia de uso de los medicamentos implicados.

En efecto, en la Comunidad Valenciana la utilización de IECA y ARA-II alcanza en el grupo de pensionistas las 442 dosis diarias definidas (DDD) por 1000 habitantes y por día (DHD)<sup>6</sup>, es decir, prácticamente uno de cada 2 pensionistas toma diariamente 1 DDD de IECA y/o ARA-II. A pesar de que cotrimoxazol no es de los antiinfecciosos más usados, y de que su consumo se encuentra muy por debajo del de quinolonas o betalactámicos<sup>7</sup>, su utilización en la profilaxis o tratamiento de las ITU no complicadas no es en absoluto infrecuente, y se acerca en la población general a las 0,4 DHD<sup>8</sup>.

En resumen, la prescripción conjunta de IECA o ARA-II y cotrimoxazol debe evitarse en ancianos, recurriendo en la medida de lo posible a antiinfecciosos de otros grupos terapéuticos. Si la asociación fuera imprescindible, el estrecho control de los niveles plasmáticos de potasio y de otros factores de riesgo de hiperkaliemia deben ser tenidos muy en cuenta.

## Bibliografía

1. Lee VC, Rhew C, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta-Analysis: Angiotensin-Receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004;141:693-704.
2. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
3. Antoniou T, Gomes T, Juurlink DN, Loutfy MR, Glazier RH, Mamdani MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in patients receiving inhibitors of the renin-angiotensin system. A population-based study. *Arch Intern Med* 2010;170:1045-49.
4. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301:937-44.
5. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítko PE, Austin PC, Tu JV, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180: 713-8.
6. Sanfeliix-Gimeno G, Peiró S, Librero J, por el Grupo de Investigación en Utilización de Medicamentos en el Sistema Nacional de Salud de la Comunidad Valenciana. Variabilidad en la utilización de antihipertensivos entre las zonas básicas de salud de la Comunidad Valenciana. *Gac Sanit* 2010;24:397-403.
7. Goossens H, Ferech M, Stichele RV, Elseviers M, for the ESAC Project Group\*. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579-87.
8. Lázaro Bengoa E, Madurga Sanz M, de Abajo Iglesias F. Evolución del consumo de antibióticos en España, 1985-2000. *Med Clin (Barc)* 2002;118:561-8.

# Riesgo cardiovascular de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Recientes aportaciones

Hernández Sánchez MM<sup>1</sup>, Horga de la Parte, JF<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Medicina Familiar y Comunitaria. CSI Novelda (Alicante).

<sup>2</sup>Unidad de Farmacología Clínica. Hospital General Universitario de Alicante.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) han sido, y continúan siendo, los medicamentos básicos utilizados para el tratamiento del dolor de pacientes con artrosis y otras patologías diversas, osteomusculares o de otras localizaciones. Los AINE se encuentran entre los medicamentos más utilizados, y se ha estimado que el 5% de todas las visitas médicas se asocian con la prescripción de AINE.

En el año 2004 se retiró del mercado rofecoxib, un AINE comercializado como inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2), cuando los resultados de un ensayo clínico aleatorizado indicaron que existía un incremento en el riesgo de acontecimientos cardiovasculares asociado al uso de este medicamento<sup>1</sup>. El hallazgo se confirmó en otros estudios y en un meta-análisis posterior<sup>2</sup>.

A partir de ese momento se abrió un debate en la comunidad científico-médica, de interés e intensidad creciente, sobre la seguridad cardiovascular de los inhibidores selectivos de COX 2, que ha dado pie a generar también dudas y preocupaciones similares referidas a los AINE clásicos. La relevancia práctica de este problema es muy elevada, ya que muchos pacientes con patología dolorosa musculoesquelética padecen al mismo tiempo una enfermedad cardiovascular: en España, por ejemplo, el 57% de los pacientes con artrosis son hipertensos, el 3% presentan antecedentes de infarto de miocardio, el 7% insuficiencia cardíaca, el 5% ictus, y el 15% enfermedad vascular periférica<sup>3</sup>.

La respuesta a esas preguntas sobre la seguridad cardiovascular de los AINE también podría modificar las guías terapéuticas establecidas para el tratamiento de estas enfermedades; prácticamente todas las guías se han elaborado antes de que se plantease el riesgo cardiovascular de los AINE, y el debate sobre su seguridad se ha centrado casi exclusivamente en el riesgo potencial de efectos adversos gastrointestinales de estos fármacos que, tras la comercialización de los inhibidores de la bomba de protones, se ha reducido notablemente.

La controversia y la confusión sobre la seguridad cardiovascular de los AINE constituye una importante lección, y obliga a los médicos asistenciales a contribuir al conocimiento de estas reacciones adversas notificando las sospechas detectadas en su consulta<sup>4</sup>. Se comentan en este artículo algunas de las más recientes aportaciones publicadas en este campo de estudio.

Las guías clásicas ya desaconsejaban el empleo de AINE en pacientes con problemas cardiovasculares como insuficiencia cardíaca crónica, por el riesgo de retención de sodio y agua como efecto secundario de la inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas, y el consiguiente empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. No obstante, la cuantía del riesgo relativo de este efecto adverso, y su gravedad, está en discusión.

Un reciente estudio de ámbito nacional realizado en Dinamarca ha evaluado este riesgo en una cohorte de 107.092 pacientes que sobrevivieron tras una primera hospitalización por insuficiencia cardíaca, recogiendo datos de su evolución y valorando, principalmente, el riesgo de muerte y nueva hospitalización como resultado del uso de AINE<sup>5</sup>. El 34% de los pacientes fueron tratados con AINE en al menos una ocasión. El riesgo relativo de muerte (IC 95%) fue significativamente mayor en los usuarios de AINE en relación con los que no recibieron estos fármacos; el valor de este riesgo relativo fue de 1.70 (1.58-1.82), 1.75 (1.63-1.88), 1.31 (1.25-1.37), 2.08 (1.95-2.21), 1.22 (1.07-1.39), y 1.28 (1.21-1.35) para los que consumieron rofecoxib, celecoxib, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno y otros AINE respectivamente. Además, se mostró un aumento dosis-dependiente del riesgo de muerte y un aumento del riesgo de hospitalización por infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca.

Algunas guías establecen que deben evitarse los AINE en pacientes con patología cardiovascular, pero que, si se utilizan estos medicamentos, la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Otro estudio publicado este mismo año, en una cohorte de ámbito nacional como el anterior y realizado también en Dinamarca, ha evaluado la relación existente entre la duración estimada del tratamiento con AINE y el riesgo cardiovascular en 83.675 pacientes de edad igual o superior a 30 años (68±13 años, el 63% varones) con infarto de miocardio previo<sup>6</sup>.

El estudio concluye que, en general, el tratamiento con AINE incrementa de modo estadísticamente significativo el riesgo de muerte en estos pacientes; el riesgo de muerte o infarto de miocardio recurrente aumentó en un 45% (IC 95% 29-62%) al inicio del tratamiento y el riesgo se mantuvo durante el curso del tratamiento.

El análisis de los AINE por separado muestra perfiles temporales diferentes en el incremento del riesgo: por ejemplo, celecoxib se asocia con un aumento del ries-

go de muerte después de 14-30 días de tratamiento, diclofenaco muestra este aumento de riesgo desde el inicio del tratamiento, e ibuprofeno cuando se usa una semana. El AINE con mayor riesgo de efectos adversos cardiovasculares mortales es diclofenaco (3.26 veces entre los días 1 y 7 de tratamiento frente a los que no utilizan AINE; IC95% 2.57-3.86), y naproxeno el de riesgo menor.

Estos resultados podrían apoyar el uso de naproxeno en estos pacientes si no puede evitarse la prescripción de AINE, pero no hay que olvidar que en el estudio VIGOR, el naproxeno se asoció con un riesgo elevado de hemorragias gastrointestinales<sup>1</sup>, y que en pacientes con infarto de miocardio previo la hemorragia gastrointestinal se asocia con un peor pronóstico.

El estudio INVEST (International Verapamil Trandolapril Study), se diseñó con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de distintos tratamientos hipotensores en pacientes de 50 años o mayores con hipertensión arterial y coronariopatía, utilizando para esta valoración una variable combinada de muerte, infarto de miocardio o ictus. Bavry y cols. han utilizado los datos de los 22.576 pacientes que participaron en este estudio, y ya que en cada visita se recogían datos del consumo de AINE por los pacientes del estudio, en un análisis post hoc han evaluado si el consumo crónico de AINE supone un riesgo añadido para estos pacientes<sup>7</sup>.

Entre los 882 pacientes consumidores crónicos de AINE, el riesgo de sufrir uno de los eventos que formaba parte de la variable primaria combinada, tras una media de seguimiento de 2.7 años, fue un 47% mayor que entre los no usuarios, incremento estadísticamente significativo (riesgo relativo de 1.47; IC 95% 1.19-1.82). De los tres eventos, el que mostró un mayor aumento significativo (2.26 veces) fue la mortalidad cardiovascular.

## Arritmias cardíacas

Más de cuatro millones de personas en la Unión Europea presentan fibrilación auricular (FA) paroxística o persistente. Su prevalencia aumenta con la edad, y llega al 9% en los mayores de 80 años. Se asocia con un incremento de riesgo de ictus, insuficiencia cardíaca y muerte, con necesidad en ocasiones de tratamientos de riesgo durante toda la vida (anticoagulantes orales), y genera una sobrecarga económica sustancial para los servicios de salud<sup>8</sup>. En consecuencia, su prevención, o la evitación de causas desencadenantes, es de gran relevancia en el ámbito sanitario.

Dos estudios de publicación reciente han analizado si existe relación entre el uso de AINE y la fibrilación auricular. En el primero, realizado utilizando una base de datos de atención primaria del Reino Unido, se con-

firmó que 1.035 pacientes de 40 a 89 años de edad presentaban FA crónica, y 525 pacientes FA paroxística. Mediante dos análisis independientes de casos y controles se estimó si el riesgo de aparición de FA crónica o paroxística era diferente entre los usuarios y no usuarios de AINE<sup>9</sup>.

El estudio concluye que el uso de AINE se asocia con un incremento estadísticamente significativo de riesgo de FA crónica pero no de FA paroxística, y que este riesgo es mayor entre los consumidores crónicos de AINE. El riesgo relativo de FA entre los usuarios de AINE fue de 1.44 (IC 95% 1.2-2.7), y no se justificó por la existencia de insuficiencia cardíaca. La relación entre la dosis utilizada y el riesgo de FA no fue consistente, limitándose así la consistencia de la asociación.

Un segundo estudio de casos y controles, de base poblacional, y realizado también utilizando una base de datos de atención sanitaria (aunque esta vez en Dinamarca), ha evaluado el riesgo de FA o flutter asociado al consumo de AINE en 32.602 pacientes con diagnóstico hospitalario de FA o flutter, utilizando 325.918 controles ajustados por edad y sexo. El riesgo relativo de FA o flutter se incrementa de modo estadísticamente significativo asociado al consumo de AINE, frente a los que no los consumen, tanto para los AINE no selectivos (riesgo relativo de 1.33, IC 95% 1.26-1.41) como para los inhibidores selectivos de COX 2 (riesgo relativo de 1.5, IC 95% 1.42-1.59<sup>10</sup>).

Entre los pacientes no considerados consumidores crónicos, sino nuevos consumidores, también se incrementa el riesgo de modo estadísticamente significativo: el riesgo relativo es de 1.46 para los AINE no selectivos, y 1.71 para los inhibidores de COX 2. Los resultados para AINE individuales fueron similares.

En consecuencia, la aparición de FA o flutter debería ser considerado como otro tipo de riesgo cardiovascular asociado al uso de AINE, y el incremento de riesgo entre un 40 y un 70% entre los nuevos consumidores debería ser tenido en cuenta a la hora de prescribir estos medicamentos.

## Metaanálisis

Un metaanálisis recientemente publicado refuerza la fiabilidad de los datos expuestos antes. Se trata de un network metaanalysis, un nuevo tipo de metaanálisis que se realiza para evaluar la efectividad relativa de dos terapéuticas cuando las mismas no han sido comparadas directamente en un ensayo clínico controlado, pero han sido comparados con otros tratamientos o con placebo<sup>11</sup>.

Los autores seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados con al menos dos brazos en cada estudio y

al menos 100 pacientes-año de seguimiento, en los que se comparaba cualquier AINE con cualquier otro AINE, paracetamol o placebo, en cualquier indicación médica, excluido el cáncer. Finalmente analizaron 31 ensayos clínicos, con más de 115.000 pacientes-año de seguimiento; la variable primaria en estudio fue la aparición de infarto de miocardio, mortal o no, y como variables secundarias el resto de problemas cardiovasculares relevantes.

Comparado con placebo, rofecoxib se asoció con el mayor incremento significativo de riesgo de infarto de miocardio (riesgo relativo 2.12), seguido de lumiracoxib (riesgo relativo 2.0). Excepto para naproxeno, diclofenaco y etoricoxib, las pruebas indican incremento de riesgo de los AINE en la aparición de infarto de miocardio. Ibuprofeno se asoció con el riesgo más elevado de ictus (riesgo relativo 3.36), seguido de diclofenaco (riesgo relativo 2.86). Etoricoxib y diclofenaco se asociaron con el riesgo de muerte cardiovascular más elevado (riesgo relativo de 4.07 y 3.98 respectivamente).

Los autores concluyen, en la misma línea de reflexión que ya hemos comentado, que el riesgo cardiovascular de los AINE es un importante factor a tener en cuenta cuando se prescriben estos medicamentos, tanto los clásicos como los inhibidores selectivos de COX 2, e inciden en la necesidad e interés de la notificación de sospechas de este tipo de reacciones adversas.

## Bibliografía

- Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al; VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8
- Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004;364:2021-9
- Batlle-Gualda E, Carmona L, Gavrilá D, García Criado EI, Ruiz Miravalles R, Carbonell Abelló J; Grupo Artrocad. [ArtRoCad: health resources utilization and socioeconomic impact of knee and hip osteoarthritis. I. Methods and population characteristics]. *Reumatol Clin* 2006;2:224-34
- Ray WA. Cardiovascular safety of NSAIDs. *BMJ*. 2011 Jan 11;342:c6618. doi: 10.1136/bmj.c6618.
- Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Fosbøl EL, et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med* 2009;169:141-9
- Schjerning Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardsen J, Folke F, Charlot M, Selmer C, et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation* 2011;123:2226-35
- Bavry AA, Khaliq A, Gong Y, Handberg EM, Cooper-Dehoff RM, Pepine CJ. Harmful effects of NSAIDs among patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med* 2011;124:614-20
- Gurwitz JH. NSAIDs and atrial fibrillation. *BMJ* 2011;343:d2495. doi: 10.1136/bmj.d2495.
- De Caterina R, Ruigómez A, Rodríguez LA. Long-term use of anti-inflammatory drugs and risk of atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010;170:1450-5
- Schmidt M, Christiansen CF, Mehnert F, Rothman KJ, Sørensen HT. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study. *BMJ* 2011;343:d3450. doi: 10.1136/bmj.d3450
- Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, Egger M, Jüni P. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:c7086. doi: 10.1136/bmj.c7086.

# Encefalopatía e hiperbilirrubinemia en el curso de tratamiento con sunitinib: descripción de un caso y revisión de la literatura

Corbellas Aparicio M, Llorente Doménech R, Royo Peiró MA, Chulvi Veiga R, Noguera Palanca S y Almenar Cubells D.  
Unidad de Oncología Médica. Hospital Universitari Doctor Peset. Valencia, España.

Palabras clave: sunitinib, hiperbilirrubinemia, encefalopatía, tumor del estroma gastrointestinal, Hepatotoxicidad.

## Introducción

El sunitinib malato es un inhibidor múltiple de la actividad tirosina cinasa del VEGFR, PDGFR, c-kit, FLT-3, CSF-1R y RET con actividad antitumoral y antiangiogénica<sup>1,2</sup>

Recibió la indicación, por parte de la FDA (Enero 2006) y de la EMA (Agosto 2006), como tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) no reseca- bles y/o metastásicos del adulto después del fracaso al tratamiento con mesilato de imatinib debido a resistencia o intolerancia<sup>3</sup>.

Las dosis recomendadas son 50 mg por vía oral una vez al día, durante un periodo de 4 semanas consecutivas, seguido por un período de 2 semanas de descanso (régimen 4/2)<sup>5,6,7</sup>, para completar un ciclo de 6 semanas, aunque una dosis continuada de 37.5 mg al día puede ser una alternativa aceptable tanto en términos de eficacia como de seguridad<sup>4</sup>.

También está aprobado su uso en el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado/metastásico del adulto (50 mg/día, régimen 4/2), y en tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) bien diferenciados, no reseca- bles o metastásicos, tras progresión de la enfermedad en adultos (37.5mg /día de forma continua)<sup>8</sup>. Además ha demostrado especial actividad en, entre otros tipos de tumores, los sarcomas de partes blandas avanzados<sup>9</sup> y en los tumores tiroideos refractarios<sup>10,11</sup>. Se calcula que más de 100.000 pacientes en todo el mundo reciben, o han recibido, tratamiento con sunitinib.

Presentamos el caso de un paciente de 69 años diagnosticado de un GIST avanzado refractario a imatinib, que es tratado con sunitinib y que desarrolla un cuadro de encefalopatía e hiperbilirrubinemia grave con evolución fatal. Aprovechamos el caso para realizar una revisión de la bibliografía existente<sup>12</sup>.

## Caso clínico

Un hombre de 69 años ingresó en nuestro hospital en el día + 17 del primer ciclo de sunitinib por deterioro del estado general de curso progresivo en los últimos diez días consistente en fluctuación del nivel de conciencia, tendencia a la desorientación temporoespacial y mayor astenia y encamamiento.

Como antecedentes médicos extraoncológicos destacaban ser ex-fumador desde hacía 10 años de 40 paquetes/año, una fibrilación auricular crónica, una hiperuricemia y el tromboembolismo pulmonar que motivó el ingreso en septiembre de 2007 y el diagnóstico oncológico. Ya jubilado, trabajó en la industria automovilística y como agricultor y no había presentado nunca exposición continuada a sustancias tóxicas ambientales. No existían enfermedades familiares destacables.

Era conocido en el servicio de oncología médica desde septiembre de 2007 cuando, a raíz de un ingreso hospitalario por disnea en el contexto de un tromboembolismo pulmonar agudo y distensión abdominal progresiva, fue diagnosticado, tras realizarse una laparotomía exploradora con toma de múltiples biopsias, de un GIST irresecable con afectación peritoneal en forma de ascitis y múltiples implantes peritoneales. El índice de proliferación celular mediante Ki-67 era del 30 % y las células tumorales expresaban fuertemente la proteína c-kit.

Inició en Septiembre de 2009 el tratamiento oral de primera línea con mesilato de imatinib a dosis de 400mg/día vía oral. La tolerancia fue buena destacando como toxicidad solamente una astenia grado 1 y un leve edema palpebral. En los sucesivos controles radiológicos se constató una progresiva disminución del volumen de los implantes tumorales con necrosis asociada evaluándose como respuesta parcial progresiva al tratamiento.

En el control radiológico de marzo de 2011 se objetivó una progresión de enfermedad peritoneal y se aumentó la dosis de imatinib a 800mg/día. Como toxicidad principal destacó la aparición de emesis (náuseas grado 2 y vómitos grado 1), astenia grado 2 y mayor edematización (también en el contexto de la enfermedad tumoral avanzada).

En la TAC de evaluación de Mayo de 2011 se evidenció una nueva progresión de la carcinomatosis perito-

neal manteniendo aceptable estado general (PS 1-2). Se suspendió definitivamente el imatinib y comenzó, el 06/05/2011, una nueva línea de tratamiento con sunitinib (50mg/día, régimen 4/2). En el control analítico previo al inicio de sunitinib no existían alteraciones renales, hepáticas ni hematológicas.

En el momento del ingreso, recibía como tratamiento habitual (desde hacía meses): diltiazem 200mg/día, omeprazol 20mg/día, alopurinol 300 mg/día, furosemida 40mg/día, espinorolactona 50mg/día y domperidona 10mg/8h (si náuseas o vómitos) por vía oral y bemiparina 3500 UI/día por vía subcutánea. Inició tratamiento con sunitinib 50mg/día siete días antes del ingreso.

En la anamnesis inicial llamaba la atención la desaparición de las náuseas y los vómitos atribuidos al imatinib a partir del quinto día de su cese y una mejoría funcional limitada de 3-4 días hasta el inicio del cuadro que motivó el ingreso. No presentó cefalea, fiebre ni ninguna focalidad infecciosa. Mantuvo en todo momento un adecuado control de las cifras de presión arterial. No se administraron más fármacos de los ya especificados ni hubo indicios de ingesta de sustancias depresoras del sistema nervioso central ni alimentos que hubieran podido causar interacciones con la medicación activa.

El nivel de conciencia, medido con la escala de coma de Glasgow, era de 13 al ingreso (apertura de ojos al estímulo verbal, respuesta verbal confusa, obediencia de órdenes sencillas). En la exploración física no existían signos de irritación meníngea ni focalidad neurológica salvo un dudoso signo de Babinsky bilateral. Analíticamente sólo destacaba una leve elevación aislada de la bilirrubina en plasma (1,56 mg/dl) y una trombopenia grado 1 (85.000). El resto de parámetros hepáticos, la función renal, iones en plasma, sedimento y cultivo de orina, hormonas tiroideas y gasometría eran normales.

No existía leucocitosis ni elevación de reactantes de fase aguda. El estudio radiológico inicial, incluyendo radiografías simples de tórax y abdomen y TAC craneal con contraste, no reveló hallazgos patológicos. Se inició tratamiento de soporte con fluidoterapia, dexametasona 4mg/12 horas y se retiró el sunitinib a las 24 horas del ingreso y el resto de medicación oral, incluyendo diltiazem, al tercer día tras presentar dificultad para la ingesta oral en relación al deterioro del nivel de conciencia.

La situación neurológica fluctuaba a lo largo del día (dificultad para la concentración, bradipsiquia, desorientación) con una tendencia progresiva al empeoramiento. Analíticamente presentó un incremento gradual de

la bilirrubinemia (Bilirrubina Total 10º día del ingreso: 5,07 mg/dl; fracción indirecta de 3,40 mg/dl y directa de 1,67mg/dl) sin otras alteraciones hepáticas, las plaquetas oscilaban entre 75.000 y 85.000 con aparición de alguna equimosis en miembros superiores y la LDH se elevó ligeramente a 315 UI/l.

En ningún momento presentó anemia ni hemólisis y los parámetros de coagulación se mantuvieron normales, descartándose el diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica y de coagulación intravascular diseminada. Continuó conservando la normalidad en los parámetros de función renal y metabólicos y no se evidenciaron síntomas ni signos infecciosos. Se realizó una ecografía abdominal sin visualizarse signos de infiltración tumoral hepática, obstrucción de vías biliares o de inflamación biliopancreática, estando la carcinomatosis peritoneal ya conocida sin cambios. Se obtuvieron serologías de virus hepatotropos sin rastro de infección aguda activa (AgHBs negativo, Ac Anti-HBs 834 y Ac AntiHBc positivo compatible con infección pasada).

Se volvió a solicitar una nueva TAC craneal que no mostró ninguna alteración ni cambios con respecto a la previa. Se realizó un electroencefalograma, con trazado compatible con un sufrimiento cerebral difuso (encefalopatía grado 2), y una punción lumbar, obteniendo un líquido claro y transparente sin estar la presión aumentada y sin detectarse células tumorales. El estudio bioquímico del LCR fue anodino (proteínas y glucosa en rango de normalidad y leucocitos 1 cél/mm<sup>3</sup>); el estudio microbiológico (incluyendo tinción de Gram, cultivo bacteriano, micobacterias, parásitos y hongos y serología VIH, LUES, toxoplasma, Brucella, PCR herpes, CMV, VEB, enterovirus y virus JC) también fue normal. La determinación de anticuerpos antineuronales, tanto en plasma como en LCR, fue negativa.

El nivel de conciencia y el tinte icterico continuaron empeorando hasta alcanzar un Glasgow de 6 en el undécimo día de ingreso (ojos cerrados permanentemente, sin respuesta verbal y con retirada al estímulo doloroso), y un pico máximo de bilirrubinemia de 8,71 mg/dl (indirecta 4,65 mg/dl y directa 4,06 mg/dl), esta vez con leve elevación de transaminasas (AST 63 UI/l, ALT 68 UI/l) en la última extracción analítica, efectuada en el decimotercer día de ingreso.

En el contexto del estado comatoso, presentó un acúmulo de secreciones respiratorias y la aparición de fiebre de hasta 40°C en el decimoquinto día del ingreso. Se acompañó de un deterioro hemodinámico y respiratorio, y fue exitus letalis al día siguiente. En el hemocultivo, extraído coincidiendo con el pico febril, se aisló un *Streptococcus Pneumoniae*.



## Discusión

Los efectos adversos más frecuentes relacionados con la administración de sunitinib son astenia y cansancio (en ocasiones ligados a hipotiroidismo), trastornos gastrointestinales leves (diarrea, dispepsia, emesis, estreñimiento), hipertensión arterial, citopenias leves, trastornos de piel y mucosas como el síndrome de mano-pie o mucositis, alteraciones analíticas, grados I/II hepáticas (enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia) o electrolíticas.

Leves alteraciones del sistema nervioso (disgeusia, parestesias, cefalea, neuropatía periférica, temblores, etc.) han sido relatadas en los diferentes estudios de sunitinib expuestos.

En <1% han sido reportados casos de convulsiones y de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR). En el SEPR, la secuencia de la aparición de los síntomas neurológicos puede ser variable: enlentecimiento de las funciones mentales superiores, fluctuaciones del nivel de conciencia llegando a estupor y coma, convulsiones, alteraciones visuales (ceguera cortical, visión borrosa, hemianopsia homónima) o cefalea y vómitos.

Se correlaciona con alteraciones en las pruebas de neuroimagen (RM y/o TAC), principalmente a nivel posterior y con afectación de la sustancia blanca. Su origen guarda una fuerte relación con la hipertensión arterial grave de inicio rápido o con situaciones de inmunosupresión, de ahí que los casos más frecuentemente descritos han sido asociados con la encefalopatía hipertensiva, eclampsia, fallo renal agudo y uso de fármacos como la ciclosporina, tacrólimus o interferón alfa. También se han publicado varios casos de asociación con uso de fármacos antiangiogénicos como el bevacizumab<sup>13,14</sup> la talidomida<sup>15</sup> el sorafenib<sup>16</sup> o el sunitinib.<sup>17,18</sup>

La mayoría, aunque no siempre, son reversibles clínica y radiológicamente con el control de la presión arterial y la retirada del fármaco sospechoso. En uno de los pacientes con etiología atribuida al sunitinib, no se detectaron cifras de hipertensión<sup>19</sup>, por lo que se piensa que puede estar también implicado en su origen un mecanismo neurotóxico y/o de deficiencia en la neuroprotección asociada con la disminución del VEGF<sup>20</sup>. Recientemente ha sido publicado un caso de coma sin antecedentes de hipertensión arterial ni alteraciones en las exploraciones radiológicas<sup>21</sup> y dos casos de encefalopatía amónica reversible relacionados con el sunitinib<sup>22</sup>. En el paciente de nuestro caso, la evolución fue tórpida y progresiva y no se detectaron ni antes ni durante el ingreso cifras elevadas de presión arterial ni alteraciones radiológicas.

Se ha observado hepatotoxicidad en los pacientes tratados con sunitinib. En la mayoría de los casos se

limita a elevaciones leves (grado 1-2) de transaminasas, bilirrubina o fosfatasa alcalina. Deben realizarse pruebas de función hepática antes y durante el tratamiento con sunitinib y ajustarse dosis o suspender el fármaco en función de las alteraciones. La toxicidad hepática puede ser grave pudiendo condicionar un fracaso hepático y la muerte. El fallo hepático incluye ictericia, elevación de transaminasas y/o hiperbilirrubinemia en asociación con encefalopatía, coagulopatía y/o fallo renal, y se ha observado tanto en los ensayos clínicos (0.3%) como en casos poscomercialización. En Julio de 2010 la FDA introdujo un boxed warning ante el número creciente de casos notificados de hepatotoxicidad grave.

Elevaciones de bilirrubina (tanto a expensas de la fracción directa como de la indirecta) han sido detectadas en más del 10% (grados 3/4  $\leq$  1%) de los pacientes diagnosticados de GIST, carcinoma renal o pNET tratados con sunitinib. En los últimos años existe un emergente crecimiento de notificaciones de hiperbilirrubinemia asociada al uso de sunitinib. En los más recientes ensayos clínicos publicados se detecta en pacientes tratados de carcinoma urotelial metastático (29% en grados 1/2; 4% de grados 3/4 dependiendo del esquema)<sup>23</sup>, tumores germinales (4 de 10 pacientes con grados 1/2)<sup>24</sup>, cáncer de mama avanzado (grado 2 en 1 de 16 pacientes)<sup>25</sup> y hepatocarcinomas (3 de 37 pacientes con grados 1/2 y 1 de 37 con grado 3)<sup>26</sup>.

Blesa et al describen el caso de una mujer de 69 años con un carcinoma de ovario avanzado platinorresistente que presenta una respuesta bioquímica con sunitinib y una posterior hiperbilirrubinemia que obligó a su suspensión temporal<sup>27</sup>. De Lima Lopes et al publicaron el caso de una hiperbilirrubinemia asociada a una colecistitis enfisematosa probablemente desencadenada por sunitinib en un paciente de 50 años con un GIST refractario a imatinib<sup>28</sup>.

El sunitinib se metaboliza fundamentalmente en el hígado por el CYP3A4, isoforma del citocromo P450, que origina su metabolito activo principal, el desetil sunitinib. Pueden verse aumentado sus niveles plasmáticos y con ello sus efectos secundarios si se utiliza concomitantemente con inhibidores potentes del CYP3A4 como la claritromicina, telitromicina, voriconazol, itraconazol, ketoconazol, inhibidores de proteasas o el pomelo. Nuestro paciente recibía tratamiento concurrente con dilitiazem, fármaco antiarrítmico que ocasiona una inhibición moderada de dicho CYP3A4.

En nuestro caso, tras descartarse otras causas metabólicas, infecciosas o tóxicas, creemos que el cuadro encefalopático y el deterioro del estado general del paciente posiblemente guarden relación con la alteración hepática y/o neurotóxica secundaria al sunitinib. El tratamiento con dexametasona se mantuvo por la sospecha de hepatotoxicidad yatrógena y su capacidad inductora del CYP3A4. Pensamos que una hipótesis

asociación con el tratamiento recibido previamente con imatinib resulta mucho más inconsistente debido a una débil correlación cronológica (mejoría clara del estado general y de la toxicidad experimentada con su cese) y a la baja frecuencia de hepatotoxicidad grave en un fármaco mucho más empleado sin clara relación con la dosis utilizada<sup>29,39</sup>. Obviamente, la infección respiratoria y neumococcemia fueron consecuencia y no causa del deterioro del nivel de conciencia.

Si utilizamos el algoritmo de Naranjo<sup>31</sup> para reacciones adversas a medicamentos (con las limitaciones que supone el no haberse podido reintroducir el fármaco) obtenemos una puntuación de 5 puntos, clasificándose el cuadro como probablemente asociado al sunitinib. Desde el punto de vista de la hepatotoxicidad, alcanza 7 puntos si utilizamos la escala CIOMS/RUCAM<sup>32</sup>, y 11 puntos si la escala empleada es la de María y Victorino<sup>33</sup> clasificándose como probable y posible respectivamente.

Debido al progresivo aumento del número de pacientes tratados con sunitinib y la gravedad de estas toxicidades es importante considerarlas desde un principio. Más estudios son necesarios para identificar los mecanismos fisiopatológicos implicados en su desarrollo y posibles factores de riesgo.

## Bibliografía

- Sun L, Liang C, Shirazian S, et al: Discovery of 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindol-(3Z)-ylidenemethyl]-2, 4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (2-diethylaminoethyl)amide, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial and platelet-derived growth receptor tyrosine kinase. *J Med Chem.* 2003; 46:1116-1119.
- Mendel DB, Laird AD, Xin X, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: Determination of a pharmacokinetic/ pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res.* 2003; 9:327-337.
- Demetri GD, van Oosterom AT, Garret CR, et al. "Efficacy and Safety of Sunitinib in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumour After Failure of Imatinib: A Randomised Controlled Trial". *Lancet.* 2006; 368(9544):1329-38.
- George S, Blay JY, Casali PG, et al, "Clinical Evaluation of Continuous Daily Dosing of Sunitinib Malate in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumour After Imatinib Failure," *Eur J Cancer.* 2009; 45(11):1959-68.
- Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24:16-24.
- Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA.* 2006; 295:2516-2524.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009; 1;27(22):3584-90.
- Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011; 364(6): 501-13.
- George S, Merriam P, Maki RG, et al. "Multicenter Phase II Trial of Sunitinib in the Treatment of Nongastrointestinal Stromal Tumor Sarcomas". *J Clin Oncol.* 2009; 27(19):3154-60.
- Cohen EE, Needles BM, Cullen KJ, et al. "Phase 2 Study of Sunitinib in Refractory Thyroid Cancer". *J Clin Oncol.* 2008; 26(Suppl):6025 [abstract 6025 from 2008 ASCO Annual Meeting].
- Ravaud A, de la Fouchardiere C, Courbon F, et al. "Sunitinib in Patients With Refractory Advanced Thyroid Cancer: The THY-SU Phase II Trial". *J Clin Oncol.* 2008; 26(Suppl):6058 [abstract 6058 from 2008 ASCO Annual Meeting].
- Sutent (sunitinib). U.S. Prescribing Information.
- Ozcan C, Wong SJ, Hari P et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab. *N Engl J Med.* 2006; 354 (9):980-982.
- Allen JA, Adlakha A, Bergethon et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after bevacizumab/FOLFIRI regimen for metastatic colon cancer. *Arch Neurol.* 2006; 63(10):1475-1478.
- Pandey R, Patel A, Shah S et al. A rare complication in a case of multiple myeloma on therapy with thalidomide and dexamethasone-reversible posterior lobe leukoencephalopathy. *Leuk Lymphoma.* 2006; 47(7):1431-1434.
- Govindarajan R, Adusumilli A, Baxter DL et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome induced by RAF kinase inhibitor BAY 43-9006. *J Clin Oncol.* 2006; 24:e48.
- Cumurciuc R, Martinez-Almoyna L, Henry C et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome during sunitinib therapy. *Rev Neurol (Paris).* 2008; 164 (6-7):605-7.
- Padhy BM, Shanmugam SP, Gupta YK, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a elderly male on sunitinib therapy. *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 71(5):777-9
- Medioni J, Cojocararu O, Banu E, et al. Reversible encephalopathy syndrome secondary to sunitinib for metastatic renal cell carcinoma patient. *Targ Oncol.* 2007; 2:193-195.
- Lambrechts D, Storkebaum E, Morimoto M, et al. VEGF is a modifier of amyotrophic lateral sclerosis in mice and humans and protects motoneurons against ischemic death. *Nat Genet* 2003; 34:383-394.
- Arnaud L, Schartz NE, Bousquet G, et al. Transient Sunitinib-Induced Coma in a Patient With Fibromyxoid Sarcoma. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (09):1569-71.
- Lee NR, Yhim HY, Yim CY, et al. Sunitinib-induced hyperammonemic encephalopathy in gastrointestinal sarcoma tumors. *Ann Pharmacother.* 2011; 45(10):e56
- Gallagher DJ, Milowsky MI, Gerst SR, et al. Phase II study of sunitinib in patients with metastatic urothelial cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(8):1373-1379.
- Feldman DR, Turkula S, Ginsberg MS, et al. Phase II trial of sunitinib in patients with relapsed or refractory germ cell tumor. *Invest New Drugs.* 2010; 28(4):523-8.
- Cardoso et al, Canon JL, Amadori D, et al. Tolerability of sunitinib in combination with docetaxel and trastuzumab as first-line therapy for HER2+ advanced breast cancer. *Cancer Res* 2009; 69(2 Suppl):Abstract nr 4120.
- Faivre S, Raymond E, Boucher E, et al. Safety and efficacy of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: an open-label, multicentre, phase II study. *Lancet Oncol.* 2009; 10(8):794-800.
- Blesa JMG et al. First reported activity of sunitinib in the context of platinum-resistant endometrioid ovarian cancer. *Clin Ovarian Cancer* 2009; 2(1):60-63.
- De Lima Lopes G Jr & Rocha Lima CM. Emphysematous cholecystitis in a patient with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib. *Pharmacotherapy.* 2007; 27(5):775-777.
- Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with high dose imatinib: randomized trial. *Lancet* 2004;
- Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol.* 2008; 26(4):626-32.

31. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30: 239-245.
32. Danan G, Bénichou C. Causality assesment of adverse drug reactions to drugs I. A novel method based on the conclusions of International consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 1993; 46: 1323-30.
33. María V, Victorino R. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology.* 1997; 26: 664-9.

# Notas informativas de seguridad

## Aliskireno: reevaluación del balance beneficio-riesgo.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) comunica a los profesionales sanitarios el inicio de la reevaluación del balance beneficio-riesgo de aliskireno después de la interrupción del ensayo clínico ALTITUDE.

En espera de las conclusiones finales de esta reevaluación, la AEMPS recomienda como medida de precaución:

- no prescribir medicamentos con aliskireno a pacientes diabéticos en tratamiento simultáneo con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o con antagonistas de receptores de angiotensina II
- revisar en la próxima consulta médica a este tipo de pacientes en tratamiento, utilizando otra alternativa terapéutica diferente a aliskireno

## Riesgo de hipomagnesemia asociado a los medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP).

Actualmente se encuentran autorizados un importante número de medicamentos que contienen IBP (omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol), constituyendo uno de los grupos farmacológicos más ampliamente utilizados.

En septiembre de 2008, el Centro Regional de Farmacovigilancia de Andalucía recibió la primera notificación espontánea de un caso de hipomagnesemia grave asociada al uso de un IBP. Se trataba de un paciente sometido a tratamiento a largo plazo con omeprazol 20mg/día, que ingresó en el hospital con un cuadro de tetania y que con posterioridad presentó una crisis convulsiva y un episodio de taquicardia ventricular en relación con la hipocalcemia severa que desarrolló de modo secundario a la hipomagnesemia. El paciente se recuperó tras la suspensión del IBP y la administración intravenosa de gluconato cálcico. A propósito del caso se inició un proceso de revisión de la información disponible, que se trasladó también al ámbito europeo, lo que permitió comprobar la notificación de casos similares en otros países europeos, y que, habiéndose comunicado casos para diferentes IBP, la hipomagnesemia podría ser un efecto de clase para estos medicamentos.

Tras el análisis realizado, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

Valorar la posibilidad diagnóstica de hipomagnesemia ante la aparición de sintomatología compatible no explicada en pacientes en tratamientos prolongados con IBP.

Considerar la posibilidad de realizar determinaciones plasmáticas de magnesio (previo al inicio y periódicamente durante el tratamiento) a aquellos pacientes:

- Sometidos a tratamientos prolongados con IBP.
- Que estén tomando IBP junto con digoxina o cualquier otro medicamento con capacidad para reducir los niveles plasmáticos de magnesio (ej.: diuréticos)

## La evaluación europea de la somatropina confirma la relación beneficio-riesgo favorable en las condiciones de uso autorizadas.

Tras la evaluación europea llevada a cabo, se confirma que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen somatropina permanece favorable para las indicaciones terapéuticas y dosis autorizadas.

Somatropina no debe administrarse si existe evidencia de actividad tumoral y no deben excederse las dosis máximas establecidas

## Atomoxetina (Strattera®) y aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca: nuevas recomendaciones.

La revisión de los datos procedentes de ensayos clínicos ha mostrado que atomoxetina puede producir cambios clínicamente importantes en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca, La AEMPS, establece las siguientes recomendaciones para los profesionales sanitarios:

- El uso de atomoxetina está contraindicado en pacientes con trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares graves en los que se puede esperar un deterioro con un incremento en la presión arterial o en la frecuencia cardíaca clínicamente importante.
- En aquellos pacientes en los que se esté considerando el tratamiento, se recomienda realizar un minucioso examen físico e historia clínica para evaluar la presencia de enfermedad cardíaca.
- Atomoxetina debe utilizarse con precaución en pacientes que pudiesen empeorar por un aumento de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca,

tales como pacientes con hipertensión, taquicardia, o enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares.

- La frecuencia cardíaca y la presión arterial se deben medir y registrar en todos los pacientes antes de que comiencen el tratamiento con atomoxetina, así como después de cada ajuste de dosis y al menos cada 6 meses durante el tratamiento. Si el paciente desarrolla síntomas que sugieran un trastorno cardíaco durante el tratamiento, debe ser remitido a un cardiólogo para una evaluación inmediata.

### Domperidona y riesgo cardíaco.

Algunos estudios epidemiológicos muestran que domperidona puede asociarse con un aumento de riesgo de arritmias ventriculares graves o muerte súbita de origen cardíaco. La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- Valorar si el paciente tiene antecedentes de patología cardíaca a la hora de prescribir domperidona, teniendo especial precaución en pacientes con antecedentes de prolongación de intervalos de la conducción cardíaca, particularmente QTc, con trastornos electrolíticos significativos o enfermedades cardíacas subyacentes como insuficiencia cardíaca congestiva.
- Utilizar la menor dosis eficaz posible, tanto en adultos como en niños.
- Tener especial precaución en el uso de domperidona en pacientes de edad avanzada o en aquellos que utilizan dosis altas de domperidona.

Las fichas técnicas y los prospectos de todos los medicamentos que contienen domperidona serán convenientemente actualizados.

### Escitalopram: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma.

Escitalopram puede producir una prolongación dosis dependiente del intervalo QT del electrocardiograma.

Por ello, la dosis máxima recomendada de escitalopram en pacientes mayores de 65 años se reduce a 10 mg al día.

### Citalopram y prolongación del intervalo QT del electrocardiograma.

Citalopram puede provocar prolongación del intervalo QT, siendo el riesgo mayor conforme aumenta la dosis administrada.

Debido a ello, la dosis máxima recomendada de citalopram se reduce a 40 mg al día. En pacientes mayores de 65 años o con disfunción hepática, la dosis máxima no deberá superar los 20 mg diarios.

### Dabigatrán (▲Pradaxa®) y riesgo de hemorragia: nuevas recomendaciones de vigilancia de la función renal.

Las nuevas recomendaciones de control de la función renal antes de iniciar el tratamiento con dabigatrán y durante el mismo, son las siguientes:

Antes de iniciar el tratamiento debe evaluarse la función renal en todos los pacientes, no debiéndose utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave.

Durante el tratamiento, debe evaluarse la función renal en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse.

En pacientes mayores de 75 años o con insuficiencia renal, debe evaluarse la función renal al menos una vez al año.

### Espironolactona y riesgo de Hiperpotasemia.

El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano sigue recibiendo notificaciones de casos graves de hiperpotasemia asociadas al uso de espironolactona, en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.

La AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios que la dosis recomendada para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (clase funcional III y IV de la NYHA) es de 25 a 50 mg diarios, debiéndose realizar mediciones periódicas de potasio sérico a lo largo del tratamiento.

### Metoclopramida: restricciones de uso en niños y adolescentes.

La AEMPS informa a los profesionales sanitarios sobre las nuevas condiciones de autorización de metoclopramida

Se contraindica su uso en niños menores de 1 año.

No se recomienda en niños y adolescentes entre 1 y 18 años. Se siguen evaluando en Europa los datos disponibles para este grupo de población.

## Derivados terpénicos en supositorios: restricciones de uso en niños.

Los derivados terpénicos (alcanfor, cineol, citral, eucalipto, mentol, niaouli, pino, terpineol, terpina, tomillo, trementina), provienen fundamentalmente de plantas. El uso más amplio de estos derivados es para el tratamiento sintomático de la tos, alteraciones bronquiales y síntomas catarrales.

El CHMP, ha revisado el balance beneficio/riesgo de estos medicamentos administrados en supositorios en niños.

Las conclusiones de esta revisión han sido que existe un riesgo de alteraciones neurológicas, en particular convulsiones, en niños de corta edad y en aquellos con antecedentes de epilepsia o de convulsiones febriles, por lo que el CHMP ha recomendado contraindicar su uso en niños menores de 30 meses o en aquellos con los antecedentes mencionados. Adicio-

nalmente, se ha concluido que la eficacia de estos medicamentos no está claramente demostrada al no disponerse de ensayos clínicos controlados con estos medicamentos en forma de supositorios en pacientes pediátricos.

Esta revisión no afecta a otras presentaciones diferentes a los supositorios como pueden ser formas de administración tópica, oral o inhalada.

En España, únicamente se encuentran comercializados Brota rectal supositorios niños y Pilka supositorios lactantes y niños. La AEMPS actualizará la ficha técnica y el prospecto de estos medicamentos con objeto de introducir esta contraindicación.

El texto íntegro de las alertas de seguridad de medicamentos emitidas por la AEMPS está disponible en la página web: <http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/home.htm>

### Reacciones adversas que deben ser notificadas

**Todas las reacciones a medicamentos nuevos** introducidos hace menos de cinco años en el mercado, identificados por el triángulo amarillo (▲).

**Para el resto de medicamentos:** *Reacciones graves*, (que ocasionen la muerte o pongan en peligro la vida, exijan hospitalización o prolongación, ocasionen discapacidad o invalidez significativa, constituyan una anomalía congénita o defecto de nacimiento) y las que se consideren importantes desde el punto de vista médico y *Reacciones no descritas* en la ficha técnica del medicamento.

## Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana Servicio de Ordenación y Control del Medicamento

### Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

C/ Micer Mascó 31-33, 46010 Valencia

Teléfonos: 96.386.80.65 / 96.386.99.78 / 96.386.71.80

FAX: 963868013

Correo electrónico: [farma\\_vig@gva.es](mailto:farma_vig@gva.es)

Notificación electrónica: <http://www.san.gva.es/val/prof/dgf/homedgf.html>

