

Infarto agudo de miocardio y pemetrexed

Acute myocardial infarction and pemetrexed

Sr. Director:

Pemetrexed es un fármaco citotóxico antimetabolito antifolato, que ejerce su acción antineoplásica antagonizando los procesos metabólicos dependientes del folato, impidiendo así la síntesis de novo de nucleótidos de purinas y pirimidinas. Dichos procesos son esenciales para la proliferación y división de las células neoplásicas¹.

Actualmente, pemetrexed está aprobado junto con cisplatino en el tratamiento del mesotelioma pleural maligno no resecable sin quimioterapia previa, y en cáncer de pulmón no microcítico, en primera línea en combinación con cisplatino, y en segunda línea en monoterapia¹.

Entre los efectos adversos más frecuentes destaca su toxicidad hematológica (neutropenia, leucopenia, anemia y trombocitopenia), siendo ésta limitante de la dosis. Otros efectos también frecuentes son los trastornos de la piel y tejido subcutáneo, trastornos hepatobiliares, con aumento de AST y ALT, trastornos gastrointestinales y trastornos generales, como fiebre y astenia¹⁻⁴.

En raras ocasiones, se han descrito casos de arritmias supraventriculares, hepatitis potencialmente graves, colitis con sangrado intestinal y rectal llegando incluso a producir una perforación intestinal, neumonitis intersticial con insuficiencia respiratoria, y graves episodios cardiovasculares y cerebrovasculares. Estos efectos fueron observados durante los ensayos clínicos previos a su comercialización¹⁻⁴.

Diversos estudios demuestran que tanto la toxicidad hematológica como la no hematológica resulta menor cuando se administran como premedicación ácido fólico y vitamina B₁₂.

A continuación se describe el caso de una paciente que presentó infarto agudo de miocardio (IAM) probablemente debido a la administración de pemetrexed.

Caso clínico

Mujer de 49 años, sin antecedentes patológicos de interés y ex fumadora de menos de 10 cigarrillos al día. En mayo de 2007 es diagnosticada de mesotelioma peritoneal maligno con extensión abdominal, por lo que comienza tratamiento quimioterápico con pemetrexed.

Desde el comienzo de la quimioterapia refiere dolor en hemitórax derecho de tipo opresivo y de aproximadamente 2 min de duración. Dichos episodios se presentan siempre a los pocos días de iniciar un nuevo ciclo con pemetrexed. En septiembre de 2007, 4 días después del tercer ciclo de quimioterapia, acude al servicio de urgencias por vómitos y un fuerte dolor torácico que irradia a ambas extremidades superiores. Se le realiza un electrocardiograma, en el que se muestra una onda Q en V2 y aVL y una elevación del segmento ST con onda T isodifásica. La analítica muestra una elevación de las troponinas cardíacas como resultado de la necrosis miocárdica. Se decide su ingreso en el servicio de cardiología, donde se diagnostica un cuadro de cardiopatía isquémica con IAM complicado con una trombosis mural muy llamativa y con múltiples fenómenos cardioembólicos.

Tras la sospecha de la relación entre el uso de pemetrexed y el IAM, se modificó el tratamiento quimioterápico, sustituyendo pemetrexed por gemcitabina, ante lo cual la paciente se recupera del cuadro cardiovascular.

Tres meses después la paciente fallece, no a causa del IAM, sino debido a su enfermedad de base.

Discusión

El IAM se considera una reacción adversa infrecuente a pemetrexed, ya que no se ha encontrado ningún caso descrito en la literatura científica tras su comercialización. Sin embargo, tras consultar la ficha técnica, hemos comprobado que durante los ensayos clínicos previos a su comercialización, se comunicaron con poca frecuencia episodios adversos cardiovasculares y cerebrovasculares graves, incluyendo IAM, angina de pecho, accidente cerebrovascular y accidente isquémico transitorio. La mayoría de ellos fueron notificados cuando se administró pemetrexed junto con cisplatino, y en la mayor parte de los casos los pacientes presentaban algún factor de riesgo cardiovascular^{1,2}. De un total de 4.963 pacientes incluidos en 42 estudios, 128 manifestaron efectos cardiovasculares. A 30 de los 128 pacientes se les relacionó directamente el efecto cardiovascular con pemetrexed. En este grupo de 30 pacientes se detectaron 28 episodios de toxicidad miocárdica y 8 cerebrovasculares. Únicamente 5 de ellos habían recibido pemetrexed en monoterapia². En nuestro caso la paciente era ex fumadora pero no presentaba otros factores de riesgo cardiovascular previos al tratamiento con pemetrexed.

Durante el tratamiento con pemetrexed la analítica de la paciente mostró valores normales de creatinina sin evidenciarse ningún tipo de alteración de la función renal que pudiera explicar una mayor toxicidad del fármaco. Asimismo, la paciente no recibía tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos, los cuales se ha visto en la bibliografía que disminuyen la excreción renal de pemetrexed aumentando el riesgo de toxicidad^{1,2}.

Para establecer la relación causal de un efecto adverso, es imprescindible determinar la relación temporal entre la exposición al fármaco sospechoso y la aparición de una reacción adversa. En el caso que presentamos, se ha podido establecer esta relación temporal, dado que pemetrexed se administró previamente a la aparición del episodio adverso. Además, dicho episodio ocurrió pocos días después de la administración del tercer ciclo de quimioterapia, y previamente, tras los 2 ciclos anteriores, la paciente mostró una sintomatología similar que se manifestó como dolor torácico de tipo opresivo. Pemetrexed es el único fármaco sospechoso de la aparición del IAM, puesto que la paciente no recibía medicación concomitante, y no hay otros factores que pudieran explicar dicha reacción adversa.

Tras la sospecha de que el episodio adverso pudiera deberse a pemetrexed, se suspendió el ciclo de quimioterapia sustituyéndolo por gemcitabina. A partir de ese momento la paciente mostró una recuperación gradual de los síntomas cardiovasculares.

La reacción adversa fue comunicada al Sistema Español de Farmacovigilancia, y, de acuerdo con el algoritmo de Karl y Lasagna modificado, la relación de causalidad se clasificó como *probable*.

Tras realizar una consulta en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA), encontramos que, desde la comercialización de pemetrexed hasta el momento, se realizaron 10 notificaciones de reacciones adversas, 3 de las cuales estaban relacionadas con efectos cardiovasculares. En uno de los casos se produjo una hemorragia cerebral mortal. Los otros 2 casos presentaron enfermedad coronaria y alteración cerebrovascular, respectivamente, ambas graves, que precisaron ingreso hospitalario.

El IAM por pemetrexed es una reacción adversa que, dada su gravedad, es necesaria tener en cuenta cuando se emplea dicho fármaco, fundamentalmente si se utiliza en combinación con cisplatino. Además, se debe utilizar con mayor precaución en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

Bibliografía

1. Ficha técnica de Alimta®. Laboratorio Eli Lilly Netherland BV. Noviembre 2004.
2. European Medicines Agency. Alimta®. European Public Assessment Reports (EPAR) [consultado, Jun 2008]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/alimta/alimta.htm>
3. Pemetrexed. DrugDex®. Drug Evaluation. Micromedex Healthcare Series 2008.
4. Pemetrexed: Drug Information. UpToDate® [consultado, Jun 2008]. Disponible en: http://www.utdol.com/online/content/topic.do?topicKey=drug_l_z/39264&selectedTitle=1-34&source=search_result

M. Pío-Asín, G. Segrelles-Bellmunt, A. Arrondo-Velasco y M. Sarobe-Carricas

Servicio de Farmacia, Hospital de Navarra, Pamplona, Navarra, España

Correo electrónico: mpioasin@hotmail.com (M. Pío-Asín).

Insuficiencia suprarrenal asociada a acetato de megestrol en un paciente con el virus de la inmunodeficiencia humana

Suprarenal insufficiency associated with megestrol acetate in an HIV patient

Sr. Director:

El acetato de megestrol es un progestágeno indicado en el tratamiento de la anorexia-caquexia asociada a neoplasia avanzada, o a una pérdida significativa de peso en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹. Se ha observado que posee la propiedad de incrementar el apetito, y de ahí su posible utilidad en la caquexia. Aunque su mecanismo de acción se desconoce, la ganancia de peso observada parece deberse a cierta actividad glucocorticoide intrínseca de la molécula, debida a

la reactividad cruzada de los receptores de hormonas esteroideas, junto con una supresión secundaria del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal (EHH)². Esto puede producir manifestaciones clínicas como el síndrome de Cushing o la diabetes de reciente comienzo³ (debido a su actividad glucocorticoide) o insuficiencia suprarrenal⁴ (debido a la supresión del EHH, con una disminución de las concentraciones de ACTH y cortisol endógeno).

Caso clínico

Varón de 53 años, diagnosticado de infección por el VIH en 1993, en tratamiento antirretroviral desde 1994, con antecedentes de carcinoma epidermoide de pulmón curado tras neumectomía. En febrero de 2007 presentaba linfocitos CD4+ 288 cel/ μ l y carga viral indetectable (< 40 copias/ml), en tratamiento con lamivudina, didanosina y efavirenz desde agosto del 2001 y atorvastatina desde diciembre del 2004, con una adherencia superior al 95%. El 24 de mayo de 2007 empezó tratamiento con acetato de megestrol (Maygace® altas dosis) por un síndrome constitucional inespecífico moderado con pérdida de peso. Inicialmente, con una dosis de 400 mg/día por vía oral durante pocos días y aumentando la dosis a 800 mg durante otros 7 o 10 días. Tras el aumento de dosis el paciente refirió fatiga, astenia y lesiones cutáneas aparentemente equimóticas en antebrazos, motivo por el que se bajó la dosis a 400 mg/día, a sugerencia de su médico de atención primaria. Un mes más tarde se realizaron las primeras determinaciones de cortisol (1,8 μ g/dl [VR 6-28 μ g/dl]), que confirmaron la supresión del EHH. Los valores de sodio (138 mEq/l) y potasio (4,72 mEq/l) se encontraban dentro de los límites de la normalidad, y no había hipotensión. Ante la sospecha de ser el desencadenante de la insuficiencia suprarrenal, se retiró el acetato de megestrol y continuó con el mismo tratamiento antirretroviral e hipolipemiante. Se inició tratamiento glucocorticoide sustitutivo con hidrocortisona, inicialmente a dosis de 20 mg/día durante 3 meses y posteriormente 10 mg/día, hasta su suspensión en abril del 2008. Los valores de cortisol aumentaron a 38 μ g/dl 3 meses después de iniciar el tratamiento sustitutivo y se mantuvieron normales (22 μ g/dl) tras suspenderlo totalmente.

La reacción adversa fue comunicada al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) (caso n.º 16-12.297). En la evaluación de la relación de causalidad, aplicando el algoritmo del SEFV, la reacción adversa fue clasificada como *probable*. En la base de datos FEDRA del SEFV no había, en la fecha de la notificación, ningún caso de insuficiencia suprarrenal asociada al megestrol en España.

En nuestro caso, la insuficiencia suprarrenal se detectó sólo a los 2 meses de iniciar el tratamiento con acetato de megestrol, comenzando la sintomatología a los 15 días.

Discusión

Las anomalías funcionales asintomáticas del EHH son frecuentes en los pacientes con infección por el VIH; sin embargo, la insuficiencia suprarrenal clínicamente manifestada es rara y, cuando se presenta, se observa en estadios avanzados de la infección⁵.