

alcalina (FA) y descarta el diagnóstico de mononucleosis, hepatitis A, B, C, VIH y citomegalovirus.

Durante los días siguientes la paciente experimentó un cuadro de mala tolerancia al oseltamivir, con frecuentes náuseas y vómitos. El día 13 la analítica indica unos valores en aumento de GOT, GPT, FA y  $\gamma$ -glutamyltransferasa (GGT), por lo que se decide suspender el tratamiento con oseltamivir. Durante los días 14 y 15 estos valores continúan elevados aunque se aprecia un ligero descenso. El día 15 se obtiene un resultado negativo para el virus de la gripe A/H1N1 y, de acuerdo con la paciente, se procede al alta, con diagnóstico de hepatitis aguda con serología viral y marcador de autoinmunidad negativos, para seguimiento en consultas externas de Medicina Interna.

En las consultas del 22 y 31 de julio se apreció una clara mejoría de los síntomas y la evolución favorable de los niveles de las enzimas hepáticas, aproximándose a la normalidad (tabla 1).

## Discusión

Las actividades aspartato-aminotransferasa (ASAT) o GOT y alanín-aminotransferasa (ALAT) o GPT han sido ampliamente utilizadas como indicadores de lesión hepatocelular desde 1955. Actualmente pueden utilizarse también como indicadores de enfermedad cardíaca, distrofia muscular progresiva, carcinoma metastásico o mononucleosis infecciosa entre otras. Hay que destacar que la relación GOT:GPT o cociente de DeRitis es muy útil para discriminar la hepatitis alcohólica de otras enfermedades hepáticas y para el diagnóstico de las hepatitis víricas e infarto de miocardio. La GOT se utiliza como indicador a la hora de vigilar los tratamientos con fármacos potencialmente hepatotóxicos; un resultado de más de 3 veces el límite superior de la normalidad debe marcar la suspensión del tratamiento.

La GGT es una prueba sensible que refleja lesión hepatocelular, pero discrimina mal las diversas enfermedades hepáticas. Sus niveles suelen permanecer inalterados en hepatitis aguda pero, por el contrario, se encuentran muy elevados en los pacientes alcohólicos, en ictericia obstructiva, en infarto de miocardio o en el carcinoma metastásico. Además, también se observan valores muy elevados en

pacientes que utilizan dosis altas de paracetamol, incluso en ausencia de lesión hepática aparente.

Por su parte, los niveles de la isoenzima hepática de la FA pueden encontrarse anormalmente elevados cuando el flujo de la bilis está deteriorado o se desarrollan lesiones expansivas como granulomas o metástasis tumorales. Es un marcador característico en ictericia obstructiva, cirrosis biliar y colestasis intrahepática<sup>3</sup>.

En el caso que presentamos, la elevación de las enzimas hepáticas no tuvo consecuencias graves para la salud de la paciente, pero sí prolongó un día su estancia hospitalaria y propició dos consultas adicionales. Es importante que los profesionales sanitarios hagamos un seguimiento específico de los pacientes a tratamiento con oseltamivir dada la escasa experiencia que tenemos en España con este tratamiento.

La sospecha de esta reacción adversa fue comunicada al centro de farmacovigilancia de referencia mediante el sistema de tarjeta amarilla. La aplicación del algoritmo de Karch y Lasagna para valorar la imputabilidad y el origen causal de la reacción descrita por oseltamivir obtuvo el resultado de «probable».

## Bibliografía

1. Ficha técnica del Tamiflu<sup>®</sup>. Laboratorio Roche Farma, S.A. Mayo 2009.
2. Dutkowski R, Thakrar B, Froehlich E, et al. Safety and pharmacology of oseltamivir in clinical use. *Drug Saf.* 2003;26:787–801.
3. Henry JB. Diagnóstico y tratamiento Clínicos por el Laboratorio, 9ª ed. New York: Masson-Salvat Medicina; 1993 p. 238–40.

J.C. de Miguel-Bouzas<sup>a,\*</sup>, E. Castro-Tubío<sup>b</sup> y M.C. Freire-Vázquez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Povisa, Vigo, España

<sup>b</sup>Medicina Familiar y Comunitaria, Área Sanitaria de Santiago de Compostela, España

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcdemiguel@povisa.es  
(J.C. de Miguel-Bouzas).

doi:10.1016/j.farma.2009.11.005

## Angina de Prinzmetal en paciente tratado con capecitabina: a propósito de un caso

### Prinzmetal's angina in a patient treated with capecitabine: A case study

Sr. Director

La capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxica que, administrado por vía oral, actúa como un precursor del citotóxico 5-fluorouracil (5-FU). La capecitabina se activa a través de 3 pasos enzimáticos. La enzima

responsable de la conversión final a 5-FU, la timidina fosforilasa (ThyPasa), se encuentra en tejidos tumorales así como en tejidos normales aunque en estos últimos con niveles generalmente más bajos, lo que posibilita una acción más selectiva sobre las células tumorales<sup>1</sup>.

Actualmente en monoterapia está indicada para el tratamiento adyuvante tras cirugía de cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes) y el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico. También para el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico en pacientes que no hayan respondido a taxanos ni a un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina, o bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclina<sup>1</sup>.

Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el tratamiento son alteraciones gastrointestinales (especialmente diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estomatitis), síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar), fatiga, astenia y anorexia<sup>1</sup>.

En el caso del 5-FU, su cardiotoxicidad por vía intravenosa está bien documentada, siendo mayor cuando se administra en infusión continua de 24 h. Con la capecitabina es más infrecuente que ocurra; sin embargo, a pesar de su administración por vía oral y su mecanismo de acción más selectivo, también puede producir efectos adversos a nivel cardíaco como síndromes coronarios agudos<sup>2</sup>.

A continuación se describe el caso de una paciente que presentó angina de Prinzmetal debido probablemente a la administración de capecitabina.

## Caso clínico

Mujer de 77 años, alérgica a betalactámicos y anestésicos locales tipo éster (no tipo amida), sin factores de riesgo cardiovascular. En marzo de 2009 ingresa por un síndrome de oclusión intestinal, encontrándose a 32 mm del margen anal una lesión compatible con un adenocarcinoma de sigma, se toman biopsias y se remiten a anatomía patológica confirmando el hallazgo. Un mes más tarde se somete a cirugía realizándose una hemicolectomía izquierda con anastomosis latero-lateral. Desde el punto de vista oncológico, la enfermedad se estadía como T4 N0 M0 y se decide comenzar tratamiento adyuvante en mayo con monoterapia de capecitabina hasta un total de 8 ciclos, cada ciclo corresponde a una dosis diaria de 2.500 mg/m<sup>2</sup> repartida en dos tomas durante 14 días descansando una semana.

Al tercer día de tratamiento la paciente sufre un dolor opresivo retroesternal, que se irradia a hombro y brazo izquierdo acompañado de sudoración profusa, por lo que decide acudir a Urgencias. Comenta que en 48 h es la tercera vez que ha manifestado la misma sintomatología; sin embargo, a su llegada se encuentra asintomática, sin alteraciones electrolíticas ni electrocardiográficas y con test de troponina I negativo. Se inicia tratamiento antiagregante, anticoagulante y antiisquémico, a pesar de lo cual, unas horas más tarde presenta un nuevo episodio de dolor torácico, esta vez con alteraciones de la repolarización ventricular izquierda motivo por el cual ingresa en la UCI con el diagnóstico de síndrome coronario agudo.

Durante las primeras horas de ingreso en UCI la paciente responde bien a la intensificación de tratamiento antiisquémico, normalizándose el electrocardiograma. A pesar de ello, vuelve a sufrir un dolor anginoso típico con aumento de la onda T en cara anterior y lateral que se controla rápidamente con nitratos. Durante todo el ingreso se mantiene sistemáticamente en KILLIP I y con Tn 1 negativas. Se realizó un ecocardiograma que no mostró alteraciones significativas así como una coronariografía en la que se encontró una lesión moderada, del 50%, en el inicio del segmento distal de la arteria descendente anterior, el resto de arterias no mostraron lesiones obstructivas.

Dada la clínica de la paciente, su evolución y los hallazgos angiográficos se estableció el diagnóstico de angina de Prinzmetal. En cuanto al tratamiento con capecitabina se decidió su suspensión y cambio posterior por raltitrexed una vez superado el episodio.

## Discusión

El mecanismo por el cual las fluoropirimidinas producen cardiotoxicidad no es del todo conocido. Se han propuesto diversas teorías entre las que se encuentran el vasoespasm coronario, la toxicidad directa del miocardio, efectos trombogénicos o fenómenos autoinmunes<sup>3</sup>.

La angina de Prinzmetal es un trastorno cardíaco poco frecuente, se caracteriza por ciclos anginosos producidos por vasoespasm coronario debido a la contracción de la musculatura lisa del vaso más que por arteriosclerosis<sup>4</sup>.

Se ha postulado que un metabolito de la capecitabina relacionado con el 5-FU pudiera tener actividad vasoconstrictora similar a la endotelina-1, siendo el causante del cuadro<sup>5</sup>. Esto explicaría la buena respuesta de la paciente al tratamiento antiisquémico con antagonistas del calcio y nitratos.

Los hallazgos en las pruebas realizadas, ecocardiograma y coronariografía confirman este diagnóstico, ya que no se aprecian lesiones significativas. Además la paciente niega factores de riesgo cardiovascular ni ha recibido tratamiento quimioterápico previo con potencial cardiotoxicidad como se ha descrito en otros pacientes.

Si bien no es posible demostrar una relación etiológica, la asociación temporal entre el inicio de tratamiento con capecitabina y el inicio de la clínica coronaria es clara, coincidiendo con otros casos publicados en los que los síntomas se presentan entre las 3 h de comienzo de tratamiento hasta los 4 días<sup>5</sup>.

A pesar de la poca frecuencia con la que se produce este efecto adverso, deberá ser considerado a la hora de comenzar un tratamiento nuevo con capecitabina. Sobre todo si el paciente presenta factores de riesgo cardiovasculares o ha sufrido algún episodio similar, obligando a una adecuada monitorización del tratamiento, así como una buena educación al paciente para que comunique cualquier síntoma cardiovascular que pudiera manifestar.

La reanudación del tratamiento con capecitabina una vez superado el cuadro cardiotóxico no está del todo clara. La posibilidad de reducir la dosis hasta un 50% o administrar medicación profiláctica concomitante como nitratos o antagonistas del calcio no ha mostrado resultados clínicamente significativos<sup>3</sup>. Por tanto es preciso realizar más estudios que ayuden a decidir qué actitud terapéutica será la más adecuada en caso de suceder este tipo de efecto adverso.

## Bibliografía

1. Ficha técnica de Xeloda<sup>®</sup>. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Xeloda/H-316-PI-es.pdf>. Último acceso: 26/06/09.
2. Kosmas C, Kallistratos MS, Kopterides P, Syrios J, Skopelitis H, Mylonakis N, et al. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008;134:75-82.
3. Manojlovic N, Babic D, Stojanovic S, Filipovic I, Radoje D. Capecitabine cardiotoxicity: case reports and literature review. *Hepatogastroenterology*. 2008;55:1249-56.
4. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R. A variant form of angina pectoris. *Am J Med*. 1959;27:375-88.

5. Sestito A, Sgueglia GA, Pozzo C, Cassano A, Barone C, Crea F, et al. Coronary artery spasm induced by capecitabine. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2006;7:136–8.

F. Becerril Moreno<sup>a,\*</sup>, J. González Sanchez<sup>b</sup> y  
L. Arteche Eguizabal<sup>c</sup>

<sup>a</sup>*Servicio de Farmacia, Hospital Can Misses de Ibiza, Ibiza, España*

doi:10.1016/j.farma.2009.11.004

<sup>b</sup>*Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Can Misses de Ibiza, Ibiza, España*

<sup>c</sup>*Servicio de Farmacia, Hospital Virgen del Camino de Pamplona, Pamplona, España*

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fbecerril@hcm-ibiza.es  
(L. Arteche Eguizabal).