

M. Gutiérrez García^{a,*}, E. García Benayas^a,
F. Pérez Iglesias^b y B. García Díaz^a

^aServicio de Farmacia, Hospital Severo Ochoa, Leganés,
Madrid, España

^bServicio de Pediatría y Neonatología, Hospital Severo
Ochoa, Leganés, Madrid, España

doi:10.1016/j.farma.2009.12.006

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gugarma@gmail.com
M. Gutiérrez García).

Hepatitis aguda en paciente a tratamiento con oseltamivir

Acute hepatitis in a patient treated with oseltamivir

Sr. Director:

El oseltamivir es un antiviral indicado tanto en el tratamiento como en la prevención de la gripe en adultos y niños mayores de 1 año de edad cuando el virus está circulando por la comunidad.

La Agencia Española del Medicamento recomienda su uso, al igual que el zanamivir, en aquellos pacientes con gripe A/H1N1 cuyo estado clínico sea grave, o bien cuando el paciente tenga algún factor que aumente la probabilidad de tener una gripe complicada.

Actúa como inhibidor selectivo de las enzimas neuraminidasas del virus de la gripe, cuya actividad es importante para la entrada del virus en la célula no infectada¹.

El perfil de seguridad del oseltamivir se basa en los datos obtenidos de los ensayos clínicos realizados en 2.107 adultos y 1.032 niños que recibieron oseltamivir para el tratamiento de la gripe y de 2.914 adultos y 99 niños que tomaban oseltamivir para prevenir la gripe.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los adultos que participaron en los ensayos de tratamiento fueron vómitos y náuseas mientras que para los ensayos de prevención fueron náuseas y dolor de cabeza².

La ficha técnica del Tamiflu[®] (oseltamivir), informa también de la notificación de reacciones adversas adicionales,

posterior a su comercialización, entre las que destacamos los trastornos del sistema hepatobiliar, que clasifica como de frecuencia no conocida, e incluye hepatitis y aumento de las enzimas hepáticas en pacientes con enfermedad pseudogripal. Estos casos incluyen desde insuficiencia hepática a hepatitis fulminante mortal¹. Se ha intentado ampliar más esta información haciendo una búsqueda bibliográfica en PubMed y en Web of Knowledge pero no se ha obtenido ningún resultado. Incluso se ha contactado con el laboratorio fabricante y ha comunicado que no le constaba ninguna referencia bibliográfica al respecto.

Descripción del caso

Mujer de 32 años que acude al Servicio de Urgencias por un cuadro de 4 días de evolución consistente en astenia, mialgias y picos febriles de hasta 39 °C a pesar del tratamiento antitérmico con paracetamol. Como antecedentes personales destaca padecer una colitis a tratamiento con corticoides y migraña crónica. Alergia a metamisol y contraste yodado.

La exploración y la analítica son normales, exceptuando una discreta leucopenia sin mayor relevancia, pero por precaución se decide su ingreso en el Servicio de Medicina Interna el 10 de julio con el diagnóstico de síndrome gripal, procediéndose a la toma de muestras nasales e instaurándose tratamiento con oseltamivir, 75 mg cada 12 h y paracetamol, 1 g cada 8 h como estaba tomando en su domicilio.

Veinticuatro horas después de comenzar el tratamiento antiviral, los datos de laboratorio revelan unos niveles elevados de glutamato-oxaloacetato-transaminasa (GOT), de glutamato-piruvato-transamina (GPT) y de fosfatasa

Tabla 1 Evolución de las enzimas hepáticas desde la administración de oseltamivir

Fechas	GOT	GPT	FA	GGT	Observaciones
10-07-2009	—	—	—	—	Inicia oseltamivir
11-07-2009	196	139	90	31	
13-07-2009	594	796	265	153	Suspende oseltamivir
14-07-2009	567	834	284	168	
15-07-2009	597	821	245	154	Alta
20-07-2009	60	317	169	125	
29-07-2009	40	91	106	71	

FA: fosfatasa alcalina; GGT: γ -glutamilttransferasa; GOT: glutamato-oxaloacetato-transaminasa; GPT: glutamato-piruvato-transamina. Valores de referencia: GOT [9–37 U/l]; GPT [10–65 U/l]; FA [50–136 U/l]; GGT [5–55 U/l].

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 γ -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 intrahepática³.

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®. 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^{a,*}, E. Castro-Tubío^b y M.C. Freire-Vázquez^a

^aServicio de Farmacia, Hospital Povisa, Vigo, España

^bMedicina 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 tumorales¹.

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 antraciclina¹.