Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

Vol. 15, n.º 1 • enero - febrero 2017

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Encefalopatía posterior reversible de causa farmacológica
- Actualización de interacciones farmacológicas

Encefalopatía posterior reversible de causa farmacológica

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) es un trastorno neurológico grave, de inicio agudo o subagudo, que cursa con cefalea, alteración de la conciencia, convulsiones, alteración visual y edema cerebral vasogénico de predominio en la sustancia blanca posterior, sobre todo parietooccipital, obtenido por imágenes radiológicas.[1]

El mecanismo no es del todo conocido. Se han propuesto algunas hipótesis para explicar el edema y las lesiones, ya sea una hiperperfusión por pérdida de la autorregulación de la perfusión intracerebral o bien una disfunción endotelial y vasoconstricción causada por toxinas circulantes.[2]

Los principales factores de riesgo conocidos son la hipertensión arterial, la preeclampsia y la eclampsia, la insuficiencia renal y numerosos fármacos. Asimismo, una infección grave y una enfermedad autoinmunitaria pueden favorecer su aparición. El tratamiento es sintomático y está determinado por el proceso preexistente. El final de la exposición al factor desencadenante va seguido a menudo de la curación y evita las complicaciones. En la mayoría de los pacientes los síntomas y las lesiones radiológicas son reversibles, pero en algunos casos puede persistir alguna secuela neurológica relacionada con fenómenos de isquemia o hemorragia cerebral.[1]

Este síndrome se ha relacionado con varios fármacos **quimioterápicos**[3] **e inmunosupresores** (por toxicidad directa sobre el endotelio de los vasos y fuga capilar, y algunos también por aumento de la presión arterial) y con **medicamentos que aumentan la presión arterial** (véase el cuadro 1). Los pacientes con neoplasias hematológicas tienen un mayor riesgo.[4] Los trastornos suelen resolverse unos días después de retirar el fármaco, habitualmente sin secuelas.

Cuadro 1. Principales medicamentos que pueden causar el síndrome de encefalopatía posterior reversible[5]

- **Antineoplásicos dirigidos al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF):** bevacizumab,[6] sunitinib, sorafenib, pazopanib, aflibercept, axitinib, regorafenib, lenvatinib.
- **Otros antineoplásicos:** bortezomib y carfilzomib, trastuzumab, metotrexato, fluorouracilo, gemcitabina, derivados del platino, ciclofosfamida, pemetrexed, L-asparaginasa, rituximab, busulfán.[7]
- **Inmunosupresores:** ciclosporina, tacrolimús,[8] sirolimús, fingolimod, belatacept, interferones, anti-TNF (infliximab, etanercept), micofenolato.[9]
- **Fármacos que causan hipertensión arterial o retención de agua y sodio:** simpaticomiméticos vasoconstrictores (como fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, nafazolina, oximetazolina), vasopresina y desmopresina, corticoides (metilprednisolona, dexametasona) y AINE (diclofenaco), inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), venlafaxina, disulfiram, epoetinas o regaliz.

Conclusión

Cuando un paciente con hipertensión arterial crónica o insuficiencia renal, o bien una gestante con riesgo de eclampsia presenta una cefalea inexplicable, alteración de la conciencia o alteración visual, hay que pensar en una encefalopatía posterior reversible. Asimismo, debe considerarse este diagnóstico en un paciente tratado con un fármaco con efectos sobre todo vasculares o inmunitarios. Si se sospecha que la causa es farmacológica, su rápida retirada permite en general la curación y evita las complicaciones.

Bibliografía

1. Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. Lancet Neurol. 2015;14:914-25.
2. Fischer M, Schmutzhard E. Posterior reversible encephalopathy syndrome. J Neurol. 2017 Jan; 4.
3. How J, Blattner M, Fowler S, Wang-Gillam A, Schindler SE. Chemotherapy-associated Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. Neurologist. 2016;21:112-17.
4. Kamiya-Matsuoka C, Paker AM, Chi L, Youssef A, Tummala S, Loghin ME. Posterior reversible encephalopathy syndrome in cancer patients: a single institution retrospective study. J Neurooncol. 2016;128:75-84.
5. Encéphalopathies postérieures réversibles d'origine médicamenteuse. Rev Prescrire. 2016;36:907-10.
6. Eryılmaz MK, Mutlu H, Salim DK, Musri FY, Coşkun HŞ. Fatal posterior revesible leukoencephalopathy syndrome associated coma induced by bevacizumab in metastatic colorectal cancer and review of literature. J Oncol Pharm Pract. 2016;22:806-10.
7. Nakazato T, Sanada Y, Mihara A, Aisa Y. Intravenous busulfan-induced reversible leukoencephalopathy syndrome. Ann Hematol. 2011;90:1491-2.
8. Aruch DB, Renteria A. Simultaneous PRES and TMA secondary to tacrolimus after allogeneic bone marrow transplant. Blood. 2015;125:3963.
9. Khajuria B, Khajuria M, Agrawal Y. Mycophenolate-induced posterior reversible encephalopathy syndrome. Am J Med. 2016;23:e1072-3.

Actualización de interacciones farmacológicas

Entre los meses de enero y diciembre de 2016, a raíz de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha comunicado la incorporación de nueva información de interacciones en las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos que contienen los siguientes principios activos:

Principio activo	Interacciones	Recomendaciones
Antivirales de acción directa contra el virus de la hepatitis C (VHC): boceprevir; daclatasvir; dasabuvir; elbasvir, grazoprevir; ledipasvir, sofosbuvir; ombitasvir, paritaprevir, ritonavir; simeprevir; sofosbuvir; sofosbuvir, velpatasvir	Interacción entre los antivirales directos contra el VHC y los **antagonistas de la vitamina K** por causa de los cambios en la función hepática durante el tratamiento con los antivirales. Su uso simultáneo se asocia a una reducción del índice internacional normalizado (INR). En pacientes tratados con sofosbuvir y otro antiviral de acción directa, la **amiodarona** puede aumentar el riesgo de bradicardia grave y bloqueo cardíaco.	Se recomienda una vigilancia estrecha del INR en los pacientes que toman ambos grupos de medicamentos. En estos pacientes la amiodarona solo se debería administrar cuando no se pueda utilizar otro tratamiento antiarrítmico.
Benazepril	Su uso simultáneo con **ciclosporina** y **heparina** puede producir hiperpotasemia. El uso con **inhibidores de la mTOR** (diana del inhibidor de rapamicina en mamíferos), como el **sirolimus**, el **everolimus** y el **temsirolimus**, puede aumentar el riesgo de angioedema.	Se recomienda vigilar las concentraciones plasmáticas de potasio.
Besilato de amlodipino/ ramipril	Interacción de **trimetoprima** y sus productos de combinación (**cotrimoxazol**) con los IECA (inhibidores de la ECA): riesgo de hiperpotasemia. Interacciones entre ramipril y los **inhibidores del mTOR**: riesgo aumentado de angioedema. Interacción con **tacrolimus**: aumento de las concentraciones plasmáticas de tacrolimus. Interacción con **claritromicina**: aumento de las concentraciones plasmáticas ≠de amlodipino que causan hipotensión, mareo y síncope.	Se recomienda vigilar las concentraciones plasmáticas de potasio.

Cobicistat	El uso simultáneo de medicamentos que contienen cobicistat con **corticoides** metabolizados por el CYP3A (fluticasona y otros corticoides inhalados o nasales) puede aumentar el riesgo de padecer insuficiencia suprarrenal y un síndrome de Cushing.	No se recomienda el uso simultáneo de cobicistat y corticoides metabolizados por el CYP3A, excepto que los efectos beneficiosos esperados superen los riesgos potenciales, y debe vigilarse la aparición de efectos sistémicos del corticoide. En estos casos, se recomienda el uso de un corticoide no metabolizado por el CYP3A, especialmente si el corticoide se usa a largo plazo.
Dextrometorfano	El dextrometorfano es metabolizado por el CYP2D6 (se estima que un 10% de la población es metabolizadora lenta de esta enzima). Los **metabolizadores lentos** pueden experimentar efectos del dextrometorfano aumentados o prolongados. El uso simultáneo de **inhibidores potentes de la enzima CYP2D6**, como **fluoxetina**, **paroxetina**, **quinidina** y **terbinafina**, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano e incrementar el riesgo de sus efectos tóxicos (agitación, confusión, temblor, insomnio, diarrea y depresión respiratoria) y síndrome serotoninérgico. La **amiodarona, flecainida, propafenona, sertralina, bupropión, metadona, cinacalcet, haloperidol, perfenazina y tioridazina** también tienen efectos similares sobre el metabolismo del dextrometorfano.	Debe tenerse precaución en pacientes que son metabolizadores lentos del CYP2D6 o los tratados con inhibidores del CYP2D6. Si es necesario el uso simultáneo de inhibidores de CYP2D6 y dextrometorfano, debe controlarse el paciente y puede ser necesario reducir la dosis de dextrometorfano.
Furosemida/espironolactona	El uso simultáneo de furosemida/espironolactona con **medicamentos que aumentan las concentraciones plasmáticas de potasio** puede causar una hiperpotasemia grave. Entre otros fármacos, el uso simultáneo con **trimetoprima/sulfametoxazol** (**cotrimoxazol**) puede causar hiperpotasemia de trascendencia clínica.	Se recomienda vigilar las concentraciones plasmáticas de potasio.
Granisetrón	El uso simultáneo de los antagonistas de los receptores de serotonina 5-HT_3 en combinación con **fármacos serotoninérgicos**, como los **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina/adrenalina (ISRSN)**, puede favorecer la presentación de un síndrome serotoninérgico.	Se recomienda vigilar la aparición de síntomas de síndrome serotoninérgico.
Ketoconazol	Dado que el ketoconazol es inhibidor del CYP3A4, se ha actualizado la información sobre sus interacciones con medicamentos metabolizados por esta isoenzima.	Se recomienda no administrarlo simultáneamente con **apixabán**, **dabrafenib** o **cabozantinib** y se precisa una vigilancia minuciosa en pacientes tratados con **cabazitaxel**.
Nalmefeno	Con el fin de subrayar la contraindicación del uso simultáneo de nalmefeno con opiáceos, se incluye la metadona y la buprenorfina como ejemplos de opiáceos contraindicados.	Se contraindica el uso simultáneo de nalmelfeno con **opiáceos** como la **metadona** y la **buprenorfina**.

Paclitaxel	Dado que el paclitaxel es metabolizado parcialmente por las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4, su administración simultánea con fármacos inductores de dichas isoenzimas, como **rifampicina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz o nevirapina**, puede reducir su eficacia.	Se recomienda no administrarlo simultáneamente con fármacos inductores de dichas isoenzimas.
Pamidronato	Se ha observado un aumento de la incidencia de osteonecrosis maxilar cuando se administra pamidronato con **medicamentos antiangiogénicos**.	Se recomienda precaución en pacientes tratados simultáneamente con estos medicamentos.
Perindopril	El uso simultáneo de perindopril con **racecadotril** e **inhibidores de la mTOR** (como **everolimus, sirolimus, temsirolimus**) puede aumentar el riesgo de angioedema	Se recomienda vigilar la posible aparición de signos alérgicos.
Ticlopidina	El uso simultáneo de ticlopidina con **pentoxifilina** o con **ISRS** puede aumentar el riesgo de hemorragia.	Se recomienda precaución en pacientes tratados simultáneamente con estos medicamentos.

Más información
https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/home.htm

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Neus Rams.

Comité editorial Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Lluïsa Ibañez, Anna Jambrina, Marta Massanés, Manel Rabanal, Laia Robert

Conflicto de interés. Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

Subscripciones i bajas: en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 2462-5442 - Depósito Legal B-6420-2003

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, es necesario realizar la solicitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bien a la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat