

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 15, núm. 1 • gener - febrer 2017



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Encefalopatia posterior reversible de causa farmacològica
- Actualització d'interaccions farmacològiques

Encefalopatia posterior reversible de causa farmacològica ■

La síndrome d'encefalopatia posterior reversible (PRES) és un trastorn neurològic greu, d'inici agut o subagut, que cursa amb cefalea, alteració de la consciència, convulsions, alteració visual i edema cerebral vasogènic de predomini en la substància blanca posterior, sobretot parietooccipital, obtingut per imatges radiològiques.¹

El mecanisme no és del tot conegut. S'han proposat algunes hipòtesis per explicar l'edema i les lesions, ja sigui una hiperperfusió per pèrdua de l'autoregulació de la perfusió intracerebral, o bé una disfunció endotelial i vasoconstricció causada per toxines circulants.²

Els principals factors de risc coneguts són la hipertensió arterial, la preeclàmpsia i l'eclàmpsia, la insuficiència renal i nombrosos fàrmacs. Una infecció greu i una malaltia autoimmunitària també poden afavorir-ne l'aparició. El tractament és simptomàtic i està determinat pel procés preexistent. El final de l'exposició al factor desencadenant se segueix sovint de la curació i evita les complicacions. En la majoria de pacients els símptomes i les lesions radiològiques són reversibles, però en alguns casos pot persistir alguna seqüela neurològica relacionada amb fenòmens d'isquèmia o d'hemorràgia cerebral.¹

Aquesta síndrome s'ha relacionat amb diversos fàrmacs **quimioteràpics**³ i **immunosupressors** (per toxicitat directa sobre l'endoteli dels vasos i fuga capil·lar, i alguns també per augment de la pressió arterial) i amb **medicaments que augmenten la pressió arterial** (vegeu el quadre 1). Els pacients amb neoplàsies hematològiques tenen més risc.⁴ Els trastorns s'acostumen a resoldre uns dies després de retirar el fàrmac, habitualment sense seqüeles.

Quadre 1. Principals medicaments que poden causar la síndrome d'encefalopatia posterior reversible⁵

- **Antineoplàstics dirigits al factor de creixement de l'endoteli vascular (VEGF):** bevacizumab,⁶ sunitinib, sorafenib, pazopanib, aflibercept, axitinib, regorafenib, lenvatinib.
- **Altres antineoplàstics:** bortezomib i carfilzomib, trastuzumab, metotrexat, fluorouracil, gemcitabina, derivats del platí, ciclofosfamida, pemetrexed, L-asparaginasa, rituximab, busulfan.⁷
- **Immunosupressors:** ciclosporina, tacrolimús,⁸ sirolimús, fingolimod, belatacept, interferons, anti-TNF (infiximab, etanercept), micofenolat.⁹
- **Fàrmacs que causen hipertensió arterial o retenció d'aigua i de sodi:** simpaticomimètics vasoconstrictors (com ara fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, nafazolina, oximetazolina), vasopressina i desmopressina, corticoides (metilprednisolona, dexametasona) i AINE (diclofenac), inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS), venlafaxina, disulfiram, epoetines o la regalèsia.

■ Conclusió

Quan un pacient amb hipertensió arterial crònica o insuficiència renal, o bé una gestant amb risc d'eclàmpsia presenta una cefalea inexplicable, alteració de la consciència o alteració visual, cal pensar en una encefalopatia posterior reversible. També s'ha de considerar aquest diagnòstic en un pacient tractat amb un fàrmac amb efectes sobretot vasculars o immunitaris. Si se sospita que la causa és farmacològica, la retirada ràpida permet en general la curació i n'evita les complicacions.

Bibliografia

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 reversible 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.

Actualització d'interaccions farmacològiques ■

Entre els mesos de gener i desembre de 2016, arran de l'avaluació periòdica de les dades de farmacovigilància, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) ha comunicat la incorporació de nova informació d'interaccions a les fitxes tècniques i als prospectes dels medicaments que contenen els següents principis actius:

Principi actiu	Interaccions	Recomanacions
Antivirals d'acció directa contra el virus de l'hepatitis C (VHC): boceprevir; daclatasvir; dasabuvir; elbasvir, grazoprevir; ledipasvir, sofosbuvir; ombitasvir, paritaprevir, ritonavir; simeprevir; sofosbuvir; sofosbuvir, velpatasvir	Interacció entre els antivirals directes contra el VHC i els antagonistes de la vitamina K per causa dels canvis en la funció hepàtica durant el tractament amb els antivirals. L'ús simultani s'associa a una reducció de l'índex internacional normalitzat (INR). En pacients tractats amb sofosbuvir i un altre antiviral d'acció directa, l' amiodarona pot augmentar el risc de bradicàrdia greu i bloqueig cardíac.	Es recomana una vigilància estreta de l'INR en els pacients que prenen tots dos grups de medicaments. En aquests pacients l'amiodarona només s'hauria d'administrar quan no es pugui emprar un altre tractament antiarítmic.
Benazepril	L'ús simultani amb ciclosporina i heparina pot produir hiperpotassèmia. L'ús amb inhibidors de l'mTOR (diana de l'inhibidor de rapamicina en mamífers), com són el sirrolimús , l' everolimús i el temsirolimús , pot augmentar el risc d'angioedema.	Es recomana vigilar les concentracions plasmàtiques de potassi.
Besilat d'amlodipina/ramipril	Interacció de trimetoprim i els seus productes de combinació (cotrimoxazole) amb els IECA: risc d'hiperpotassèmia. Interaccions entre ramipril i els inhibidors de l'mTOR : risc augmentat d'angioedema. Interacció amb tacrolimús : augment de les concentracions plasmàtiques de tacrolimús. Interacció amb claritromicina : augment de les concentracions plasmàtiques d'amlodipina que causen hipotensió, mareig i síncope.	Es recomana vigilar les concentracions plasmàtiques de potassi.

Cobicistat	L'ús simultani de medicaments que contenen cobicistat amb corticoides metabolitzats pel CYP3A (fluticasona i altres corticoides inhalats o nasals) pot augmentar el risc de patir insuficiència suprarenal i una síndrome de Cushing.	No es recomana l'ús simultani de cobicistat i corticoides metabolitzats pel CYP3A, excepte que els efectes beneficiosos esperats superin els riscos potencials, i cal vigilar l'aparició d'efectes sistèmics del corticoide. En aquests casos, es recomana l'ús d'un corticoide no metabolitzat pel CYP3A, especialment si el corticoide s'usa a llarg termini.
Dextrometorfan	El dextrometorfan és metabolitzat pel CYP2D6 (s'estima que un 10% de la població és metabolitzadora lenta d'aquest enzim). Els metabolitzadors lents poden experimentar efectes del dextrometorfan augmentats o prolongats. L'ús simultani d' inhibidors potents de l'enzim CYP2D6 , com ara fluoxetina, paroxetina, quinidina i terbinafina , pot augmentar les concentracions plasmàtiques de dextrometorfan i incrementar el risc d'efectes tòxics del dextrometorfan (agitació, confusió, tremolor, insomni, diarrea i depressió respiratòria) i síndrome serotoninèrgica. L' amiodarona, flecaïnida, propafenona, sertralina, bupropió, metadona, cinacalcet, haloperidol, perfenazina i tioridazina també tenen efectes similars sobre el metabolisme del dextrometorfan.	S'ha de tenir precaució en pacients que són metabolitzadors lents del CYP2D6 o els tractats amb inhibidors del CYP2D6. Si és necessari l'ús simultani d'inhibidors de CYP2D6 i dextrometorfan, s'ha de controlar el pacient i pot ser necessari reduir la dosi de dextrometorfan.
Furosemida/espironolactona	L'ús simultani de furosemida/espironolactona amb medicaments que augmenten les concentracions plasmàtiques de potassi pot causar una hiperpotasèmia greu. Entre d'altres fàrmacs, l'ús simultani amb trimetoprim/sulfametoxazole (cotrimoxazole) pot causar hiperpotassèmia de transcendència clínica.	Es recomana vigilar les concentracions plasmàtiques de potassi.
Granisetró	L'ús simultani dels antagonistes dels receptors 5-HT ₃ de la serotonina en combinació amb fàrmacs serotoninèrgics , com ara els inhibidors de la recaptació de serotonina (ISRS) i els inhibidors de la recaptació de serotonina/adrenalina (ISRSN) , pot afavorir la presentació d'una síndrome serotoninèrgica.	Es recomana vigilar l'aparició de símptomes de síndrome serotoninèrgica.
Ketoconazole	Atès que el ketoconazole és inhibidor del CYP3A4, s'ha actualitzat la informació sobre les seves interaccions amb medicaments metabolitzats per aquest isoenzim.	Es recomana no administrar-lo simultàniament amb apixaban, dabrafenib o cabozantinib i cal una vigilància estreta en pacients tractats amb cabazitaxel .
Nalmefè	A fi de subratllar la contraindicació de l'ús simultani de nalmefè amb opiacis, s'inclou la metadona i la buprenorfina com a exemples d'opiacis contraindicats.	Es contraindica l'ús simultani de nalmefè amb opiacis , com ara la metadona i la buprenorfina .

Paclitaxel	Atès que el paclitaxel es metabolitza parcialment pels isoenzims CYP2C8 i CYP3A4, l'administració simultània amb fàrmacs inductors d'aquests isoenzims, com ara rifampicina, carbamazepina, fenitoïna, efavirenz o nevirapina , en pot reduir l'eficàcia.	Es recomana no administrar-lo simultàniament amb fàrmacs inductors d'aquests isoenzims.
Pamidronat	S'ha observat un augment de la incidència d'osteonecrosi maxil·lar quan s'administra pamidronat amb medicaments antiangiogènics .	Es recomana precaució en pacients tractats simultàniament amb aquests medicaments.
Perindopril	L'ús simultani de perindopril amb racecadotril i inhibidors de l'mTOR (com everolimús, sirolimús, temsirolimús) pot augmentar el risc d'angioedema.	Es recomana vigilar la possible aparició de signes al·lèrgics.
Ticlopidina	L'ús simultani de ticlopidina amb pentoxifil·lina o amb ISRS pot augmentar el risc d'hemorràgia.	Es recomana precaució en pacients tractats simultàniament amb aquests medicaments.

Més informació

<https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/home.htm>

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Neus Rams.

Comitè 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

Conflicte d'interès. Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

Subscripcions i baixes: a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

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

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

<http://medicaments.gencat.cat>