

desequilibrio entre los factores procoagulantes y anticoagulantes. Este desequilibrio es el causante de un estado de hipercoagulabilidad que, unido a la terapia con IFN-alfa o con la combinación de IFN-alfa y ribavirina en pacientes con hepatitis viral, parece ser el principal causante de la trombosis de la vena de retina<sup>3,5-8</sup>. Además, la propia hepatitis también ha sido relacionada con la producción de anticuerpos trombogénicos<sup>5</sup>.

En general, los pacientes referenciados en la literatura médica presentaban un estado avanzado de la enfermedad (cirrosis) y, además, mutaciones genéticas (del factor V de Leiden, gen de la protrombina) u otros factores predisponentes a estados de hipercoagulabilidad (hiperlipidemias, diabetes mellitus o fumadores)<sup>3,5-8</sup>.

En nuestro caso, el paciente no presentaba antecedentes de hipertensión, diabetes mellitus ni hiperlipidemia, pero era fumador, tenía hepatitis por virus C, estaba en terapia con IFN-alfa y ribavirina y presentaba anticuerpos antimúsculo liso y un valor de la proteína S ligeramente disminuido.

Los IFN son proteínas pleiotrópicas con actividad antiviral, antiinflamatoria, antiangiogénesis e inmunomoduladora. Un mecanismo posible de la trombosis de la vena retiniana puede ser el propuesto por Guyer et al en 1993. Ellos sugieren que la terapia con IFN puede causar depósitos de inmunocomplejos en la vasculatura de la retina e infiltración leucocitaria, provocando isquemia de retina, congestión y hemorragias<sup>6</sup>. También se ha notificado la producción de anticuerpos trombogénicos por terapia con IFN, incluyendo crioglobulinas, anticuerpos antinucleares, anticuerpos antimúsculo liso, antitiroglobulinas y anticuerpos antifosfolípidos, que pueden contribuir a la patogénesis de un estado de hipercoagulabilidad<sup>3</sup>.

Los anticuerpos antimúsculo liso no parecen estar relacionados directamente con eventos trombóticos, aunque sí se han asociado a la producción de otros anticuerpos trombogénicos, como los anticuerpos anticardiolipina<sup>3</sup>. Por otro lado, los valores bajos, pero no patológicos, de la proteína S no explican por sí solos la producción de un estado de hipercoagulabilidad pero, unidos al resto de los factores procoagulantes (hábito tabáquico, hepatitis viral y la terapia con IFN-alfa más ribavirina), pueden ser los causantes del desequilibrio en la coagulación del paciente, dando lugar a la oclusión de la vena retiniana<sup>3-8</sup>.

Actualmente, el paciente se encuentra estable y en recuperación, aunque con deterioro de la función visual en el ojo afectado.

Esta reacción adversa ha sido notificada por el método de Tarjeta Amarilla al Centro Regional de Farmacovigilancia. Para discernir la terapia combinada con peginterferón-alfa y ribavirina de otros factores como posibles causas de la reacción observada se utilizó el algoritmo de Karch-Lasagna, obteniendo una puntuación de 7 definitiva de RAM probable.

## Bibliografía

1. Pegintron®. The European Public Assessment Report (EPAR). European Medicines Agency (EMA); c1995-2010. [actualizado 22/1/2010; consultado 17/10/2009]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Pegintron/emea-combined-h280es.pdf>.
2. Rebetol®. The European Public Assessment Report (EPAR). European Medicines Agency (EMA); c1995-2010 [actualizado 22/1/2010; consultado 17/10/2009]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Rebetol/emea-combined-h246es.pdf>.
3. Nadir A, Amin A, Chalisa N, Van Thiel DH. Retinal vein thrombosis associated with chronic hepatitis C: A case series and review of the literature. *J Viral Hepat.* 2000;7:466-70.
4. Risk factors for branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Am J Ophthalmol.* 1993;116:286-96.
5. Zandieh I, Adenwalla M, Cheong-Lee C, Ma PE, Yoshida EM. Retinal vein thrombosis associated with pegylated-interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2006;12:4908-10.
6. Guyer DR, Tiedeman J, Yannuzzi LA, Slakter JS, Parke D, Kelley J, et al. Interferon-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1993;111:350-6.
7. Sene D, Touitou V, Bodaghi B, Saadoun D, Perlemuter G, Cassoux N, et al. Intraocular complications of IFN-alpha and ribavirin therapy in patients with chronic viral hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2007;13:3137-40.
8. Goncalves LL, Farias AQ, Goncalves PL, D'Amico EA, Carrilho FJ. Branch retinal vein thrombosis and visual loss probably associated with pegylated interferon therapy of chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2006;12:4602-3.

A. Such Díaz\*, N. Barrueco, C. Esteban Alba e I. Escobar Rodríguez

*Servicio de Farmacia, Hospital Infanta Leonor, Madrid, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [asuch.hdoc@salud.madrid.org](mailto:asuch.hdoc@salud.madrid.org) (A. Such Díaz).

doi:10.1016/j.farma.2010.01.010

## Alteración hepática tras tratamiento con tolvaptán

### Hepatic alteration after treatment using tolvaptan

Sr. Director:

Tolvaptán es un nuevo antagonista del receptor de la vasopresina V2 autorizado para su comercialización por la EMEA en Mayo de 2009, y en el momento en que ocurre el presente caso en trámites para su aprobación por la AEMyPS con la indicación de tratamiento de pacientes adultos con hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)<sup>1,2</sup>.

La hiponatremia debida a SIADH es el trastorno electrolítico que se observa con más frecuencia en la práctica clínica, viéndose entre un 15-30% de los pacientes hospitalizados de forma aguda o crónica<sup>3</sup>. Su etiología es múltiple, entre las causas más frecuentes que provocan SIADH se encuentran: tumores pulmonares y no torácicos, trastornos del sistema nervioso central, inducción por fármacos (inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, vincristina, nicotina...), enfermedades pulmonares de tipo infeccioso o mecánicas, ejercicio extenuante prolongado<sup>4</sup>. El tratamiento estándar de la hiponatremia debida a SIADH en situaciones agudas se basa en restricción hídrica y perfusión con suero salino hipertónico,

que se debe acompañar de furosemida para tratar la sobrecarga de volumen o prevenirla en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida<sup>3</sup>. Tradicionalmente a los pacientes que no respondían a estas medidas se les trataba con demeclociclina, fármaco actualmente no disponible. Una hiponatremia leve (135–130 mEq/l) suele cursar de manera asintomática, las formas moderadas o graves suelen estar asociadas a sintomatología neurológica, como disminución del estado de conciencia, confusión, cefalea, alucinaciones, convulsiones, y otras como fatiga, irritabilidad, inapetencia, calambres musculares.

## Descripción del caso

Se presenta el caso de un hombre de 75 años con antecedentes personales de cataratas intervenidas en ambos ojos, episodio neurológico compatible con accidente cerebrovascular isquémico sin secuelas motoras, diabetes mellitus tipo 2, ingreso previo por encefalopatía, crisis comicial e infección por *Acinetobacter spp.*, sin alergias medicamentosas conocidas, y sin otros antecedentes patológicos o hábitos que pudieran relacionarse con una posible patología hepática a la fecha de ingreso. El paciente ingresa en oftalmología por luxación de lente intraocular de la que es intervenido, a los 3 días presenta un episodio de desorientación y pérdida de fuerza en el miembro superior derecho de 30 a 45 min de duración, repitiéndose en días posteriores. La analítica más relevante muestra un  $\text{Na} < 130 \text{ mEq/l}$  y una osmolaridad sérica de 257 mOsmol, mostrando un cuadro de hiponatremia severa con clínica neurológica. Tras descartar otras posibles causas que explicasen el bajo nivel de sodio, como administración de diuréticos, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, o insuficiencia renal, se llega al diagnóstico de SIADH de probable origen paraneoplásico por nódulo pulmonar en hilio izquierdo no accesible por fibrobroncoscopia. Se inicia sueroterapia hipertónica y restricción hídrica. El paciente no responde a estas medidas manteniendo valores séricos de sodio anormalmente bajos ( $\text{Na} = 120\text{--}128 \text{ mEq/l}$ ), por lo que el equipo médico se plantea el uso de demeclociclina, que solicita al servicio de farmacia. Tras realizar las gestiones oportunas se comunica la no disponibilidad de demeclociclina y la posibilidad de usar tolvaptán, un fármaco recientemente aprobado por la EMEA para la indicación requerida. El paciente inicia tratamiento con tolvaptán a una dosis de inicio de 15 mg/día, que posteriormente se incrementó a 30 mg/día, dosis con la que es dado de alta con seguimiento ambulatorio. En una analítica realizada 24 días después del inicio del tratamiento, el paciente presenta valores que muestran una evidente alteración hepática ( $\text{GPT} = 378$ ,  $\text{GOT} = 255$ ,  $\gamma\text{GT} = 3585$ ). Los valores de enzimas hepáticas obtenidos en una analítica previa al inicio de tolvaptán fueron:  $\text{GPT} = 50$ ,  $\text{GOT} = 29$ ,  $\gamma\text{GT} = 468$ . Tras estos resultados se decide suspender el tratamiento con tolvaptán, y los valores de enzimas hepáticas, sin recuperar valores normales disminuyen notablemente después de suspender tolvaptán ( $\text{GPT} = 175\text{--}94$ ,  $\text{GOT} = 228\text{--}186$ ,  $\gamma\text{GT} = 619\text{--}381$ , 11 y 23 días respectivamente tras la retirada).

El paciente vuelve a ingresar 41 días después del alta por afectación del estado general y clínica digestiva y fallece 11 días más tarde con metástasis hepáticas confirmadas por biopsia.

## Discusión

El aumento de ADH es clave en la aparición de la hiponatremia derivada de SIADH, por lo que es lógico pensar que un fármaco que antagonice este receptor, tendrá buenos resultados en el control de este trastorno electrolítico. Tolvaptán es un antagonista selectivo del receptor V2 de la vasopresina, que por tanto favorece la acuareisis, o excreción de agua sin electrolitos. Tolvaptán se administra por vía oral, por lo que tras iniciar el tratamiento bajo la supervisión de un médico especialista para controlar la posología en función de la concentración sérica de sodio y el estado volémico, el paciente puede continuar el tratamiento en casa, evitando de este modo un importante número de estancias hospitalarias que requeriría el tratamiento basado en restricción hídrica y/o suero salino hipertónico.

Dos ensayos clínicos pivotaes han estudiado la eficacia y seguridad de tolvaptán para tratar la hiponatremia: SALT-1, SALT-2, cuya descripción aparece en el artículo «Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia»<sup>5</sup>. En ambos estudios, de diseño similar, multicéntricos, doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo, se mostró que en el grupo que recibían tolvaptán aumentaba la concentración sérica de sodio más que en el grupo que recibían placebo ( $p < 0,001$ ) en el día 4 y 30. Respecto a la seguridad los efectos adversos más relevantes aparecidos han sido sed, sequedad de boca, disminución del apetito, astenia, poliuria, aumento de creatinina en sangre, hipotensión ortostática, hipercalemia, hiperglucemia, náuseas y estreñimiento<sup>5</sup>. En ningún caso aparecen alteraciones hepáticas como acontecimientos adversos relacionados a este fármaco. Además en estos estudios se incluyeron pacientes con hiponatremia euvolémica o hipervolémica de diferentes causas, como insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática y SIADH, por lo que parece se quiera dirigir el fármaco a este heterogéneo grupo de población. Respecto a pacientes con insuficiencia hepática, la ficha técnica de la EMEA sólo hace mención a que el aclaramiento de tolvaptán no se ve afectado en insuficiencia hepática leve o moderada (clase A y B de Child-Pugh) y que se dispone de información muy limitada en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-plugh).

Aunque en el caso descrito el paciente ya tenía una predisposición de daño hepático, parece existir una clara relación entre la administración de tolvaptán, la elevación de los niveles de enzimas hepáticas y la disminución tras su retirada. Parece por tanto, cuanto menos recomendable, vigilar con atención la función hepática en pacientes que vayan a ser tratados con tolvaptán, máxime si presentan función hepática alterada y valorar rigurosamente el balance beneficio/riesgo.

La reacción adversa sospechada en este caso fue notificada al sistema nacional de farmacovigilancia mediante tarjeta amarilla.

## Bibliografía

1. Ficha técnica de tolvaptán (EMEA). [Citado 12/1/2010]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/samsca/H-980-PI-es.pdf>.

2. CHMP Assessment Report for Samsca® (EMEA). [Citado 12/1/2010]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/samsca/H-980-en6.pdf>.
3. Upadhyay A, Jaber BL, Madias ME. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med.* 2006;119 Suppl 1:S30–5.
4. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med.* 2007;120(11 Supl 1):S1–21.
5. Schrier RW, Gross P, Gheorghiadu M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med.* 2006;355:2099–112.

A. Cabello Muriel<sup>a,\*</sup>, J.F. Marín Pozo<sup>a</sup>, A. Alcalá Sanz<sup>a</sup> e D. Carrillo Ortiz<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Jaén, Jaén, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Jaén, Jaén, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [aurelio\\_cabello@yahoo.es](mailto:aurelio_cabello@yahoo.es) (A. Cabello Muriel).

doi:10.1016/j.farma.2010.04.005

## Adición de vitaminas y oligoelementos a la nutrición parenteral

### Vitamin and oligoelement additives in parenteral nutrition

Sr. Director

Se reconoce, hoy día, que la nutrición parenteral y en especial la administrada por vía periférica (NPP) es una opción terapéutica segura, eficiente y eficaz en pacientes que precisan nutrición parenteral durante un periodo de tiempo corto y que se encuentran en fase catabólica, con riesgo de desarrollar complicaciones nutritivo-metabólicas, especialmente, si son frágiles o presentan signos de desnutrición<sup>1</sup>. La NPP está indicada en pacientes que precisan nutrición parenteral, pero presentan dificultad de acceso de las vías venosas centrales, o como suplemento de la nutrición enteral artificial hasta que con esta se puedan aportar los requerimientos diarios<sup>2</sup>. Es asimismo la única opción viable cuando se retira una vía de acceso central, debido a una sospecha de proceso séptico asociado al catéter, y se está a la espera de implantar una nueva vía de acceso central. Con frecuencia en estas circunstancias la NPP es el único aporte alimentario y proporciona junto a los macronutrientes clásicos, glucosa, lípidos y proteínas, los electrolitos, vitaminas y oligoelementos que el organismo precisa para una eficiente utilización metabólica de la nutrición.

La reciente aparición de nuevas presentaciones industriales de nutrición parenteral en forma de bolsas bi- y tricamerales, las cuales no precisan formulación en el Servicio de Farmacia, ni condiciones especiales de conservación, ha propiciado que en algunos hospitales las unidades de enfermería dispongan de existencias de estos preparados

de nutrición parenteral que son directamente empleados sin la adición de vitaminas y oligoelementos. En este sentido, algunos Servicios de Farmacia, en base a criterios logísticos, han impulsado la presencia de estas presentaciones en las unidades de enfermería lo cual va a condicionar su utilización al margen del sistema convencional de identificación previa del paciente. Este criterio se fundamentaría en la creencia apriorística de que el soporte nutritivo va a ser de corta duración y de que no se compromete la eficacia ni la seguridad del enfermo. Sin embargo debiéramos considerar que con estas medidas podemos estar enmascarando la dispensación y administración de una fórmula nutricional incompleta, con falta de conciliación entre lo prescrito y lo dispensado. La presente carta pretende señalar posibles efectos adversos asociados a esta posible práctica y enfatizar que en nuestra opinión el código de buenas prácticas obliga a la adición de estos micronutrientes vitales.

En primer término merece ser destacado que la NPP se administra, debido a la mejora en el manejo de las vías y del material empleado, durante periodos de tiempo más prolongados<sup>1,2</sup>. En nuestra experiencia no es infrecuente nutrir a enfermos periféricamente durante 10-12 días. De hecho en el medio hospitalario las diferencias en la duración o periodo de tiempo que se mantienen ambas modalidades nutritivas son cada vez menores.

A esto habría que añadir que los pacientes tributarios de nutrición parenteral, tanto central como periférica, presentan seguramente un compromiso en sus reservas corporales de vitaminas y minerales. Así, se ha demostrado que tras la cirugía bariátrica se producen deficiencias tisulares en tiamina, vitaminas liposolubles, ácido fólico y zinc; que en el post-operatorio de cirugía abdominal y cirugía pancreática post-hemorrágica los niveles de tiamina están comprometidos; que los pacientes gastrectomizados presentan menos reservas de B<sub>1</sub>, B<sub>12</sub> y vitamina C; que en casos de hiperemesis gravidarum la tiamina y la vitamina K están disminuidas; y que el paciente transplantado puede tener comprometidos sus depósitos de micronutrientes<sup>3,4</sup>. Esta susceptibilidad a desarrollar pérdidas en las reservas vitamínicas, también se extiende a los minerales traza, pudiéndose decir que se han descrito deficiencias en selenio, cobre, cromo y zinc en muchas de las situaciones anteriormente citadas. Entre los pacientes que también están expuestos a un riesgo de posibles déficits micronutricionales, no podemos dejar de citar a los pacientes caquéticos, a los cirróticos, a los alcohólicos, a los tratados con diuréticos, a los que tienen vómitos frecuentes, a aquellos que presentan cuadros de malabsorción intestinal, o cuadros constitucionales y los expuestos a pérdidas importantes de fluidos biológicos a través de fístulas, drenajes o úlceras<sup>5</sup>. Los pacientes bajo cuidados críticos y los sometidos a intervenciones quirúrgicas severas y patologías también presentan un elevado riesgo de desnutrición selectiva en uno o varios micronutrientes, especialmente en aquellos sustratos con mayor susceptibilidad a procesos de óxido-reducción<sup>6</sup>. Esta amplia y reconocida situación carencial del paciente hospitalizado determinaría que fuéramos especialmente cuidadosos y vigilantes en suministrar unas fórmulas nutricionales completas, dado el riesgo evidente de contribuir a agravar estos estados. Solo en circunstancias concretas, como una alteración en la vía de eliminación