

renal probablemente se deba al tratamiento crónico con topiramato y que la infección es posterior a este hecho. Esta hipótesis estaría reforzada además por los hallazgos obtenidos del estudio de orina de 24 h, y el pH sanguíneo y urinario que mostraron una acidosis metabólica con bicarbonato bajo, junto con una alcalosis urinaria con hipocitraturia, uno de los mecanismos favorecedores de litiasis renal relacionados con el topiramato. Finalmente, mencionar que el uso concomitante de topiramato con otros inhibidores de la anhidrasa carbónica, como la acetazolamina y la zonisamida, así como en pacientes con dieta cetogénica, también puede incrementar el riesgo de formación de cálculos renales^{7,8}. En nuestro caso, no se ha encontrado ningún trabajo que asocie los distintos fármacos antiepilépticos que toma la paciente (ácido valproico, fenitoína, fenobarbital y elonazepam) con la producción de cálculos, ni tampoco se ha observado que tengan actividad como inhibidores de la anhidrasa carbónica. Por ello, al estimar la imputabilidad de esta reacción adversa al topiramato como probable según el algoritmo de Naranjo et al⁹.

A.M. López-Real, M.J. García-Antelo,
D. Fernández-Couto, S. López-Facal y E. Rubio-Nazabal

Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Universitario.
A Coruña. España

Bibliografía

1. Dodgson SJ, Shank RP, Maryanoff BE. Topiramato as an inhibitor of carbonic anhydrase isoenzymas. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 1: S35-9.
2. Ribacoba R. Eficacia y tolerancia del topiramato a largo plazo en la epilepsia refractaria del adulto. *Rev Neurol*. 2002;34:101-5.
3. Alarcón-Martínez H, Casa-Fernández C, Escudero-Rodríguez N, Cao-Avellaneda E, Domingo-Jiménez R, Puche-Mira A, et al. Nefrolitiasis y topiramato. *Rev Neurol*. 2006;42:91-4.
4. Hamm L. Renal handling of citrate. *Kidney Int*. 1990;38:728-35.
5. Weiner IM. Diuretics and other agents employed in the mobilization of edema fluid. En: Gilman AG, Rall TW, Nies TW, editors. *Goodman and Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics*. 8th ed. New York: Pergamon Press; 1990. p. 713-31.
6. Ohkawa M, Tokunaga S, Nakashima T, Yamaguchi K, Orito M, Hisazumi H. Composition of urinary calculi related to urinary tract infection. *J Urol*. 1992;148:995-7.
7. Parkitt AM. Acetazolamide and sodium bicarbonate induced nephrocalcinosis and nephrolithiasis: relationship to citrate and calcium excretion. *Arch Intern Med*. 1969;124:736-40.
8. Faught E. Review of U.S. clinical trials of zonisamide in treatment of refractory partial-onset seizures. *Epilepsia*. 1999;40 Suppl 7:94-5.
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239-45.

Toxicidad pulmonar por bortezomib

Sr. Director:

Bortezomib es un inhibidor del proteosoma aprobado para el tratamiento del mieloma múltiple en progresión en pacientes que

han recibido previamente, al menos, una línea de tratamiento, y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de médula ósea. El fármaco actúa inhibiendo específicamente la actividad proteolítica del proteosoma, evitando la degradación de las proteínas ubiquitinadas. Esta inhibición afecta a múltiples cascadas de señalización intracelulares que, en última instancia, originan la muerte de la célula neoplásica. Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes incluyen la toxicidad hematológica (trombocitopenia, neutropenia y anemia), neuropatía periférica y diarrea^{1,2}. Otros de los efectos secundarios más comunes asociados al tratamiento con bortezomib son náuseas, fatiga, estreñimiento, vómitos y pirexia. A continuación se describe el caso de una paciente caucásica que presentó varios cuadros de broncospasmo, tos y expectoración asociados al tratamiento con bortezomib.

Descripción del caso

Mujer de 41 años, exfumadora ocasional, sin otros antecedentes de interés, que es diagnosticada, en noviembre de 2002, de mieloma múltiple Bence Jones lambda que cursaba con plasmocitoma vertebral en D9. En julio de 2003 obtuvo la remisión completa por irradiación vertebral localizada e inmunofijación con poliquimioterapia tipo VBCMP/VBAD seguida de autotrasplante de médula ósea. Posteriormente siguió tratamiento de mantenimiento con interferón, permaneciendo asintomática.

En noviembre de 2006 se detecta por tomografía por emisión de positrones-*scan* múltiples focos hipermetabólicos en todo el esqueleto axial y aparece una elevación progresiva de la proteína monoclonal. Debido a la progresión de la enfermedad se decide iniciar tratamiento con bortezomib en combinación con dexametasona cada 3 semanas (bortezomib 1,3 mg/m² días 1, 4, 8 y 11, y dexametasona 40 mg días 1:4 y 9:12 de cada ciclo).

A los 10 días del primer ciclo la paciente inicia un cuadro de disnea, tos, expectoración y sibilancias sin fiebre. Recibe tratamiento con amoxicilina-clavulánico y se produce una progresiva mejoría clínica, aunque debido a esta complicación se retrasa 2 semanas el siguiente ciclo.

En el segundo ciclo aparece un cuadro similar que coincide con la tercera dosis de bortezomib (día 8 del ciclo). La sintomatología mejora hasta desaparecer con el descanso entre ciclos, pero obliga a retrasar la siguiente tanda 1 semana.

El día 6 del tercer ciclo la paciente desarrolla un cuadro de tos recurrente, disnea y síntomas asmáticos sin fiebre. Se realiza una tomografía computarizada (TC) y una radiografía de tórax que mostraron una imagen normal. La paciente requiere tratamiento con prednisona y broncodilatadores, la clínica mejora hasta estar asintomática, pero debido al empeoramiento del cuadro respiratorio con cada ciclo se decide suspender el tratamiento. Posteriormente no ha aparecido ninguna complicación pulmonar.

Discusión

Los ensayos clínicos con bortezomib muestran una baja incidencia de complicaciones pulmonares^{1,2}, pero se han comunicado

casos de infiltrado pulmonar difuso agudo y síndrome de distrés respiratorio agudo en pacientes en tratamiento con bortezomib, algunos de los cuales fueron mortales. Miyakoshi et al³ describen la aparición de complicaciones pulmonares graves asociada a bortezomib en 4 pacientes japoneses con mieloma múltiple. Debido a la mayor incidencia de complicaciones pulmonares en estos pacientes respecto a los descritos en los ensayos clínicos previos, se sugiere una posible predisposición genética de los pacientes japoneses a presentar daño pulmonar por bortezomib. Los autores concluyen que bortezomib puede producir complicaciones pulmonares graves y que su incidencia puede variar entre las diferentes etnias. Posteriormente se han publicado casos similares de daño pulmonar asociados al tratamiento con bortezomib en un paciente judío askenazi⁴ y 2 pacientes afroamericanos^{5,6}. En nuestro caso, la paciente es de raza caucásica, lo cual sugiere que este efecto adverso puede producirse entre pacientes procedentes de distintas razas.

En todos los casos publicados los pacientes mostraron un cuadro grave con infiltrados pulmonares en TC o radiografía de tórax. A diferencia de los casos anteriormente descritos, en nuestra paciente los síntomas no han sido tan graves y las pruebas de imagen han sido normales. Debido a las diferencias entre nuestro caso y los casos publicados, no podemos asegurar que nuestra paciente presente la misma patología que los casos mencionados; no obstante, pensamos que el tratamiento concomitante con dexametasona pudo reducir la gravedad de la reacción, tal y como describen Shimazaki et al⁷, lo que nos parece interesante destacar.

Se evaluó la imputabilidad de esta reacción a través del algoritmo modificado de Karch-Lasagna utilizado por el Sistema Español de Farmacovigilancia y se obtuvo una relación de causalidad definida. La administración de bortezomib y la aparición del cuadro clínico fueron compatibles en el tiempo, la relación medicamento-efecto adverso aparece en la bibliografía, la evolución mejoró con la retirada del medicamento y se produjo una reaparición del efecto cuando se readministró el medicamento en los posteriores ciclos del tratamiento. La reacción adversa se comunicó al Sistema Español de Farmacovigilancia.

Dado que las complicaciones pulmonares por bortezomib pueden ser graves, es importante tener en cuenta esta reacción y pensamos que hay que considerar la suspensión del tratamiento. Creemos que se debería valorar, en estudios debidamente diseñados, el tratamiento concomitante con dexametasona, ya que podría reducir el riesgo de complicaciones pulmonares.

C. Cañete^a, A. Soley^b, M. Vuelta Arce^a y L. Escoda^b

^aServicio de Farmacia. Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona, España.

^bServicio de Hematología. Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona, España.

Bibliografía

- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005;103:2487-98.
- Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, Siegel D, Irwin D, Richardson PG, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol*. 2004;127:165-72.
- Miyakoshi S, Kami M, Yuji K, Matsumura T, Takatoku M, Sasaki M, et al. Severe pulmonary complications in Japanese patients after bortezomib treatment for refractory multiple myeloma. *Blood*. 2006;107:3492-4.
- Duek A, Feldberg E, Haran M, Berrebi A. Pulmonary fibrosis in a myeloma patient on bortezomib treatment. A new severe adverse effect of a new drug. *Am J Hematol*. 2007;82:502-3.
- Ohri A, Arena FP. Severe pulmonary complications in African-american patient after bortezomib therapy. *Am J Ther*. 2006;13:553-5.
- Boyer JE, Batra RB, Ascensao JL, Schechter GP. Severe pulmonary complication after bortezomib treatment for multiple myeloma. *Blood*. 2006;108:1113.
- Shimazaki C, Kobayashi Y, Inaba T, Taniwaki M. Dexamethasone reduces the risk of bortezomib-induced pulmonary complications in Japanese myeloma patients. *Int J Hematol*. 2006;84:90-1.

~~Toxicidad cutánea asociada a la administración de paclitaxel~~

Sr. Director:

~~El paclitaxel es un agente citostático con actividad frente al cáncer de mama, ovario, pulmón no microcítico y sarcoma de Kaposi asociado a sida.~~

~~Se presenta como un concentrado para perfusión a una concentración de 6 mg/ml con aceite de castor polioxiethylado (Cremophor® EL), ácido cítrico anhidro y alcohol 96% como excipientes¹. Es una solución no acuosa, viscosa, límpida y incolora o ligeramente amarilla.~~

~~Para su administración, el producto comercial debe diluirse en suero fisiológico o glucosado al 5% hasta una concentración de 0,3-1,2 mg/dl. El preparado puede administrarse por vía central o periférica a través de un filtro de 0,22 µ en 1 a 3 h, en función de la dosis de paclitaxel y la periodicidad del esquema.~~

~~Se han asociado múltiples efectos adversos a la administración de paclitaxel, los más frecuentes son: mielosupresión, neurotoxicidad, artralgia y mialgia, y reacciones de hipersensibilidad en < 1% de los casos. La administración de anti-H₁, anti-H₂ y dexametasona previo al paclitaxel minimiza estas reacciones.~~

~~Es frecuente la aparición de edema localizado en el lugar de inyección, dolor, eritema, induración y decoloración de la piel. En caso de extravasación puede aparecer celulitis. En raras ocasiones se han comunicado recurrencias de reacciones cutáneas en el lugar de extravasaciones previas tras la administración de paclitaxel en un lugar diferente¹. En muy raras ocasiones se ha manifestado síndrome de Steven-Johnsons, necrólisis epidérmica y eritema multiforme, así como dermatitis exfoliativa.~~