

- moderate and severe acne. *Coll Antropol.* 2009;33 Suppl 2: 15–9.
6. Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-base study. *J Invest Dermatol.* 2011;131: 363–70.
 7. Marqueling AL, Zane LT. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Sem Cut Med Surg.* 2005;24:92–102.
 8. Dalgard FM, Gieler UM, Holm JO, Bjertness E, Hauser S. Self-esteem and body satisfaction among late adolescent with acne: results from a population survey. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:746–51.

E. Ramió Montero^{a,*}, M.I. Iglesias Sancho^b
y B. Eguileor Partearroyo^a

^a *Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona, España*

^b *Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elvi_ramio@hotmail.com
(E. Ramió Montero).

doi:10.1016/j.farma.2011.08.008

Síndrome de encefalopatía posterior reversible asociado al tratamiento con ivabradina: a propósito de un caso

A case of posterior reversible encephalopathy syndrome associated with ivabradine treatment

Sr. Director:

El síndrome de encefalopatía tóxica reversible fue descrito por primera vez en 1996 por Hynchey et al.¹ como una leucoencefalopatía posterior reversible, caracterizada por cefalea, mareo, alteración mental y pérdida de visión e incluso *status epilepticus* en los casos más graves. Posteriormente fue llamado «síndrome de encefalopatía posterior reversible» (SEPR). Puede desencadenarse por encefalopatía hipertensiva, alteraciones renales, fármacos (inmunosupresores o citotóxicos), alteraciones endocrinas e hipercalcemia, entre otros. Se diagnostica mediante tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM). El tratamiento consiste en normalizar la presión arterial, electrolitos y líquidos, adecuada oxigenación arterial y ventilación. Habitualmente los síntomas resuelven en pocas semanas sin dejar secuelas²⁻⁴.

La ivabradina⁵ reduce la frecuencia cardíaca, inhibiendo selectiva y específicamente la corriente I_f del marcapasos cardíaco que controla la despolarización diastólica espontánea en el nodo sinusal y regula la frecuencia cardíaca. La corriente I_f se genera por los canales HNC activados por hiperpolarización y regulados por nucleótidos cíclicos. Los canales HCN4 predominan en el nodo sinoauricular, HCN1 en la retina y HCN1 y HCN2 en el sistema nervioso central⁶. También puede interactuar con la corriente I_h retiniana, que interviene en la resolución temporal del sistema visual restringiendo la respuesta retiniana a los estímulos luminosos brillantes. Indicada en el tratamiento sintomático de la angina de pecho estable crónica en pacientes con ritmo sinusal normal, en los que está contraindicado el uso de beta-bloqueantes o en asociación con beta-bloqueantes en pacientes a 60 lpm. Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran los fenómenos luminosos (14,5%) y fosfenos,

visión borrosa, mareos y cefalea. El aumento de creatinina sérica, hiperuricemia, palpitaciones, náuseas, diarrea, vértigo, disnea y calambres musculares son efectos menos habituales atribuidos a ivabradina⁵.

El carbimazol es un derivado del tiamizol, que inhibe la síntesis de hormonas tiroideas en el tratamiento del hipertiroidismo previo a la tiroidectomía y en las recidivas.

Descripción del caso

Mujer de 63 años, con cáncer de mama inflamatorio y sin antecedentes personales de interés. Operada y tratada con quimioterapia y hormonoterapia. Diez años después recibió 4 mg de ácido zoledrónico por una fractura osteoporótica. Un mes más tarde ingresó por una probable infección respiratoria y se añadió a su tratamiento carbimazol 5 mg al día por sospecha de hipertiroidismo (TSH: 0,32 ng/dl; T_4 : 1,77 uU/ml) e ivabradina 5 mg cada 12 h por insuficiencia respiratoria con taquicardias, posiblemente secundarias a la infección.

Tras una semana tomando ambos fármacos decidió suspenderlos al comenzar con nerviosismo, alucinaciones visuales y fosfenos. Tres días más tarde ingresó a cargo de medicina interna por deterioro neurológico sin focalidad aparente. Al ingreso presentó presión arterial 120/50 mmHg, temperatura corporal de 37,2 °C, frecuencia cardíaca de 100 lat./min y saturación de oxígeno del 99%. En la analítica destacaron los valores de urea (224 mg/dl) y péptido natriurético cerebral (411 pg/ml), un leve aumento de creatinina sérica (1,14 mg/dl), hipofosfatemia (2,1 mg/dl) y valores de amonio (43 μ mol/l), potasio (5 mEq/l) y cloro (118 mEq/l) ligeramente aumentados. El electroencefalograma reveló actividad bioeléctrica cerebral anormal por la presencia de una actividad lenta e irritativa bifrontal que descarga en grado moderado. La TC cerebral no mostró alteraciones relevantes, tan solo una calcificación intraparenquimatosa puntiforme en la región corticosubcortical parietal izquierda. Tras un empeoramiento general progresivo con desorientación temporoespacial, agitación e incontinencia del esfínter anal, fue trasladada a la unidad de cuidados intensivos donde precisó ventilación mecánica.

Tras la mejoría clínica, ya en la planta, sufrió episodios de diarrea sanguinolenta sin productos patológicos, ni

dolor abdominal, aunque continuó con pérdida de control de esfínter anal. La RM cerebral mostró escasas lesiones hiperintensas en T2 en sustancia blanca subcortical de ambos hemisferios de probable origen vascular. Posteriormente comenzó a encontrarse más centrada, menos agitada, aunque algo nerviosa.

Algunos parámetros bioquímicos como la urea (55 mg/dl), creatinina (0,53 mg/dl) y ácido úrico (3,3 mg/dl) se normalizaron, aunque presentó hipofosfatemia (1,7 mg/dl), hipocalcemia (7,7 mg/dl), hipopotasemia (3,3 mEq/l) e hipomagnesemia (1,33 mg/dl), que precisaron suplementos orgánicos para su recuperación (carbonato cálcico 1 g cada 8 h, potasio 390 mg cada 8 h, sulfato magnésico 3 g cada 12 h). Fue dada de alta tras 24 días de ingreso.

Comentario

Inicialmente se interpretó el cuadro clínico como un SEPR en parte debido a la hipocalcemia e hipofosfatemia producidas por el tratamiento con ácido zoledrónico y agravado posteriormente por la introducción de ivabradina y carbimazol. No se encontró documentación sobre casos clínicos similares en relación con ninguno de los 2 fármacos. Pero dada la reciente introducción de ivabradina y su acción sobre canales I_f cardiacos y HCN1 y HCN2 en el sistema nervioso central, además de la acción sobre canales I_h retinianos, posibilita una reacción tóxica metabólica con afectación cerebral, facilitada por los cambios electrolíticos y el tratamiento farmacológico. Es importante mencionar que otra molécula de la familia de la ivabradina (ZD-7288) no llegó a comercializarse ya que durante su desarrollo se detectó que producía un bloqueo del la corriente I_f cardíaca y que además bloqueaba marcadamente la corriente I_f neuronal⁶.

Tras realizar el algoritmo de causalidad de Karch-Lasagna modificado el resultado fue condicional para ivabradina e improbable para carbimazol. Se realizó una consulta a la base de datos nacional FEDRA donde se encontraron registradas 6 reacciones adversas a medicamento (RAM) relacionadas con ivabradina. El 90% de las RAM registradas fueron graves, aunque ninguna estaba relacionada con trastornos neurológicos.

La gravedad de la reacción y su relación directa con el mecanismo de acción de la ivabradina pone de manifiesto la necesidad de realizar un seguimiento de las posibles RAM neurológicas que puedan atribuirse a este fármaco. Es posible que estas puedan aparecer si se dan determinadas condiciones que potencien su efecto por alterar su

metabolismo: inhibiéndolo (antifúngicos azólicos, verapamilo, diltiazem, inhibidores de la proteasa y/o macrólidos) o por la presencia de insuficiencia hepática.

La vigilancia intensiva de los fármacos de reciente comercialización, dentro de los programas de farmacovigilancia hospitalaria, se considera un método eficaz para detectar RAM. Según la sospecha, se notificó la reacción adversa al centro de farmacovigilancia correspondiente.

Agradecimientos

Dra. Elvira Navarro Pino. Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica D.G. Planificación, Ordenación Sanitaria y Farmacéutica e Investigación Consejería de Sanidad y Consumo.

Bibliografía

1. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med*. 1996;334:494-500.
2. Servillo G, Bifulco F, De Robertis E, Piazza O, Striano P, Tortora F, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in intensive care medicine. *Intensive Care Med*. 2007;33:230-6.
3. Mankad K, Hoey E, Yap KS. Reversible leukoencephalopathy syndrome. *Am J Emerg Med*. 2010;28:386.
4. Roth C, Ferbert A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: long-term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:773-7.
5. Ficha Técnica 2010 ivabradina [internet]: Agencia Española de Medicamentos; 2010 [consultada 31 Ag 2010]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000597/WC500043590.pdf
6. Vaquero M, Gómez R, Núñez L, Caballero R, Delpón E, Barana A, et al. *Rev Esp Cardiol*. 2007;7:32-45.

M. Muros Ortega^{a,*}, B. Garrido Corro^a, J.B. Vidal Bugallo^b y M.A. de la Rubia Nieto^a

^a *Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España*

^b *Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España*

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maria.muros@carm.es (M. Muros Ortega).

doi:10.1016/j.farma.2011.09.003