

1. Ficha técnica de Alimta®. Laboratorio Eli Lilly Netherland BV. Noviembre 2004.
2. European Medicines Agency. Alimta®. European Public Assessment Reports (EPAR) [consultado, Jun 2008]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/alimta/alimta.htm>
3. Pemetrexed. DrugDex®. Drug Evaluation. Micromedex Healthcare Series 2008.
4. Pemetrexed: Drug Information. UpToDate® [consultado, Jun 2008]. Disponible en: http://www.utdol.com/online/content/topic.do?topicKey=drug_l_z/39264&selectedTitle=1-34&source=search_result

M. Pío-Asín, G. Segrelles-Bellmunt, A. Arrondo-Velasco
y M. Sarobe-Carricas

*Servicio de Farmacia, Hospital de Navarra,
Pamplona, Navarra, España*

Correo electrónico: mpioasin@hotmail.com (M. Pío-Asín).

Insuficiencia suprarrenal asociada a acetato de megestrol en un paciente con el virus de la inmunodeficiencia humana

Suprarenal insufficiency associated with megestrol acetate in an HIV patient

Sr. Director:

El acetato de megestrol es un progestágeno indicado en el tratamiento de la anorexia-caquexia asociada a neoplasia avanzada, o a una pérdida significativa de peso en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹. Se ha observado que posee la propiedad de incrementar el apetito, y de ahí su posible utilidad en la caquexia. Aunque su mecanismo de acción se desconoce, la ganancia de peso observada parece deberse a cierta actividad glucocorticoide intrínseca de la molécula, debida a

la reactividad cruzada de los receptores de hormonas esteroideas, junto con una supresión secundaria del eje hipotálamo-hipofisoadrenal (EHH)². Esto puede producir manifestaciones clínicas como el síndrome de Cushing o la diabetes de reciente comienzo³ (debido a su actividad glucocorticoide) o insuficiencia suprarrenal⁴ (debido a la supresión del EHH, con una disminución de las concentraciones de ACTH y cortisol endógeno).

Caso clínico

Varón de 53 años, diagnosticado de infección por el VIH en 1993, en tratamiento antirretroviral desde 1994, con antecedentes de carcinoma epidermoide de pulmón curado tras neumectomía. En febrero de 2007 presentaba linfocitos CD4+ 288 cel/ μ l y carga viral indetectable (< 40 copias/ml), en tratamiento con lamivudina, didanosina y efavirenz desde agosto del 2001 y atorvastatina desde diciembre del 2004, con una adherencia superior al 95%. El 24 de mayo de 2007 empezó tratamiento con acetato de megestrol (Maygace® altas dosis) por un síndrome constitucional inespecífico moderado con pérdida de peso. Inicialmente, con una dosis de 400 mg/día por vía oral durante pocos días y aumentando la dosis a 800 mg durante otros 7 o 10 días. Tras el aumento de dosis el paciente refirió fatiga, astenia y lesiones cutáneas aparentemente equimóticas en antebrazos, motivo por el que se bajó la dosis a 400 mg/día, a sugerencia de su médico de atención primaria. Un mes más tarde se realizaron las primeras determinaciones de cortisol (1,8 μ g/dl [VR 6-28 μ g/dl]), que confirmaron la supresión del EHH. Los valores de sodio (138 mEq/l) y potasio (4,72 mEq/l) se encontraban dentro de los límites de la normalidad, y no había hipotensión. Ante la sospecha de ser el desencadenante de la insuficiencia suprarrenal, se retiró el acetato de megestrol y continuó con el mismo tratamiento antirretroviral e hipolipemiente. Se inició tratamiento glucocorticoide sustitutivo con hidrocortisona, inicialmente a dosis de 20 mg/día durante 3 meses y posteriormente 10 mg/día, hasta su suspensión en abril del 2008. Los valores de cortisol aumentaron a 38 μ g/dl 3 meses después de iniciar el tratamiento sustitutivo y se mantuvieron normales (22 μ g/dl) tras suspenderlo totalmente.

La reacción adversa fue comunicada al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) (caso n.º 16-12.297). En la evaluación de la relación de causalidad, aplicando el algoritmo del SEFV, la reacción adversa fue clasificada como *probable*. En la base de datos FEDRA del SEFV no había, en la fecha de la notificación, ningún caso de insuficiencia suprarrenal asociada al megestrol en España.

En nuestro caso, la insuficiencia suprarrenal se detectó sólo a los 2 meses de iniciar el tratamiento con acetato de megestrol, comenzando la sintomatología a los 15 días.

Discusión

Las anomalías funcionales asintomáticas del EHH son frecuentes en los pacientes con infección por el VIH; sin embargo, la insuficiencia suprarrenal clínicamente manifestada es rara y, cuando se presenta, se observa en estadios avanzados de la infección⁵.

Entre los medicamentos que se utilizan en pacientes con infección por el VIH que pueden causar insuficiencia suprarrenal se encuentran la rifampicina, la fenitoína, el ketoconazol, el fluconazol y los opioides⁴. El tratamiento con acetato de megestrol se ha asociado con síndrome de Cushing, diabetes de reciente comienzo e insuficiencia suprarrenal, tanto en pacientes oncológicos⁶ como en pacientes con infección por el VIH⁷. En la revisión de la bibliografía realizada por Mann et al⁸ junto con los casos comunicados a la Food and Drug Administration, se identificaron 5 casos de síndrome de Cushing, 12 de diabetes de reciente comienzo y 16 de insuficiencia suprarrenal asociados a acetato de megestrol. Cinco pacientes manifestaron síntomas de insuficiencia suprarrenal días o semanas después de suspender o disminuir la dosis y 11 durante el tratamiento, como ocurrió en nuestro caso. Entre las posibles explicaciones para este hecho estarían: el abandono del tratamiento no comunicado al médico; el enmascaramiento de la insuficiencia suprarrenal por estrés intercurrente; la actividad mixta agonista-antagonista del megestrol, que se fija al receptor glucocorticoide como agonista débil y también como antagonista, bloqueando la fijación de glucocorticoides endógenos más potentes, y una mayor potencia para suprimir el EHH que para manifestar actividad glucocorticoide metabólica periférica. Aunque todas estas posibilidades existen, es importante para los clínicos considerar que la supresión suprarrenal sintomática puede ocurrir en pacientes que reciben megestrol, y no sólo en aquellos a los que se ha suspendido o disminuido la dosis recientemente⁸.

En definitiva, es importante que en pacientes con infección por el VIH avanzada con caquexia, en tratamiento con acetato de megestrol, se considere la posibilidad de aparición de insuficiencia suprarrenal y, por tanto, se vigilen los valores de cortisol sérico durante el tratamiento, tal como se realizó en nuestro caso.

O. Ibarra Barrueta
Servicio de Farmacia,
Hospital de Galdakao-Usansolo,
Galdakao, Vizcaya, España
Correo electrónico: mariaolatz.ibarrabarrueta@
osakidetza.net (O. Ibarra Barrueta)
M. García García y C. Aguirre Gómez
Centro de Farmacovigilancia del País Vasco
J. Mayo Suárez
Servicio de Infecciosas,
Hospital de Galdakao-Usansolo,
Galdakao, Vizcaya, España

Bibliografía

1. Ficha técnica Maygace® Altas dosis. Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
2. Hervás R, Cepeda C, Pulido F. Síndrome de Cushing secundario a acetato de megestrol en una paciente con sida. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:638-9.
3. Salinas I, Lucas A, Clotet B. Secondary diabetes induced by megestrol acetate therapy in a patient with AIDS-associated cachexia. *AIDS*. 1993;7:894.
4. Huang YW, Chang CC, Sun HY, Chen MY, Hung CC, Chang SC. Primary adrenal insufficiency in patients with acquired immunodeficiency syndrome: report of four cases. *J Microbiol Immunol Infect*. 2004;37:250-3.
5. Mayo J, Collazos J, Martínez E, Ibarra S. Adrenal function in the human immunodeficiency virus-infected patient. *Arch Intern Med*. 2002;162:1095-8.
6. Dev R, Del Fabbro E, Bruera E. Association between megestrol acetate treatment and symptomatic adrenal insufficiency with hypogonadism in male patients with cancer. *Cancer*. 2007;110:1173-7.
7. Stockheim JA, Daaboul JJ, Yogev R, Scully SP, Binns HJ, Chadwick EG. Adrenal suppression in children with the human immunodeficiency virus treated with megestrol acetate. *J Pediatr*. 1999;134:368-70.
8. Mann M, Koller E, Murgo A, Malozowski S, Bacsanyi J, Leinung M. Glucocorticoidlike activity of megestrol. A summary of Food and Drug Administration experience and a review of the literature. *Arch Intern Med*. 1997;157:1651-6.