

Alteraciones cardíacas: Kounis, takotsubo y miocarditis

Las notificaciones de alteraciones cardíacas suponen el 14% de las notificaciones recibidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos humanos (SEFV-H). El Centro de Farmacovigilancia de Madrid ha incorporado el 13% de los trastornos cardíacos de la base española de sospechas de reacciones adversas FEDRA, porcentaje similar al del resto de reacciones adversas incorporadas desde el Centro de Madrid a FEDRA desde 1992. Por lo que se puede concluir que los trastornos cardíacos se notifican en Madrid en proporción similar al resto de sospechas de RAM.

En la Tabla 1 aparecen recogidos los trastornos cardíacos notificados al SEFV-H, clasificados según término de agrupación de nivel alto del diccionario de términos médicos MedDRA, que es el utilizado en la base desde agosto de 2007. Previamente se utilizaba para codificar el diccionario de reacciones adversas de la Organización Mundial de la Salud (WHO-ART) y en 2007 se migraron todos los términos de reacciones adversas de la base FEDRA al nuevo diccionario MedDRA. En el 60% de las notificaciones se recogen síntomas

Tabla 1.-Reacciones adversas cardíológicas clasificadas según término agrupado de nivel alto de MedDRA

HLGT	N (%)
Arritmias	7.938 (21,0)
Insuficiencias Cardíacas	6.381 (16,9)
Trastornos de las arterias coronarias	3.520 (9,3)
Trastornos miocárdicos	374 (1,0)
Trastornos pericárdicos	270 (0,7)
Trastornos de las válvulas del corazón	98 (0,3)
Trastornos cardíacos congénitos	54 (0,1)
Trastornos endocárdicos	28 (0,1)
Neoplasias cardíacas	3 (0,0)
Síntomas y signos de enfermedad cardíaca	22.757 (60,3)

y signos cardíacos, solos o acompañados de un síndrome o diagnóstico. Los cuadros más frecuentemente notificados son las arritmias, seguidas de la insuficiencia cardíaca y de los trastornos de las arterias coronarias (Tabla 1).

En la Tabla 2 están recogidos los medicamentos sospechosos de producir los trastornos cardíacos, agrupados por primer nivel de la ATC. En FEDRA sólo tienen asignados ATC los medicamentos que se notifican como especialidad farmacéutica, y no si se notifican como sustancia activa, descripción clínica de sustancia activa o como descripción clínica del producto. Los medicamentos del Sistema Nervioso y los del Sistema Cardiovascular son los más frecuentemente implicados en las sospechas de RAM cardíológicas.

En este artículo se van a revisar tres cuadros clínicos, relacionados entre sí según algunos autores¹. El síndrome de Kounis (término preferente de MedDRA), el síndrome de takotsubo (término preferente) y las miocarditis (término preferente de alto nivel Miocarditis no infecciosa). Los dos primeros no podían registrarse antes del 2007 porque WHO-ART; no tenía un código específico, si se recibían se codificaban las manifestaciones clínicas. Los primeros casos con los términos de Kounis y de takotsubo no se registran hasta 2010 y 2008 respectivamente. No ocurre igual con las miocarditis, que sí tenían código en el diccionario WHO-ART; aun así, y aunque el Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de RAM comienza en España en 1982, no se registra la primera miocarditis no infecciosa hasta 1999. En esta revisión no se han incluido los síndromes coronarios agudos por medicamentos asociados a vasoespasmo (17) o que no se acompañan de manifestaciones de hipersensibilidad (3.461).

Tabla 2.-Medicamentos sospechosos de producir las reacciones adversas cardíológicas clasificados según ATC

Grupo terapéutico	N (%)
N.- Sistema Nervioso	6.809 (18,0)
C.- Sistema Cardiovascular	6.470 (17,2)
J.- Antiinfecciosos sistémicos	4.471 (11,9)
L.- Antineoplásicos e inmunomoduladores	3.306 (8,8)
M.- Locomotor	2.973 (7,9)
R.- Aparato Respiratorio	1.928 (5,1)
A.- Tracto Alimentario y Metabolismo	1.547 (4,1)
B.- Sangre y órganos hematopoyéticos	1.152 (3,1)
G.- Genitourinario y hormonas sexuales	1.028 (2,7)
V.- Varios	964 (2,6)
H.- Preparados hormonales	721 (1,9)
S.- Órganos de los Sentidos	333 (0,9)
P.- Antiparasitarios	126 (0,3)
D.- Dermatológicos	82 (0,2)

En la tabla 3 se recogen las características de las notificaciones de estas tres reacciones adversas cardíológicas. Las edades de los pacientes se solapan, pero la mediana es más baja en las miocarditis. La mediana de edad en el takotsubo como sospecha de RAM es más baja que la edad de las series publicadas de takotsubo². La distribución por sexo es diferente, predominando las mujeres en el takotsubo por medicamentos, aunque no en los porcentajes del 90% recogidos en los estudios realizados en Europa y en los EEUU². En los 43 casos notificados de Kounis y de takotsubo no se ha comunicado ningún caso con desenlace mortal, mientras que consta ese desenlace en 10 de las 57 notificaciones de miocarditis. Consta la recuperación en 17 notificaciones de Kounis, en los 10 casos notificados de takotsubo (en un caso la recuperación es con secuelas) y en 32 de los 57 casos de miocarditis. Hay un término de enfermedad coronaria entre las sospechas de

RAM en 2 de las notificaciones de Kounis y en ninguna de las de miocarditis y de takotsubo. El síndrome de Kounis se define como una angina alérgica o un infarto agudo de miocardio alérgico, constan manifestaciones alérgicas en 15 notificaciones, también aparecen manifestaciones alérgicas en 3 casos de miocarditis no infecciosa y en ninguno de los síndromes de takotsubo notificados. Llama la atención el gran número de casos de estos tres tipos de sospechas de RAM recogidos en FEDRA cuyo origen es la publicación del caso en la literatura, lo que hace pensar en una importante infranotificación de estas sospechas de RAM al Sistema Español de Farmacovigilancia. Apenas hay casos procedentes de estudios epidemiológicos, como era de esperar al tratarse de reacciones adversas de incidencia tan baja.

Los medicamentos que figuran como sospechosos de cada una de estas alteraciones cardiológicas son muy diferentes, esto podría estar indicando que los mecanismos de producción de cada una de estas reacciones adversas son diferentes (Tabla 4).

El metamizol es el medicamento más frecuentemente asociado al síndrome de Kounis en FEDRA, aparece en 12 (36%) de los casos, no aparece en ninguna notificación de takotsubo y en una notificación de miocarditis en la que también es sospechoso por ejemplo el cetuximab. Aunque son conocidas las RAM de hipersensibilidad con metamizol, no aparece la posibilidad de síndrome coronario agudo, infarto agudo de miocardio o síndrome de Kounis como parte de los cuadros de hipersensibilidad en la ficha técnica del metamizol ni en el prospecto, tampoco en los de la amoxicilina³.

Los agentes con actividad adrenérgica y dopaminérgica predominan en las notificaciones

de takotsubo.

En las notificaciones de miocarditis los medicamentos más frecuentes son las vacunas y los antipsicóticos. Como medicamentos individuales la clozapina en 6 notificaciones, mesalazina en 6 y la vacuna de la gripe (A H1N1, A H3N2 y B) en 4. En la ficha técnica de la mesalazina está recogida la miocarditis entre las RAM de mecanismo inmunológico, y se estima que la frecuencia es rara (>1/10.000 y <1/1.000). En el caso de la clozapina, la miocarditis, como la agranulocitosis, está recogida al inicio de la ficha técnica en un recuadro negro de

advertencia, con la siguiente información: Debe sospecharse la aparición de miocarditis o cardiomiopatía en pacientes que experimentan taquicardia persistente en reposo, especialmente en los primeros dos meses de tratamiento y/o palpitaciones, arritmias, dolor torácico y otros signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (p.ej. fatiga sin causa aparente, disnea, taquipnea) o síntomas similares a los de infarto de miocardio. La miocarditis no

Tabla 3. Descripción de los casos notificados de Kounis, takotsubo y miocarditis

	Kounis N=33	Takotsubo N=10	Miocarditis N=57
Edad (mediana y rango)	61 (35-94)	52 (17-83)	38 (11 mes-81años)
Sexo (mujeres %)	9 (27%)	7 (70%)	19 (33%)
Mortal	0	0	10
Notificación Espontánea	32	9	48
Publicación	25	6	15
Enfermedad coronaria	2	0	0
Signos/síntomas de hipersensibilidad	15	0	3
Recuperado	17	10	32
Nº medicamentos sospechosos ¹	19	14	71

¹Nº medicamentos sospechosos equivale a número de principios activos diferentes

Tabla 4. Medicamentos sospechosos en las notificaciones de Kounis, takotsubo y miocarditis

Kounis	n	Takotsubo	n	Miocarditis⁴	n
Metamizol	12	Agentes adrenérgicos y dopaminérgicos ²	3	Vacunas	8
Amoxicilina ¹	5	Efedrina/ Atropina	1	Antipsicóticos	8
Ibuprofeno	3	Venlafaxina ³	1	Inmunoestimulantes	6
Omeprazol	3	Aripipazol/clomipramina	1	Antineoplásicos anticuerpos monoclonales	7
Cefalosporinas	3	Fentanilo	1	Antiinflamatorios intestinales ⁵	6
		Ledipasvir/sofosbuvir	1	Antivirales sistémicos	5
		Capecitabina/gemcitabina	1	Antibióticos citotóxicos	4
		Carbamazepina	1	Antibacterianos sistémicos	3

1: Sólo en un caso asociada a clavulánico. 2: adrenalina (1), noradrenalina (1), dobutamina (1). 3: En sobredosis por intento de suicidio. 4: Clasificados por subgrupos terapéuticos según ATC. 5: Los 6 casos con mesalazina.

es una RAM recogida en las fichas técnicas de las vacunas de la gripe estacional³.

El síndrome de Kounis y el síndrome de takotsubo son atendidos en las urgencias como cuadros coronarios agudos. Representan un porcentaje pequeño de los cuadros atendidos en los servicios de urgencias y de ellos sólo una pequeña proporción se han asociado a medicamentos, más frecuentemente en el caso de los síndromes de Kounis que en los de takotsubo. El síndrome de takotsubo es considerado hoy en día una cardiomiopatía de estrés y hay autores que la relacionan con el síndrome de Kounis. Ambos son diagnósticos de exclusión y con un pronóstico mejor que el del infarto agudo de miocardio por coronariopatía⁴.

En la revisión realizada hasta diciembre de 2014 en VigiBase (base de notificaciones de sospechas de reacciones adversas de la WHO que recoge las notificaciones que enviamos más de 100 países) estaban recogidos 51 casos de síndrome de Kounis, una vez excluidos los casos procedentes de la literatura, 3 de

ellos enviados desde la base española FEDRA. En esta revisión los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (incluyendo al metamizol) y los antibióticos son los medicamentos más frecuentemente asociados en las notificaciones⁵.

En cuanto a las notificaciones de miocarditis, más numerosas en FEDRA que las de los otros dos síndromes y con mayor letalidad, se reciben casos desde 1999, con una discreta tendencia ascendente, asociados a una mayor variedad de grupos terapéuticos, que incluyen desde biológicos que llevan poco tiempo autorizados a fármacos de síntesis que llevan mucho tiempo, como la clozapina o la mesalazina.

Aunque sólo una pequeña proporción de los síndromes coronarios agudos y de las miocarditis están causados por medicamentos es muy importante tenerlos presentes en los diagnósticos diferenciales, especialmente cuando la coronariografía no encuentra una clara justificación del cuadro clínico y de la alteración de los biomarcadores cardiacos.

Bibliografía

1. Rico Cepeda P. Síndrome de Kounis. *Med Intensiva* 2012; 36(5):358-364
2. Sharkey SW et al. Epidemiology and Clinical Profile of Takotsubo Cardiomyopathy. *Circ J* 2014; 78: 2119 – 2128
3. Fichas técnicas españolas disponibles en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
4. Cheng TO and Kounis NG. Takotsubo cardiomyopathy, mental stress and the Kounis syndrome. *International Journal of Cardiology* 161 (2012) 65–67
5. Renda F et al. Kounis Syndrome: An analysis of spontaneous reports from international pharmacovigilance database. *International Journal of Cardiology* 203 (2016) 217–220

No se pone en duda la utilidad de la publicación de estos casos, pero la utilidad para la farmacovigilancia de la notificación al Centro radica en la inmediatez de la posibilidad de realizar el análisis epidemiológico de las notificaciones y es independiente y exigida por muchos editores previamente a aceptar su publicación.

3

Noticias sobre seguridad de medicamentos

Canagliflozina y riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda a los profesionales sanitarios:

• Con respecto a canagliflozina:

Considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que desarrollen complicaciones importantes en los pies (p.ej ulceraciones o infecciones).

• Con respecto al grupo terapéutico (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina):

Vigilar a los pacientes al objeto de detectar signos y síntomas

provocados por la depleción de agua y sales corporales.

Asimismo, deberán ser cuidadosamente monitorizados aquellos pacientes que presenten factores de riesgo para amputación, como amputaciones previas, enfermedad vascular periférica o neuropatía preexistente.

Se deberá iniciar tratamiento precoz de los problemas clínicos que surjan en los pies: ulceración, infección, dolor de nueva aparición o sensibilidad, entre otros.

Se deberá recordar a los pacientes la importancia de:

- Seguir las pautas estándar para el cuidado rutinario preventivo del pie diabético.

- Mantener una buena hidratación.

- Informar al médico si se desarrollan úlceras, decoloración de la piel, dolor de nueva aparición o sensibilidad en extremidades inferiores.

Antivirales de acción directa en el tratamiento de la hepatitis C: evaluación del riesgo de reactivación de hepatitis B y recurrencia de carcinoma hepatocelular (CHC)

Esta revisión se inició con motivo de casos de reactivación de hepatitis B recibidos por notificación espontánea y publicados en la literatura, así como por los resultados de un estudio sobre recurrencia de CHC en pacientes tratados con antivirales de