

## *Torsade de pointes* relacionadas con el uso de rupatadina

### **Sr. Editor:**

Hemos leído con gran interés el reciente artículo de Nombela et al<sup>1</sup> en que los autores hacen referencia a un caso de *torsade de pointes* y lo relacionan directamente con el tratamiento con rupatadina, un reciente antihistamínico H<sub>1</sub> y antagonista del factor activador de las plaquetas (PAF). Sin embargo, quisiéramos aportar las siguientes observaciones.

Una vez puestos en contacto con los autores, hemos podido confirmar que se trata de un

acontecimiento adverso —previamente notificado por el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) al titular de comercialización del producto— que ocurrió en 2006. El titular de la comercialización lo incluyó en el último informe de seguridad del producto<sup>2</sup>, según estipula la normativa en materia de farmacovigilancia.

En segundo lugar, la notificación remitida por el SEFV considera que son dos los medicamentos sospechosos y atribuye la posible causa del acontecimiento adverso a la interacción de ambos: rupatadina 10 mg/día y sertralina (antidepresivo perteneciente al grupo de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) 40 mg 2 veces al día durante los 6 meses previos. El artículo de Nombela et al obvia incompresiblemente este hecho.

En tercer lugar, también según la información proporcionada por el mismo SEFV, el paciente presentó en dos ECG previos (en 2001 y 2003), realizados en su momento para la cirugía de cataratas y para una colecistectomía, un intervalo prolongado de QTc, de 580 ms.

Finalmente, como titulares de la comercialización de la rupatadina, quisiéramos exponer la valoración que se hizo en su día del caso y que consta en el informe de seguridad<sup>2</sup> entregado a las autoridades sanitarias.

Un estudio QT/QTc —aleatorizado, ciego, paralelo y controlado con placebo y moxifloxacino que se llevó a cabo con 160 voluntarios sanos— evidenció que la rupatadina a dosis de 10 mg/día y 100 mg/día (10 veces la dosis terapéutica) hasta alcanzar el equilibrio estacionario no modificó el intervalo QTc del ECG. Tampoco sus metabolitos principales. No hubo diferencias entre varones y mujeres y no se registraron acontecimientos graves o inesperados<sup>3</sup>.

Como es sabido, la rupatadina es metabolizada mayoritariamente por la CYP3A4, isoenzima del citocromo P450. La sertralina puede inhibir esta isoenzima pero, según la información disponible, es un inhibidor menos potente que muchos otros medicamentos, como demuestran estudios realizados con la administración concomitante de terfenadina (anti-H<sub>1</sub> de segunda generación retirado), en los que las concentraciones de terfenadina no aumentaron. El fabricante ha señalado que la sertralina ejerce una inhibición poco importante de la isoenzima CYP3A4 y que no tiene relevancia clínica<sup>4</sup>. En la misma línea y según una revisión de interacciones clínicamente significativas, la inhibición de la CYP3A4 por la sertralina es prácticamente nula<sup>5</sup>. Por todo ello, consideramos improbable que la sertralina haya aumentado las concentraciones de rupatadina y menos todavía a concentraciones tan altas que puedan haber provocado dicha *torsade de pointes*, ya que la sertralina es un débil inhibidor de la CYP3A4 y la rupatadina se ha mostrado segura a dosis 10 veces superiores a las terapéuticas<sup>3</sup>.

La sertralina, como muchos otros antidepresivos, es metabolizada por la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450<sup>4</sup>. En estudios *in vitro* de interacciones farmacocinéticas, la rupatadina inhibió la CYP2D6 a la concentración de 0,5  $\mu$ mol (210 ng/ml), aproximadamente 100 veces más alta que las concentraciones terapéuticas (1,9  $\pm$  1,2 ng/ml tras administración de 10 mg/día en dosis múltiple) y, por consiguiente, se concluyó que es improbable que semejante mecanismo de interacción tenga importancia clínica<sup>6</sup>.

Así pues, es improbable que la administración conjunta de rupatadina pudiera haber causado una prolongación del intervalo QT y *torsade de pointes* probablemente inducidas por sertralina, de la que —al contrario que la rupatadina— sí hay evidencias de que altera el ECG: se ha notificado prolongación del intervalo QT y taquicardia ventricular (incluidas arritmias de tipo *torsade de pointes*) durante diversas evaluaciones de seguridad tras la comercialización de la sertralina<sup>4</sup>, así como en un estudio doble ciego controlado con placebo en el que 1 de los 8 pacientes que recibieron sertralina 200 mg/día mostró una prolongación clínicamente significativa del segmento QT al final del estudio, en comparación con el estado basal<sup>7</sup>.

En conclusión, creemos que la causalidad de rupatadina como único inductor de la arritmia según se desprende de la opinión de la carta es parcial y discutible, ya que en dicho caso también se ven involucrados otros factores, como el tratamiento combinado con sertralina y dos antecedentes de intervalo QTc prolongado.

Ramon Fité-Mora

Departamento de Farmacovigilancia. Grupo Uriach. Palau-solità i Plegamans. Barcelona. España.

El autor es responsable de farmacovigilancia del Grupo Uriach. Uriach es el titular de la autorización de comercialización de la rupatadina en España. Fuente de financiación: Grupo Uriach.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nombela-Franco L, Ruiz-Antorán B, Toquero-Ramos J, Silva-Melchor L. *Torsades de pointes* relacionadas con el uso de rupatadina. Rev Esp Cardiol. 2008;61:328-9.
2. 8th Periodic Safety Update Report. Rupatadine. J. Uriach & Cía. 1 July 2006 - 30 June 2007.
3. Donado E, García O, Pérez I. Cardiac safety of rupatadine according to the new ICH guideline: a “through QT/QTc study” [libro de resúmenes]. Viena: XXV Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology; 2006. p. 216.
4. American Society of Health System Pharmacists. AHFS Drug information 2006.
5. Johnson MD, Newkirk G, White JR. Clinically significant interactions. Postgrad Med. 1999;105:193-222.
6. Rupatadine (INN) Fumarate. Clinical Investigator's Brochure. J. Uriach y Compañía S.A.; 2005.
7. Amin M, Lehmann H, Mirmiran J. A double-blind, placebo-controlled dose finding study with sertraline. Psychopharmacol Bull. 1989;25:164-7.

## Respuesta

### Sr. Editor:

Hemos leído con gran interés el comentario de Ramón Fité-Mora y agradecemos sus oportunas aclaraciones. Nos gustaría realizar algún comentario con relación a su carta y nuestro manuscrito<sup>1</sup>. La tarjeta amarilla enviada desde nuestro centro al Sistema Español de Farmacovigilancia comunicaba todos los medicamentos que tomaba el paciente en el momento de la aparición de la arritmia, entre ellos la sertralina y la rupertadina. Esta tarjeta tiene como finalidad emitir una notificación de sospecha de reacción adversa relacionada con un medicamento<sup>2</sup>. Consideramos oportuno transmitir este posible efecto adverso, por la reciente comercialización de este medicamento en nuestro país y la importancia del evento clínico.

Nos gustaría resaltar la relación temporal entre la toma de rupertadina y el inicio de los síntomas. El paciente estaba en tratamiento con sertralina desde meses antes sin que se hubieran registrado problemas arrítmicos, incluso con electrocardiogramas previos con un intervalo QT prolongado. Es cierto, tal y como comentamos en el artículo original, que el paciente había sido estudiado por el servicio de neurología por un cuadro sincopal previo, sin un diagnóstico definitivo concluyente. Sin embargo, tras iniciarse la toma de rupertadina, el diagnóstico es claro, ya que el paciente presentó cuadros presincoales y se presenciaron dos síncope, uno de ellos con registro de la taquicardia ventricular. Consideramos que un episodio sincopal previo no es equiparable al diagnóstico definitivo del caso. De nuevo, la relación temporal entre la suspensión de ambos medicamentos fue lo que normalizó el intervalo QT e hizo desaparecer la arritmia ventricular.

Tal y como se expuso, el paciente presentaba un QT prolongado en los electrocardiogramas previos, por lo que resaltamos que el diagnóstico final fue muerte súbita recuperada por torsión de puntas secundaria a síndrome de QT largo idiopático y exacerbado por la toma de rupertadina. Estamos de acuerdo en que lo correcto habría sido puntualizar la toma combinada de rupertadina y sertralina.

Por último, no consideramos que la rupertadina fuera la causa de la aparición de la arritmia, sino que, sobre el sustrato de un síndrome de QT largo, existe una larga lista de factores que pueden inducir *torsade de pointes*, entre ellos medicación recientemente iniciada<sup>3,4</sup>. Por ello la relación, que no causalidad, entre la rupertadina y la clínica es clara, aunque existan otros factores que influyan.

Luis Nombela-Franco

Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid. España.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Nombela-Franco L, Ruiz-Antoran B, Toquero-Ramos J, Silva-Melchor L. *Torsades de pointes* relacionadas con el uso de rupertadina. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:328-9.
2. Buenas prácticas de farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Disponible en: <http://www.agemed.es/profHumano/farmacovigilancia/docs/BPFV-SEFV-oct08.pdf>
3. Roden DM. Long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 2008;358:169-76.
4. Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart*. 2003;89:1363-72.