



## Alerta de farmacovigilancia.

### Hidroclorotiazida y cáncer de piel con su uso continuo y prolongado.

**Br. Agustina De Santis. Dra. Viviana Domínguez.**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en octubre de 2018, y la Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) del Reino Unido, en noviembre de 2018, realizan un comunicado acerca del riesgo de desarrollo de cáncer de piel no melanocítico (CPNM), con el uso prolongado y continuado de hidroclorotiazida.<sup>1,2</sup>

Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico que inhibe la reabsorción de sodio en la porción proximal del túbulo contorneado distal, mediante la inhibición del cotransportador Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>.

De esta manera aumenta la excreción de sodio y agua elevándose la fracción de eliminación de Na<sup>+</sup> entre el 5 y el 10%, con su administración crónica, disminuye la excreción de calcio; y su efecto antihipertensivo se le atribuye a la dilatación arteriolar y disminución de resistencias periféricas. Casi todos los efectos adversos graves se relacionan con anomalías del equilibrio hidroelectrolítico como disminución del volumen extracelular, hipotensión, hipopotasemia, hiponatremia, hipocloremia, hipomagnesemia, hipercalcemia e hiperuricemia. Trastornos del sistema nervioso central como vértigos, cefaleas; a nivel gastrointestinal y dermatológicos como fotosensibilidad y exantemas cutáneos, forman parte también de su perfil de riesgo. También aumentan las concentraciones plasmáticas de LDL, colesterol y triglicéridos, y reducen la tolerancia a la glucosa. La disfunción sexual que generan, es mayor que con otros antihipertensivos.<sup>3</sup>

**Sus indicaciones** se centran en el tratamiento de:

Hipertensión arterial en monoterapia o asociado a otros fármacos antihipertensivos (betabloqueantes, vasodilatadores, antagonistas del calcio, IECA, reserpina) como tratamiento de primera línea.

Edemas debidos a insuficiencia cardíaca, renal y hepática leve o moderada; así como edemas premenstruales e idiopáticos.

Diabetes insípida renal: cuando no esté indicado el tratamiento con hormona antidiurética.

Hipercalcemia idiopática: como tratamiento preventivo de concreciones calcáreas urinarias.<sup>3</sup>

El comunicado emitido por estas dos agencias, surge de dos estudios epidemiológicos daneses, que mostraron asociación entre la administración de hidroclorotiazida y el riesgo de CPNM (incluye carcinoma basocelular y carcinoma espinocelular). Los principales resultados se detallan en la tabla 1.

En uno de los estudios se incluyeron 71.533 casos de carcinoma basocelular (CBC) y 8.629 casos de carcinoma espinocelular (CCE), emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. Se incluyeron pacientes procedentes de Dinamarca y que hubieran residido allí en los últimos 10 años, sin diagnóstico previo de cáncer de piel o de otro tipo de cáncer. La media de edad de los pacientes con CBC fue de 66 años, y de los pacientes con CCE, 77. No se obtuvieron datos de la etnia, tipo de piel (aunque la mayoría de ellos eran blancos), ni de la exposición a rayos UV de la población estudiada. En este estudio el uso de dosis altas de hidroclorotiazida ( $\geq 50.000$  mg acumulados equivalente al uso de 12,5 mg/día de hidroclorotiazida durante aproximadamente 11 años), se asoció a un OR ajustado para CBC de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35),  $p < 0.001$ , y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31)  $p < 0.001$  para CCE. Este tipo de lesiones se observó mayormente en miembros que en tronco, lo cual es compatible con el efecto fotosensibilizante de hidroclorotiazida. En cuanto al sexo, se observó más en mujeres que en

hombres probablemente asociado a características biológicas (las mujeres tienen tanto la epidermis como dermis más fina), y a los hábitos solares (mayor tendencia a broncearse en mujeres que en hombres).<sup>4</sup>

El siguiente estudio evidenció una posible asociación entre el uso de hidroclorotiazida y cáncer de labio. 633 casos de cáncer de labio se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. La población estudiada eran daneses, que hubiesen residido allí en los últimos 10 años, sin historia de cáncer excepto CPNM. La media de edad tanto para casos y controles fue de 72 años. No se obtuvieron datos de la exposición a rayos UV y al humo de tabaco de los pacientes estudiados. Se demostró una relación entre la dosis acumulada de hidroclorotiazida y CCE con un OR ajustado de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~25.000 mg), y con la dosis acumulada más alta (~100.000 mg), un OR de 7,7 (5,7-10,5)  $p < 0,001$ .<sup>5</sup>

**Tabla 1. Principales resultados de los estudios analizados.**

Tipo de cáncer	Número de casos	Número de controles	OR ajustado con el uso de hidroclorotiazida acumulado. (95% IC)
CBC	71,533	1,430,833	1.29 (1.23-1.35)
CCE	8,629	172,462	3.98 (3.68-4.31)
Cáncer de labio	633	63,067	3.9 (3.0-4.9)

CBC: carcinoma basocelular. CCE: carcinoma de células escamosas. IC: intervalo de confianza.

Fuente: Alerta MHRA.<sup>2</sup>

#### **Con estos resultados, la AEMPS y la MHRA recomiendan:**

Reconsiderar la indicación de hidroclorotiazida en pacientes con antecedentes de cáncer de piel no melanocítico.

Solicitar valoración especializada en caso de lesiones cutáneas con sospecha de malignidad.

Informar a los pacientes en tratamiento con hidroclorotiazida acerca de este posible riesgo con tratamientos prolongados y advertirles sobre la necesidad de limitar la exposición excesiva al sol y/o rayos ultravioleta, y recomendar uso de fotoprotección solar adecuada.

Recomendar la revisión periódica de la piel y de consultar con un médico en caso de que aparezcan lesiones cutáneas sospechosas (o que cambien de aspecto las ya existentes).

#### **Hidroclorotiazida y piel.**

La reacción adversa a medicamentos (RAM) descrita para hidroclorotiazida podemos catalogarla como una RAM tipo C (Chronic), por estar relacionada con su uso crónico o prolongado. Existiría un mecanismo biológico plausible descrito, ya que este principio activo tiene actividad fotosensibilizante.<sup>6</sup>

La estructura química de hidroclorotiazida deriva de las sulfonamidas, moléculas con un grupo sulfonilo unido a una amina. Las primeras reacciones de fotosensibilidad por tiazidas se describieron poco después de su introducción al mercado, la hidroclorotiazida fue implicada en la mayoría de los casos de fotosensibilidad. Dichas reacciones pueden presentar diferentes patrones clínicos, siendo el más frecuente el tipo eccematoso.<sup>7</sup>

En 2013, la International Agency for Research on Cancer (IARC), clasificó a hidroclorotiazida como "compuesto carcinógeno probable para humanos" (grupo 2B). Este riesgo aumenta con la cantidad acumulada del fármaco, y duración de uso.<sup>8</sup>

El CPNM es un cáncer frecuente en humanos y su incidencia está aumentando, particularmente en los más ancianos. La exposición a los rayos UV, y piel susceptible a los rayos UV son conocidos factores de riesgo

para dicho cáncer. Fármacos inmunosupresores como azatioprina y ciclosporina también se asociaron con CPNM. En los estudios analizados, la asociación de este cáncer con el uso de hidroclorotiazida en sujetos jóvenes, fortalece el argumento de un mecanismo fotosensibilizante de dicho fármaco.<sup>4,7</sup>

En cuanto al cáncer de labio, la exposición solar y al humo de tabaco son los dos factores de riesgo principales para este tipo de cáncer. Del mismo modo, las propiedades fotosensibilizantes de hidroclorotiazida pueden explicar su nexo con el cáncer de labio.

Al consultar la base de datos global de Farmacovigilancia de la OMS Vigiaccess (Centro Monitorización de Uppsala, UMC por sus siglas en inglés) se notificaron hasta diciembre de 2018 para hidroclorotiazida, las reacciones adversas relacionadas detalladas en la tabla 2, de un total de 20493 eventos notificados para éste fármaco.

Tabla 2. Reacciones adversas relacionadas con hidroclorotiazida hasta diciembre 2018.

Evento notificado	n (%)
Reacción de fotosensibilidad	451 (2)
Cáncer de piel	7 (0.03)
Carcinoma celular escamoso	7 (0.03)
Carcinoma celular escamoso de piel	4 (0.01)

#### **En suma.**

**Hidroclorotiazida** es un diurético tiazídico aprobado para el tratamiento de diversas patologías, principalmente en la hipertensión arterial esencial, donde constituye un tratamiento de primera línea. Ampliamente utilizado en Europa, Estados Unidos y América del Sur.

En estudios daneses se observó que *dosis acumuladas  $\geq 50.000$  mg, se asociaron con un riesgo incrementado de cáncer de piel no melanocítico* (1,3 veces de CBC y 4 veces CCE). No se observó un incremento en el riesgo de desarrollo de cáncer de piel tipo melanocítico.

El **mecanismo biológico plausible** es la actividad fotosensibilizante de hidroclorotiazida ya conocida.

Las **principales recomendaciones son**: reconsiderar el uso de este medicamento en pacientes con antecedentes de cáncer de piel no melanocítico, y advertir a los pacientes de este riesgo con tratamientos prolongados para disminuir exposición solar y a rayos UV; aconsejar la revisión periódica de lesiones cutáneas con sospecha de malignidad.<sup>9</sup>

Sería necesario **continuar evaluando** esta asociación, ampliando el número de pacientes de los estudios y sus características demográficas.

#### **Bibliografía:**

<sup>1</sup> Alerta AEMPS. Octubre 2018. Hidroclorotiazida: el uso continuo y prolongado en el tiempo podría aumentar el riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI\\_MUH\\_FV-13-2018-HCTZ.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI_MUH_FV-13-2018-HCTZ.pdf)

<sup>2</sup> Alerta Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Gov UK. Hydrochlorothiazide: risk of non-melanoma skin cancer, particularly in long-term use. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/hydrochlorothiazide-risk-of-non-melanoma-skin-cancer-particularly-in-long-term-use>

<sup>3</sup> Ficha técnica Hidroclorotiazida. AEMPS. Disponible en [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71602/71602\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71602/71602_ft.pdf)

<sup>4</sup> Pedersen SA, et al. [Hydrochlorothiazide use and risk of non-melanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark](#). J Am Acad Dermatol 2018; 78: 673–81.

<sup>5</sup> Pottegård A, et al. [Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer](#). J Intern Med 2017; 282: 322–31.

<sup>6</sup> Florez, J. Farmacología humana. Reacciones adversas a los medicamentos y farmacovigilancia. 6ta edición.

<sup>7</sup> Gómez-Bernal S, Álvarez-Pérez A, Rodríguez-Pazos L. Fotosensibilidad por tiazidas. Actas Dermosifiliogr. Elsevier.2014;105(4):359-366.

<sup>8</sup> International Agency for Research Cancer, IARC, WHO. Agents classified by the IARC Monographs. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>

<sup>9</sup> Hidroclorotiazida: el uso continuo y prolongado en el tiempo podría aumentar el riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico. Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya. Medicaments i farmàcia. Disponible en: [http://web2.redcimlac.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=2226:-hidroclorotiazida-el-uso-continuo-y-prolongado-en-el-tiempo-podria-aumentar-el-riesgo-de-cancer-cutaneo-no-melanocitico&catid=5:alertas-sanitarias&Itemid=40](http://web2.redcimlac.org/index.php?option=com_content&view=article&id=2226:-hidroclorotiazida-el-uso-continuo-y-prolongado-en-el-tiempo-podria-aumentar-el-riesgo-de-cancer-cutaneo-no-melanocitico&catid=5:alertas-sanitarias&Itemid=40)