

UCD260/18

Instituto de
Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

EL USO PROLONGADO Y CONTINUO DE HIDROCLOROTIAZIDA HA SIDO RELACIONADO CON UN POSIBLE INCREMENTO EN EL RIESGO DE CANCER DE PIEL NO MELANOCÍTICO

Información para profesionales de la salud

ISC/JRS/MAG/mms

Resumen: Recientemente se han dado a conocer los resultados de dos estudios poblacionales daneses, los que muestran un posible aumento en el riesgo de cáncer de piel no melanocítico con el uso continuo y prolongado de hidroclorotiazida. Esta nota incluye la evaluación y las recomendaciones que el Instituto de Salud Pública ha concluido respecto de este problema de seguridad.

Un estudio poblacional reciente, realizado con información del registro danés de cáncer¹, ha mostrado que el uso de dosis acumuladas de hidroclorotiazida incrementa el riesgo de cáncer de piel de tipo no melanocítico (dosis ≥ 50.000 mg). Para contextualizar, la cantidad de hidroclorotiazida necesaria para el aumento de este riesgo corresponde al uso diario de 12,5 mg de hidroclorotiazida durante aproximadamente 11 años. El incremento en el riesgo calculado, fue de 1,3 veces para el carcinoma basocelular, y para el carcinoma espinocelular, de 4 veces.

De acuerdo a los resultados mostrados en un segundo estudio poblacional, también de origen danés², el uso prolongado de hidroclorotiazida estaría asociado al riesgo de cáncer de labios no melanocítico; en este estudio, el uso prolongado de hidroclorotiazida se asoció con un OR ajustado para cáncer de células escamosas de labio de 2,1 (IC 95% = 1,7-2,6), el que se incrementó a 3,9 (IC 95% = 3,0-4,9) cuando la dosis acumulada del medicamento superaba los 25.000 mg, llegando a un OR de 7,7 (IC 95%: 5,7-10,5) con la dosis acumulada de hidroclorotiazida más alta (≥ 100.000 mg), lo que da pie para sugerir que se trata de un efecto dosis-respuesta ($p < 0,001$).

Existen también antecedentes de otros estudios que han explorado esta asociación, con resultados disímiles³⁻⁵. Así, un meta-análisis realizado por investigadores italianos³ en busca de posibles asociaciones entre medicamentos antihipertensivos y el riesgo de cáncer cutáneo melanocítico y no-melanocítico, no consiguió demostrar una eventual asociación entre diuréticos tiazídicos y estos tipos de cáncer, arrojando, en cambio, un aumento del riesgo, para ambos tipos de cáncer, en pacientes que usaron bloqueadores de canales de calcio y, específicamente para melanoma, en los que usaron betabloqueadores. Las estimaciones de once valores de RR obtenidos de seis estudios independientes y un total de 37.824 casos de cáncer de piel, detectó un aumento no significativo del 30% en el riesgo de cáncer de piel entre los usuarios de tiazidas (SRR = 1,31; IC 95% = 0,93-1,83). Por otro lado, un estudio de casos y controles de origen norteamericano⁴, declaró una asociación modesta entre el uso de medicamentos cardiovasculares y cáncer de células escamosas (OR = 1,3; IC 95% = 1,0-1,6), aunque específicamente en el caso de los diuréticos tiazídicos, este aumento tampoco fue estadísticamente significativo (OR = 1,3; IC 95% = 0,7-2,4). Por último, un estudio danés de casos y controles⁵ previo al que alertó sobre la posible asociación de hidroclorotiazida y cáncer de piel, encontró que los usuarios de la combinación amilorida e hidroclorotiazida tenían un mayor riesgo de cáncer de células escamosas, con un IRR de 1,79 (IC 95% = 1,45-2,21), comparado con los controles, pero sin demostrar resultados estadísticamente significativos para otros diuréticos o para carcinoma de células basales.

UCD260/18

Sin embargo, en base a los resultados de los dos estudios epidemiológicos daneses que muestran la asociación de hidroclorotiazida con el cáncer cutáneo, varias agencias reguladoras de medicamentos han evaluado esta información de seguridad. La Agencia Europea de Medicamentos, a través del Comité para la

Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) finalizó recientemente su evaluación, considerando que existe un mecanismo biológicamente plausible para el aumento del riesgo de cáncer de piel no melanocítico con altas dosis acumuladas de hidroclorotiazida. Por ello, resolvió que los titulares de registro de productos que contienen hidroclorotiazida deberán modificar la información del producto en un plazo de dos meses, incluyendo una advertencia en este sentido⁶. Por su parte, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recogió esta información y generó una nota informativa con recomendaciones para disminuir este posible riesgo.⁷ Posteriormente, otros países han abordado esta situación y han emitido notas informativas con recomendaciones similares desde sus agencias⁸⁻¹⁰.

El Subdepartamento Farmacovigilancia, del Instituto de Salud Pública, a través de su sistema de notificación en línea, ha recibido 254 reportes de sospechas de reacción adversa asociadas a productos que contienen hidroclorotiazida, de los cuales, 31 fueron considerados preliminarmente como casos serios, pero ninguno asociado al evento de interés¹³, que dice relación con la fotosensibilidad, mecanismo biológico que podría explicar el aumento de riesgo con el uso prolongado de hidroclorotiazida.

Dentro de los tipos de cáncer de piel, el cáncer cutáneo no melanoma es el más frecuente. En general, tiene excelente pronóstico cuando se diagnostica en una etapa temprana, que es la ocurrencia más común; sin embargo, como toda neoplasia maligna, su supervivencia es escasa en etapas avanzadas². Dentro de los factores de riesgo, se describe la exposición a luz ultravioleta, la piel muy blanca, el sexo masculino, exposición ambiental a potenciales carcinogénicos o radiación, historial personal de cáncer cutáneo o de lesiones o inflamaciones graves asociadas a la piel, tabaquismo, y condiciones de inmunidad debilitada, entre otros. Si bien la contribución de la luz solar es difícil de estimar con certeza, se estima que poblaciones predominantemente blancas, causa el 80-90% de los cuadros de melanoma en todo el mundo. Aunque la proporción de los cánceres de piel no melanocíticos causados por la luz solar no se ha estimado, probablemente es aproximadamente la misma que los de melanoma¹⁴⁻¹⁵.

La fotosensibilidad es una respuesta exagerada o anormal de la piel a la radiación, ya sea proveniente del sol o de una fuente artificial. Se produce por sustancias que absorben la energía lumínica de una determinada longitud de onda, y posteriormente cede esa energía produciendo radicales libres y especies reactivas de oxígeno o bien se une a proteínas de membrana y se transforma en un alérgeno¹⁶.

Los medicamentos fotosensibilizantes son medicamentos que en condiciones normales no producen daño, pero al reaccionar con los rayos UV en la piel expuesta, interaccionan con lípidos, proteínas o ADN, provocando enrojecimiento (eritema) de la piel, que en ocasiones se asemeja a las quemaduras solares. Algunos medicamentos de uso frecuente en la población que son fotosensibilizantes son: anticonceptivos, antibióticos (tetraciclinas, fluoroquinolonas, sulfonamidas, trimetoprim), antiinflamatorios (ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, ketoprofeno, piroxicam, celecoxib), antihistamínicos, antidepresivos (amitriptilina, Imipramina), benzodiacepinas (alprazolam, clordiazepóxido), antihipertensivos (captopril, furosemida, hidroclorotiazida), antidiabéticos (tolbutamida), entre otros¹⁷. A pesar de que existen algunos estudios que muestran una relación entre la fototoxicidad y el posible aumento en la incidencia de cáncer de piel, no hay antecedentes concluyentes que demuestren esta asociación¹⁶.

UCD260/18

El Instituto de Salud Pública, en base a su evaluación, considera necesaria la inclusión de advertencias y recomendaciones en los folletos de información al paciente y folleto médico, de todos los productos farmacéuticos que contienen hidroclorotiazida, de modo que se indique a los pacientes en tratamiento con este medicamento la necesidad de adoptar, durante todo el año, una protección solar apropiada. Esto, como recomendación general, puesto que existen numerosos medicamentos que provocan fotosensibilidad, por lo que es especialmente recomendable que se intente evitar la exposición solar innecesaria cuando se está sometido a un tratamiento con medicamentos crónicos fotosensibilizantes. Por otro lado, considera necesario aclarar que la relación entre hidroclorotiazida y mayor riesgo de cáncer de piel no melanocítico no está demostrada en forma concluyente, y su riesgo absoluto es bajo, por lo que se debe insistir a los pacientes que no deben discontinuar el tratamiento por su cuenta.

De esta manera, el Instituto de Salud pública recomienda a los Profesionales de la Salud:

- ✓ Reevaluar la necesidad de hidroclorotiazida en pacientes con antecedentes de cáncer de piel no melanocítico, prefiriendo el uso de alguna alternativa terapéutica.
- ✓ Solicitar evaluación por especialista en caso de lesiones cutáneas con sospecha de malignidad.
- ✓ Informar a los pacientes en tratamiento con hidroclorotiazida acerca de esta nueva información disponible, transmitiendo tranquilidad, pero advirtiendo sobre la necesidad de limitar la exposición excesiva al sol y/o rayos ultravioletas y de usar fotoprotección solar adecuada, revisándose periódicamente la piel y consultando con un médico en caso de que aparezcan lesiones cutáneas sospechosas (o de que cambien de aspecto las ya existentes).



DRA. MARÍA JUDITH MORA RIQUELME
 DIRECTORA (S)
 INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Bibliografía:

1. Arnspang S, Gaist D, Johannesdottir S, Hölmich L, Friis S. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *JAAD* 2018; 78(4): 673-681.
2. Pottegard A, Hallas J, Olesen M, Svendsen M, Habel L. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *JIM* 2017; 282(4): 332-331.
3. Gandini S, Palli D, Spadola G, Bendinelli B, Coccorocchio E. Anti-hypertensive drugs and skin cancer risk: a review of the literature and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018; 122: 1-9.
4. Robinson S, Zens M, Perry A, Spencer S, Duell E. Photosensitizing Agents and the Risk of Non-Melanoma Skin Cancer: A Population-Based Case-Control Study. *J Invest Dermatol*. 2013; 133(8): 1950-1955.
5. Jensen A, Thomsen H, Engebjerg M, Olesen A, Sørensen H. Use of Photosensitising diuretics and risk of skin cancer: a population-based case-control study. *Br J Cancer*. 2008; 99(9): 1522-1528.
6. European Medicines Agency. PRAC recommendations on signals adopted at the 3-6 September 2018 PRAC meeting. [Disponible en https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-3-6-september-2018-prac-meeting_en-0.pdf]. (Consultada 12/12/2018)

UCD260/18

7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 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/NI_MUH_FV-13-2018-HCTZ.htm] (Consultada 12/12/2018).
8. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). 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>]. (Consultada 12/12/2018).
9. ANVISA. A Gerência de Farmacovigilância alerta sobre o aumento do risco de câncer de pele não-melanoma decorrente do uso cumulativo de hidroclorotiazida. [Disponible en <http://portal.anvisa.gov.br>]. (Consultada 12/12/2018).
10. DIGEMID. Hidroclorotiazida: posible riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico por tratamiento continuo y prolongado. [Disponible en http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/Alertas/2018/ALERTA_50-18.pdf]. (Consultada 12/12/2018)
11. Instituto de Salud Pública. Base de datos institucional GICONA (Consultada 12/12/2018).
12. Hydrochlorothiazide. En DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2018 [Disponible en: www.micromedexsolutions.com]. (Consultada 12/12/2018).
13. Instituto de Salud Pública. Subdepartamento Farmacovigilancia Base de datos Nacional de Farmacovigilancia RAM-ESAVI y RED-RAM. (Consultada 12/12/2018).
14. American Cancer Society. Factores de riesgo de los cánceres de piel de células basales y de células escamosas. [Disponible en <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-piel-de-celulas-basales-y-escamosas/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>]. (Consultada 12/12/2018).
15. World Health organization IARC. Sun, Skin and Cancer Prevention. [Disponible en: <https://www.who.int/uv/resources/recommendations/en/IARCSum.pdf>]. (Consultada 12/12/2018). Lobos C, Cárdenas J. [En línea] Fotosensibilidad: Fotoalergia y fototoxicidad asociada a medicamentos y cosméticos. Boletín de Farmacovigilancia 2017. 9. [Disponible en: <http://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/09/images/parte05.pdf>].
16. Sociedad española de Farmacéuticos Asistenciales. Reacciones de fotosensibilidad por medicamentos. [Disponible en <http://blog.sefh.es/reacciones-fotosensibilidad-medicamentos/>]. (Consultada 12/12/2018).



4433

