

# Noticiero Farmacológico

SECCIÓN A CARGO DE **PATRICIA CARDOSO<sup>a</sup>** Y **RAÚL PLAGER<sup>b</sup>**

## Amikacina: Mayor riesgo de ototoxicidad en pacientes con mutaciones del ADN mitocondrial

**EUROPA.** El PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* / Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia) de la EMA (*European Medicines Agency* / Agencia Europea de Medicamentos) luego de realizar una revisión de la información disponible en la bibliografía médica, considera que existe una posibilidad razonable de relación causal entre amikacina y el aumento de riesgo de ototoxicidad asociada a aminoglucósidos en pacientes con mutaciones del ADN mitocondrial, en particular la sustitución de A por G en el nucleótido 1555 en el gen del ARNr 12S, incluso si las concentraciones séricas de aminoglucósidos se encuentran dentro del intervalo recomendado durante la administración.

En estos pacientes se deben tener en cuenta otras opciones de tratamiento: en personas con antecedentes familiares de mutaciones relevantes o sordera inducida por aminoglucósidos, deben considerarse tratamientos alternativos o realizar pruebas genéticas antes de la administración.

**Fuente:**

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/amikacin-except-centrally-authorized-products-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation/00000143/202206\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/amikacin-except-centrally-authorized-products-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation/00000143/202206_es.pdf)

**Nota:**

Amikacina es un antibiótico del grupo de los aminoglucósidos, semisintético, derivado de la kanamicina, de acción bactericida. Se une a la subunidad 30S de los ribosomas bacterianos produciendo un complejo de iniciación 70S de carácter no funcional, de forma que se interfiere la síntesis proteica. Aunque los aminoglucósidos son altamente efectivos y relativamente económicos, se conoce su potencial de ototoxicidad y toxicidad vestibular. Los aminoglucósidos se pueden acumular en el oído interno y son difíciles de metabolizar, lo que puede provocar una pérdida auditiva permanente.

Se sugiere que la sensibilidad a los aminoglucósidos se encuentra relacionada con las mitocondrias, las cuales tienen su propio genoma, llamado ADNmt, el cual codifica a los 22 ARNt (transferentes mitocondriales), 13 ARNm (mensajero) y 2 ARNr (ribosómico), que son importantes para la composición del complejo de la cadena respiratoria OXPHOS.

En ciertos estudios se ha observado que cuando el ADN mitocondrial (especialmente el ARNr 12S) sufre una mutación, aumenta la unión a los aminoglucósidos, inhibe la síntesis de proteínas mitocondriales y aumenta la formación de radicales libres, lo que a su vez afecta la audición.

**Fuente:**

Fu X, Wan P, Li P, et al. Mechanism and Prevention of Ototoxicity Induced by Aminoglycosides. *Front Cell Neurosci.* 2021; 15: 692762. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2021.692762/full>

En cuanto a opciones de tratamiento alternativas, con respecto a la actividad antimicrobiana, se sugiere consultar la Red de Vigilancia de resistencia a antimicrobianos (Red WHONET Argentina) 2010-2022.

<http://antimicrobianos.com.ar/wp-content/uploads/2023/05/Vigilancia-Nacional-de-la-Resistencia-a-los-Antimicrobianos-Red-WHONET-Argentina-Tendencia-2010-2022-parcial.pdf>

<http://antimicrobianos.com.ar/category/resistencia/whonet/analisis-de-ram/>

---

**a.** Médica de planta Unidad de Toxicología

**b.** Consultor Toxicológico del Hospital Materno Infantil de San Isidro.



## Colistimetato sódico (uso intravenoso): Síndrome de pseudo-Bartter

**EUROPA.** El PRAC de la EMA ha considerado la evidencia disponible tanto desde los casos reportados en la literatura científica como de las respuestas de los Titulares de Registro y Autorización de Comercialización (TARC) de medicamentos que contienen colistimetato sódico (forma farmacéutica para uso intravenoso): Se han reportado pocos casos de síndrome de pseudo-Bartter en niños y adultos con el uso intravenoso de colistimetato sódico. En los casos sospechosos se debería iniciar el monitoreo de los electrolitos séricos e implementar el manejo adecuado; sin embargo, es posible que no se alcance la normalización del desequilibrio electrolítico sin la interrupción del colistimetato de sodio. Esta reacción adversa presentaría una frecuencia desconocida.

### Fuente:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-6-9-february-2023-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-6-9-february-2023-prac-meeting_en.pdf)

### Nota:

El colistimetato sódico es un profármaco que se hidroliza a colistina. Esta última es un agente antibacteriano polipéptido cíclico que pertenece al grupo de las polimixinas, las que actúan dañando la membrana celular, siendo los efectos fisiológicos resultantes letales para la bacteria. Son selectivas para bacterias aerobias Gram-negativas dotadas de membrana externa hidrofóbica.

El primer reporte de síndrome de pseudo Bartter inducido por antibiótico fue publicado en 1970. Sin embargo, son pocos los trabajos publicados de este síndrome como secundario a colistina. Cakir y col. lo reportaron por primera vez en un lactante pretérmino y en 2017 se publicó el primer caso secundario a colistina en un adulto. Se ha reportado la resolución del cuadro en 6 a 10 días luego de suspender el fármaco, aunque algunos pacientes requirieron tratamiento con espironolactona.

En el síndrome de pseudo Bartter, la reabsorción anormal de Cl Na en el asa ascendente de Henle resulta en el incremento de pérdida del mismo en el nefrón distal. En un intento de reabsorber el sodio, se pierden iones potasio e hidrogeniones llevando a una alcalosis metabólica e hipokalemia. Además, la pérdida excesiva de sal y agua ocasiona activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que ayuda a sostener la tensión arterial, ocasionando un incremento contra regulador de PGE2 vasodilatadora y se agrava la alcalosis metabólica junto con la hipokalemia. La reabsorción paracelular defectuosa de calcio y magnesio conduce a hipocalcemia e hipomagnesemia.

### Fuente:

Kumari A, Gupta P, Verma H, et al. Colistin-induced Bartter-like Syndrome: Ponder before Treatment! Indian J Crit Care Med. 2022; 26(2):239-243. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8857716>

Ruiz Acosta A, Acuña Díaz A, Labrano Elias M, et al. Síndrome pseudo Bartter asociado a la infusión endovenosa de colistina. Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int. 2018; 5 (2):79-84. Disponible en: [http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2312-38932018000200079](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2312-38932018000200079)

---

## Onasemnogene: Hepatotoxicidad

El laboratorio Novartis, de conformidad junto con la EMA han emitido una Carta a los Profesionales de la Salud:

- Se han reportado casos fatales de insuficiencia hepática aguda en pacientes tratados con onasemnogene aveparvovec.
- Debe monitorearse la función hepática antes del tratamiento y regularmente por al menos 3 meses luego de la infusión.
- Se debe evaluar inmediatamente a los pacientes que presenten empeoramiento con respecto a los estudios de la función hepática y/o signos o síntomas de enfermedad aguda.

- En caso de que los pacientes no respondan adecuadamente a los corticoides, se debe consultar a un especialista gastroenterólogo pediátrico o hepatólogo y considerar ajustar el régimen del corticoide.
- Las dosis de corticoides no deberían reducirse hasta que los resultados de los análisis de función hepática vuelvan a estar sin particularidades (examen físico normal; bilirrubina total, concentraciones de GPT y GOT por debajo de 2 veces el límite superior normal -menor a 2 x LSN-).
- Se debe informar a los cuidadores de los pacientes acerca del riesgo de daño hepático grave y la necesidad de un monitoreo periódico de la función hepática.

**Fuente:**

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-zolgensma-onasemnogene-aveparvovec-fatal-cases\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-zolgensma-onasemnogene-aveparvovec-fatal-cases_en.pdf)

**Nota:**

Onasemnogene aveparvovec es una terapia génica recombinante basada en AAV9 diseñada para entregar una copia del gen que codifica la proteína SMN humana. La atrofia muscular espinal (AME) es causada por una mutación bialélica en el gen SMN1, lo que resulta en una expresión insuficiente de la proteína SMN. Se ha observado en estudios en humanos que la administración endovenosa del fármaco resulta en la transducción y expresión celular de la proteína SMN.

La hepatotoxicidad reportada con onasemnogene aveparvovec frecuentemente se manifiesta con resultados de análisis de función hepática alterados como es la elevación de GPT y GOT. Sin embargo, se ha reportado daño hepático agudo grave o insuficiencia hepática aguda, incluyendo resultados fatales.

El mecanismo subyacente se encuentra probablemente relacionado a una respuesta inmune al vector, innata y/o adaptativa. Por lo tanto, se recomienda un régimen profiláctico de corticoide y el monitoreo de la función hepática desde el punto de partida del tratamiento y luego regularmente por al menos 3 meses luego de la infusión del medicamento. Esto incluye un monitoreo semanal durante el primer mes y durante todo el período de reducción de dosis del corticoide, seguido de un monitoreo cada 2 semanas durante 1 mes más y durante el tiempo que se encuentre clínicamente indicado.

Recientemente se han reportado dos casos fatales de insuficiencia hepática aguda en pacientes con AME en tratamiento con onasemnogene aveparvovec a los 4 meses y 28 meses de edad respectivamente.



# Medicamentos en pediatría

La ausencia en el mercado de presentaciones comerciales que se adapten a las características especiales de la población pediátrica requiere la preparación de formulaciones líquidas, semisólidas y sólidas, que faciliten la administración y permitan una mayor flexibilidad en la dosificación, para adaptar la posología por peso y edad del paciente.

Para subsanar esta limitación el Laboratorio Farmacéutico de la División Farmacia del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez ha desarrollado una serie de formulaciones que se detallan a continuación.

<b>Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez</b> <b>División Farmacia - Preparados Farmacéuticos</b>			
	<b>Presentación</b>	<b>Aporte mEq</b>	<b>Aporte mg</b>
<b>Ácido Fólico</b>	Solución 1 mg/mL		1 mg Ácido Fólico /mL
<b>Aluminio Hidróxido</b>	Suspensión		285 mg Hidróxido de Aluminio/5mL
<b>Calcio carbonato</b>	Suspensión	20 mEq Calcio/5mL	1 g carbonato de calcio = 400 mg calcio elemental/5mL
<b>Citrato de Potasio</b>	Solución	2 m Eq Potasio/mL 2 mEq Bicarbonato/mL	78 mg Potasio/mL
<b>Citrato de Sodio</b>	Solución	1 mEq Sodio/mL 1 mEq Bicarbonato/mL	23 mg Sodio/mL
<b>Tricitratos</b>	Solución	1 mEq Potasio/mL 1 mEq Sodio/mL 2 mEq Bicarbonato/mL	39 mg Potasio/mL 23 mg Sodio/mL
<b>Cobre sulfato</b>	Solución 0.1%	0.008 mEq Cobre/mL	0.25 mg Cobre/mL
<b>Fosfato mono y dipotásico</b>	Solución	0.56 mmol Fósforo/mL 0.65 mEq Potasio/mL	17.4 mg Fósforo/mL 25.4 mg Potasio/mL
<b>Fosfato de sodio</b>	Solución	0.80mmol Fósforo/mL 1.2 mEq Sodio/mL	25 mg Fósforo/mL
<b>Magnesio sulfato</b>	Solución al 25%	2.06 mEq Magnesio/mL	250 mg Sulfato de Magnesio = 25 mg Magnesio elemental/mL
<b>Potasio Bicarbonato</b>	Cápsulas 500 mg	5 mEq Potasio/cápsula 5 mEq Bicarbonato/cápsula	195 mg Potasio/cápsula
	Cápsulas 1 gramo	10 mEq Potasio/cápsula 10 mEq Potasio/cápsula	390 mg Potasio/cápsula
<b>Potasio cloruro</b>	Solución 3 mEq/mL	3 mEq Potasio/mL	117 mg Potasio/mL
<b>Sodio Cloruro</b>	Solución 3 mEq/mL	3 mEq Sodio/mL	69 mg Sodio/mL
<b>Sodio Bicarbonato</b>	Cápsulas 500 mg	5.95 mEq Sodio/cápsula 5.95 mEq Bicarbonato/cápsula	136,5 mg Sodio/cápsula
	Cápsulas 1 gramo	11.9 mEq Sodio/cápsula 11.9 mEq Bicarbonato/cápsula	273 mg Sodio/cápsula
<b>Zinc Sulfato</b>	Solución 0.9%	0.062 mEq Zinc/mL	2 mg Zinc/mL