
Noticiero Farmacológico

Sección a Cargo de Patricia Cardoso^a y Raúl Plager^b

Fluconazol: actualización sobre riesgos de exposición intrauterina

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) ha realizado una evaluación sobre los datos de seguridad de medicamentos que contienen fluconazol en cuanto a exposición intrauterina. El comité considera necesario actualizar la información y advierte que antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil, se le debería informar acerca del posible riesgo para el feto:

- Luego del tratamiento con una dosis única, se recomienda un período de reposo farmacológico de una semana (que corresponde a 5-6 semividas) antes de que la paciente se quede embarazada.
- Para ciclos de tratamiento más largos, puede considerarse el uso de métodos anticonceptivos en las mujeres en edad fértil durante todo el período de tratamiento y prolongarlo una semana después de la última dosis.

Los estudios observacionales indican un mayor riesgo de aborto espontáneo en las mujeres tratadas con fluconazol durante el primer y/o el segundo trimestre en comparación con las no tratadas con fluconazol o que recibieron azoles tópicos durante el mismo periodo. Los estudios epidemiológicos disponibles sobre malformaciones cardíacas con el uso de este fármaco durante el embarazo proporcionan resultados contradictorios. Sin embargo, un metaanálisis de 5 estudios observacionales en los que participaron varios miles de mujeres embarazadas expuestas a fluconazol durante el primer trimestre revela un riesgo de malformaciones cardíacas entre 1,8 y 2 veces mayor en comparación con las mujeres que no usaron fluconazol o emplearon azoles tópicos. Los informes de casos describen un patrón de anomalías congénitas entre los lactantes cuyas madres recibieron una dosis alta (entre 400 y 800 mg/día) de fluconazol en el embarazo durante tres meses o más, en el tratamiento de la coccidioidomicosis. Las anomalías congénitas observadas en estos lactantes comprenden braquicefalia, orejas displásicas, fontanelas anteriores gigantes, fémur arqueado y sinostosis húmero-radial. La relación causal entre el uso de fluconazol y estas anomalías congénitas es incierta. Durante el embarazo no debe utilizarse fluconazol ni en dosis habitual ni en tratamientos a corto plazo a menos que sea claramente necesario; tampoco debe indicarse a

a. Médica de planta de la Unidad de Toxicología

b. Consultor Toxicológico del Hospital Materno Infantil de San Isidro

dosis altas y/o en regímenes prolongados, excepto para las infecciones potencialmente mortales.

Fuente:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/fluconazole-cmdh-scientific-conclusions-and-grounds-variation-amendments-product-information-and-timetable-implementation-psusa-00001404-202303_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/fluconazole-cmdh-scientific-conclusions-and-grounds-variation-amendments-product-information-and-timetable-implementation-psusa-00001404-202303_es.pdf

Nota:

Fluconazol es un fármaco antimicótico triazólico. Su mecanismo de acción fundamental consiste en la inhibición del citocromo P-450 fúngico mediado por la desmetilación del 14-alfa-lanosterol, paso fundamental en la biosíntesis del ergosterol. La acumulación de 14-alfa-metil esteroides se relaciona con la consiguiente pérdida de ergosterol en la membrana de la célula fúngica y puede ser responsable de la actividad de este medicamento. Es más selectivo para las enzimas del citocromo P-450 fúngico que por los sistemas enzimáticos P-450 de varios mamíferos.

Hidrocortisona; metilprenisolona: síndrome de lisis tumoral

Estados Unidos de América. El CDER (Center for Drug Evaluation and Research / Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos) de la FDA (Food and Drug Administration / Administración de Alimentos y Medicamentos) de los Estados Unidos de América ha informado que en la experiencia poscomercialización, se ha reportado al síndrome de lisis tumoral en pacientes con neoplasias malignas, incluidas neoplasias malignas hematológicas y tumores sólidos, luego del uso de corticosteroides sistémicos, solos o en combinación con otros agentes quimioterápicos. Los pacientes con alto riesgo de este síndrome de lisis tumoral, como los pacientes con tumores que tienen una elevada tasa de proliferación, una elevada carga tumoral y una alta sensibilidad a los agentes citotóxicos, deberían ser monitoreados de forma estrecha y tomar las precauciones adecuadas.

Fuente:

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=401>

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=396>

Nota:

En general, los glucocorticoides se difunden a través de las membranas celulares y forman complejos con receptores específicos en el citoplasma. Estos complejos se trasladan hacia el núcleo de la célula, se unen al ADN y estimulan la transcripción del ARN mensajero y la posterior síntesis de proteínas de

a. Médica de planta de la Unidad de Toxicología

b. Consultor Toxicológico del Hospital Materno Infantil de San Isidro

varias enzimas responsables en última instancia de los efectos observados después del uso sistémico de glucocorticoides.

Manganeso: toxicidad neurológica

Estados Unidos de América. El CDER de la FDA de los Estados Unidos de América ha actualizado la información de seguridad:

- Se ha reportado acumulación de manganeso en los ganglios basales de pacientes adultos y pediátricos que reciben por un largo tiempo nutrición parenteral y que han recibido manganeso en mayor dosis que la recomendada y en asociación con enfermedad hepática colestásica. También se han observado hallazgos en la resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral y síntomas clínicos en pacientes que recibieron manganeso a la dosis recomendada o por debajo de la dosis, con concentraciones sanguíneas de manganeso normales. Algunos pacientes adultos con hallazgos en la RMN cerebral reportaron experimentar síntomas neuropsiquiátricos, incluidos cambios en el humor o en la memoria, convulsiones y/o temblores tipo Parkinson, disartria, hipomimia facial y marcha vacilante.
- Algunos pacientes pediátricos experimentaron movimientos distónicos o convulsiones. En la mayoría de ellos, la regresión de los síntomas y de los hallazgos en la RMN ocurrió luego de semanas o meses después de la suspensión del manganeso, pero no siempre se resolvieron completamente.

Se debe monitorear a los pacientes que reciben soluciones de nutrición parenteral que contienen manganeso para detectar signos y síntomas neurológicos y medir en forma rutinaria su concentración en sangre y test de función hepática. En caso de sospechar toxicidad por manganeso o nuevas manifestaciones neuropsiquiátricas, se debe suspenderlo temporariamente, chequear las concentraciones sanguíneas del mismo y considerar evaluación por RMN cerebral.

Acumulación hepática de manganeso:

El manganeso es primariamente eliminado en bilis y la excreción disminuye en pacientes con colestasis y/o cirrosis. Se ha reportado acumulación hepática de manganeso en autopsias de pacientes que recibieron por largo tiempo nutrición parenteral conteniendo manganeso a dosis mayores que las recomendadas. Los pacientes con colestasis y/o cirrosis que reciben nutrición parenteral se encuentran en un riesgo incrementado de depósito de manganeso en cerebro y neurotoxicidad. En caso de que un paciente desarrolle signos o

síntomas de enfermedad hepatobiliar durante el uso de este producto, se deben obtener concentraciones sanguíneas de manganeso y considerar suspender su suplementación hasta que se complete una evaluación clínica completa.

Fuente:

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2897>

Nota:

En un trabajo de 2011 los autores refirieron que la literatura médica ya señalaba de forma específica al manganeso (Mn), porque ya se había descrito su acumulación en ganglios basales en pacientes con nutrición parenteral (NP) de larga duración. Esa acumulación podía ser causa de neurotoxicidad, probablemente en relación con el estrés oxidativo. Al riesgo de acumulo contribuían además su eliminación por la vía biliar (afectada en caso de colestasis) y la contaminación con Mn de otras soluciones empleadas en la elaboración de NP. Basándose en este último hecho algunos autores cuestionaban la necesidad de adicionarlo a las soluciones de oligoelementos para NP.

Fuente:

Fernández-Ferreiro A, Izquierdo-García E, Gomis Muñoz P, et al. Utilización de micronutrientes en nutrición parenteral en los hospitales españoles. Nutr Hosp. 2011; 26(3):566-571.

Nortriptilina: Síndrome de Brugada. Hiponatremia.

Europa. El PRAC de la EMA ha informado que, considerando los datos disponibles sobre el síndrome de Brugada, tanto en la bibliografía como en los informes espontáneos, que incluyen una estrecha relación temporal, una prueba de retirada positiva y puesto que existe un mecanismo de acción plausible, el comité considera que hay al menos una posibilidad razonable de que exista una relación causal entre nortriptilina y el síndrome de Brugada:

Con dosis altas es probable que se produzcan arritmias cardíacas, aunque también pueden aparecer en pacientes con cardiopatías preexistentes que tomen dosis normales.

Se han notificado casos de desenmascaramiento del síndrome de Brugada en pacientes tratados con nortriptilina. El síndrome de Brugada es una enfermedad hereditaria rara del canal de sodio cardíaco con alteraciones características del ECG (elevación del segmento ST y anomalías de la onda T en las derivaciones precordiales derechas) que pueden provocar un paro cardíaco y la muerte súbita. Por lo general, debe evitarse el uso de nortriptilina en pacientes con síndrome de Brugada o con sospecha de padecerlo. Se recomienda tener precaución en pacientes con factores de riesgo, como antecedentes familiares de paro cardíaco o muerte súbita. En sobredosis también se han notificado casos de síndrome de Brugada (desenmascaramiento) y patrón del ECG de Brugada (BEP).

a. Médica de planta de la Unidad de Toxicología

b. Consultor Toxicológico del Hospital Materno Infantil de San Isidro

Como nueva reacción adversa, se ha descrito la hiponatremia (con una frecuencia desconocida).

Fuente:

www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/nortriptyline-cmdh-scientific-conclusions-and-grounds-variation-amendments-product-information-and-timetable-implementation-psusa-00002192-202303_es.pdf

Valproato: aumento del riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños y niñas cuyos padres fueron tratados con valproato

Europa. El PRAC de la EMA ha considerado los resultados de un estudio observacional retrospectivo realizado desde varios registros de países escandinavos (estudio EUPAS3401) que sugieren un aumento del riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños cuyos padres habían recibido valproato en los tres meses previos a la concepción, comparado con niños cuyos padres habían recibido lamotrigina o levetiracetam en monoterapia. Los datos mostraron un trastorno en alrededor del 5% de niños cuyos padres recibían valproato comparado con alrededor del 3% de niños cuyos padres recibían lamotrigina o levetiracetam.

Debe recordarse que el riesgo potencial referido anteriormente es aún mayor en niños nacidos de mujeres tratadas con valproato durante el embarazo en monoterapia, en este último caso, entre 30% y 40% pueden presentar retrasos en el desarrollo temprano.

Los profesionales de la salud deberían informar a los varones que actualmente reciben tratamiento con valproato acerca del riesgo potencial de trastornos del desarrollo neurológico en sus hijos concebidos durante el tratamiento o hasta tres meses después de interrumpirlo, por lo que deberían valorar la necesidad de implementar medidas anticonceptivas, incluso para su pareja, mientras usan valproato y durante al menos 3 meses luego de suspender el tratamiento. Además, deben considerar con su médico de cabecera si el valproato sigue siendo el tratamiento más adecuado y discutir alternativas de tratamiento si el varón planea concebir y, en este caso, antes de suspender la anticoncepción. Tampoco deberían donar esperma durante el tratamiento con valproato ni durante al menos 3 meses después de la interrupción de éste.

Fuente:

<https://www.ema.europa.eu/en/news/potential-risk-neurodevelopmental-disorders-children-born-men-treated-valproate-medicines-prac-recommends-precautionary-measures>