

## Noticiero Farmacológico

Sección a Cargo de Patricia Cardoso<sup>a</sup> y Raúl Plager<sup>b</sup>

### **Clorhexidina: Lesión persistente de la córnea y disminución visual significativa**

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 revisión sobre los medicamentos que contienen clorhexidina (antiséptico tópico de uso cutáneo) y advierte que el producto no debe entrar en contacto con los ojos. Se notificaron casos graves de lesión de córnea persistente, que podría requerir un trasplante de córnea, tras la exposición accidental por vía ocular a medicamentos que contienen clorhexidina a pesar de haber tomado medidas protectoras oculares, debido a la migración de la solución más allá de la zona de preparación quirúrgica prevista. Durante la aplicación se deben tomar precauciones extremas para garantizar que este antiséptico tópico no migre más allá del lugar de aplicación previsto ni entre en contacto con los ojos. Debe prestarse especial atención a los pacientes anestesiados, que son incapaces de avisar inmediatamente sobre la exposición ocular. Debería buscarse el asesoramiento de un oftalmólogo.

#### **Fuente:**

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-april-2024-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-april-2024-prac-meeting_en.pdf)

#### **Nota:**

La clorhexidina se encuentra funcionalmente relacionada a las biguanidas y como antiséptico tópico posee un amplio espectro antimicrobiano.

### **Etambutol: Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)**

Europa. El PRAC de la EMA ha referido que, en vista de los datos disponibles considera que deben tenerse en cuenta las siguientes advertencias sobre los potenciales trastornos en la piel:

Tras la comercialización, se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluidos el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente de riesgo de vida o fatales, en asociación al tratamiento con etambutol. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes acerca de los signos y síntomas

a. Médica de planta de la Unidad de Toxicología, HNRG

b. Consultor Toxicológico del Hospital Materno Infantil de San Isidro

y vigilarlos estrechamente por si se producen reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se deberá retirar inmediatamente el etambutol y considerar un tratamiento alternativo (cuando proceda). Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SJS, NET o DRESS con el uso de etambutol, no deberá reanudarse en ningún caso el tratamiento con este medicamento.

En el caso de los niños, la aparición de erupción cutánea puede confundirse con la infección subyacente o con otro proceso infeccioso alternativo, y los médicos deberían considerar la posibilidad de una reacción al etambutol en quienes presenten síntomas de erupción cutánea y fiebre durante el tratamiento con el mismo.

**Fuente:**

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-april-2024-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-april-2024-prac-meeting_en.pdf)

**Nota:**

El etambutol es un agente bacteriostático; difunde por las células de Mycobacterium en crecimiento, tales como el bacilo de la tuberculosis. Parece inhibir la síntesis de uno o más metabolitos, causando por ello daños en el metabolismo celular, impidiendo la multiplicación y causando la muerte celular. No han aparecido resistencias cruzadas con otros agentes antimicobacterianos. Otras reacciones adversas cutáneas conocidas: erupción, prurito, urticaria, erupciones liquenoides fotosensibles, dermatitis bullosa. Desde el efector periférico de Farmacovigilancia del hospital (Unidad de Toxicología del HNRG) se realizó una consulta al Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo de ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) sobre los casos reportados referidos a DRESS; se encontraron 456 casos en VigiBase, la base de datos global de la Organización Mundial de la Salud (con eventos adversos enviados desde centros nacionales de farmacovigilancia) en cuanto a reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes que recibían etambutol, en gran parte de los casos con otros fármacos también sospechosos (rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etc.), de los cuales 25 son menores de 18 años.

**Litio: Nuevas advertencias y reacciones adversas**

Europa. El PRAC de la EMA ha realizado una revisión sobre los Informes Periódicos de Actualización de Seguridad de Litio, emitiendo nuevas advertencias:

- Síndrome de Brugada: el litio puede desenmascarar o agravar el síndrome de Brugada, una enfermedad hereditaria del canal cardíaco de sodio con alteraciones características del ECG (bloqueo de la rama derecha del haz de His y elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas), que puede provocar paro cardíaco o muerte súbita. El litio no se recomienda en pacientes con síndrome de Brugada conocido o antecedentes familiares de

a. Médica de planta de la Unidad de Toxicología, HNRG

b. Consultor Toxicológico del Hospital Materno Infantil de San Isidro

síndrome de Brugada. Se debe proceder con precaución en pacientes con antecedentes familiares de paro cardíaco o muerte súbita.

- Cirugía bariátrica: en pacientes que se han sometido a cirugía bariátrica, puede que sea necesario una menor dosis de litio como mantenimiento y hacer un seguimiento estricto de las concentraciones de litio debido al riesgo de toxicidad por el mismo hasta que el peso se haya estabilizado.
- Interacción con topiramato: en voluntarios sanos, se observó una reducción (18 % para el Área Bajo la Curva –ABC- / Area Under the Curve –AUC-) de la exposición sistémica al litio durante la administración concomitante con 200 mg/día de topiramato. En pacientes con trastorno bipolar, la farmacocinética del litio no se vio afectada durante el tratamiento con topiramato en dosis de 200 mg/día; no obstante, se observó un aumento de la exposición sistémica (26 % para el AUC) después de la administración de topiramato en dosis de hasta 600 mg/día. Se han notificado casos de toxicidad por litio al administrarse de forma simultánea con topiramato. Se debe hacer un seguimiento estrecho de las concentraciones de litio cuando se administra conjuntamente con topiramato.
- Reacciones adversas:
  - ✓ Con una frecuencia  $\geq 1/10$ : Hipercalcemia
  - ✓ Con una frecuencia desconocida: hiperparatiroidismo, adenoma paratiroideo, hiperplasia paratiroidea, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

**Fuente:**

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/lithium-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00001897-202308\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/lithium-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00001897-202308_en.pdf)

**Nota:**

El litio pertenece a la clase farmacológica de antipsicóticos; es un catión monovalente que actúa compitiendo con otros iones monovalentes y divalentes (principalmente con el sodio), a nivel celular y en diversos lugares del organismo, lo cual le confiere una gran multiplicidad de acciones.

Las sales de litio han demostrado su eficacia en la profilaxis y tratamiento de diversos trastornos afectivos, como la manía y la depresión. Se encuentran indicadas en el tratamiento de los trastornos bipolares y en el tratamiento adicional en la depresión mayor resistente en pacientes que no han tenido una respuesta óptima al tratamiento antidepresivo. El mecanismo de acción del litio como agente estabilizador del estado de ánimo es desconocido, aunque actualmente existen varias hipótesis.

Presenta un margen terapéutico estrecho. La dosis requerida varía de un paciente a otro y se debe ajustar en función de la respuesta del paciente y de los valores de litemia.

### **Quetiapina: síndrome serotoninérgico por interacción**

Europa. El PRAC de la EMA ha realizado una revisión sobre los Informes Periódicos de Actualización de Seguridad para quetiapina, refiriendo que este medicamento se debe utilizar con precaución en combinación con fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores de la MAO, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) o los antidepresivos tricíclicos, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente mortal.

#### **Fuente:**

[https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/quetiapine-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00002589-202307\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/quetiapine-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00002589-202307_es.pdf)

#### **Nota:**

Quetiapina es un agente antipsicótico atípico. Quetiapina y el metabolito plasmático humano activo, norquetiapina, interactúan con un amplio rango de receptores de neurotransmisión. Quetiapina y norquetiapina muestran afinidad por los receptores cerebrales de serotonina (5HT<sub>2</sub>) y por los D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> de dopamina. Se cree que esta combinación de antagonismo de receptores con una mayor selectividad relativa para los receptores 5HT<sub>2</sub> que para los D<sub>2</sub> contribuye a las propiedades antipsicóticas clínicas y a la baja incidencia de efectos secundarios extrapiramidales en comparación con los antipsicóticos típicos. Quetiapina y norquetiapina no tienen una afinidad apreciable a los receptores de benzodiazepinas, pero sí presentan una alta afinidad a receptores histaminérgicos y alfa<sub>1</sub> adrenérgicos, afinidad moderada a receptores alfa<sub>2</sub> adrenérgicos y afinidad de moderada a alta a varios receptores muscarínicos.

### **Vincristina: reacciones graves por aumento de concentración, secundaria a interacción con antifúngicos azólicos**

Europa. El PRAC de la EMA ha realizado una revisión sobre los Informes Periódicos de Actualización de Seguridad para vincristina, emitiendo las siguientes advertencias:

La administración concomitante de antifúngicos azólicos con vincristina se ha asociado a neurotoxicidad y otras reacciones adversas graves, como convulsiones, neuropatía periférica, síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética e íleo paralítico. Se debe reservar a los antifúngicos azólicos para pacientes que reciban vincristina y que no tengan

opciones de tratamiento alternativos antifúngicos. Con el uso concomitante, los pacientes deben ser objeto de un estrecho monitoreo de las reacciones adversas.

**Fuente:**

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/vincristine-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00003121-202308\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/vincristine-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00003121-202308_en.pdf)

**Nota:**

Vincristina es un fármaco antineoplásico; afecta la mitosis celular por la unión o cristalización de proteínas microtubulares críticas del huso mitótico, como tubulina, causando con ello una detención de la división celular durante la metafase y la muerte celular. A altas dosis, el fármaco puede inhibir también la síntesis proteica y de ácidos nucleicos. Presenta otras interacciones, por ejemplo, con difenilhidantoína, inhibidores e inductores del CYP 3A4, fármacos neurotóxicos, fármacos ototóxicos y otros.