

Noticiero Farmacológico

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

Acetazolamida: Edema pulmonar no cardiogénico

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 considerar la evidencia disponible en EudraVigilance* y en la literatura científica, así como los datos acumulados remitidos por el Laboratorio Titular de registro de acetazolamida, advierte que se han reportado casos graves de edema pulmonar no cardiogénico luego de tomar acetazolamida, incluso luego de una dosis única.

El edema pulmonar no cardiogénico típicamente se desarrolla en minutos a horas luego de recibir esta medicación. Los síntomas incluyen disnea, hipoxia e insuficiencia respiratoria. En caso de que se sospeche esta condición, debería suspenderse el medicamento y administrar tratamiento de sostén. La acetazolamida no debería ser administrada a pacientes quienes previamente hayan experimentado edema pulmonar no cardiogénico luego de recibir la misma.

* EudraVigilance: sistema de gestión y análisis de información sobre sospechas de reacciones adversas a medicamentos que han sido autorizados o que se encuentran en fase de estudio en ensayos clínicos en el Espacio Económico Europeo.

Fuente:

https://www.ema.europa.eu/es/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-8-12-july-2024-prac_es.pdf

Nota:

La acetazolamida es una sulfonamida no bacteriostática que posee una estructura química y unas propiedades farmacológicas muy diferentes de las sulfonamidas antibacterianas. El mecanismo de acción se debe a la inhibición de la enzima anhidrasa carbónica, la que cataliza la reacción reversible de hidratación en ácido carbónico, enzima que en el organismo (corazón, riñón, pulmón, cerebro, vasos capilares, etc.) desempeña el papel de mantener el equilibrio iónico entre agua y sales.

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 casos reportados referidos a esta reacción adversa medicamentosa; se encontraron en VigiLyze (base de datos global de la Organización Mundial de la Salud, con eventos adversos enviados desde centros nacionales de farmacovigilancia) para edema de pulmón no cardiogénico 8 casos y para otros términos relacionados, edema pulmonar agudo 9 casos y edema pulmonar 34 casos, de los cuales todos son adultos.

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

b. Consultor Toxicológico del Hospital Materno Infantil de San Isidro

Atomoxetina: En pacientes pediátricos, se reportaron casos de agresión física o comportamiento amenazante y pensamientos de dañar a otros

Europa. El PRAC de la EMA ha realizado una revisión sobre los Informes Periódicos de Actualización de Seguridad para atomoxetina, informando que, en vista de los datos disponibles sobre el/los riesgo/s de ideación homicida procedentes de la bibliografía y de comunicaciones espontáneas, se considera que existe una posibilidad razonable de relación causal, entre atomoxetina y la reacción adversa medicamentosa (RAM) mencionada.

Se ha constatado comportamiento agresivo, hostilidad o labilidad emocional. La hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento negativista e irritación) fue constatada con más frecuencia en ensayos clínicos con niños, adolescentes y adultos tratados con atomoxetina frente a aquéllos tratados con placebo. En ensayos clínicos en niños tratados con atomoxetina se observó labilidad emocional con mayor frecuencia que en los tratados con placebo. En general, los pacientes deben ser estrechamente vigilados por si aparece o empeora el comportamiento agresivo, la hostilidad o la labilidad emocional.

Se han notificado casos graves en pacientes pediátricos, incluidos casos de agresión física o comportamiento amenazante y pensamientos de dañar a otros. Se debe aconsejar a los familiares y cuidadores de pacientes pediátricos tratados con atomoxetina que avisen a un profesional de la salud de inmediato si observan cambios significativos en el estado de ánimo o en los patrones de comportamiento, particularmente después de comenzar el tratamiento o cambiar la dosis. Los médicos deben evaluar la necesidad de ajustar la dosis o suspender el tratamiento en pacientes que experimenten cambios de comportamiento.

Fuente:

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/atomoxetine-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00000262-202311_es.pdf

Nota:

Se desconoce el preciso mecanismo por el cual la atomoxetina produce su efecto terapéutico en trastornos por déficit de atención / hiperactividad, pero se cree que se encuentra relacionado a una inhibición selectiva del transportador presináptico de la noradrenalina, sin actuar directamente sobre los transportadores de serotonina o dopamina. Presenta una mínima afinidad sobre otros receptores noradrenérgicos o sobre otros transportadores de neurotransmisores o receptores.

Tiene dos metabolitos oxidativos principales: 4-hidroxiatomoxetina y N-desmetilatomoxetina. El primero es equipotente a atomoxetina como inhibidor del transportador de noradrenalina, pero a diferencia de atomoxetina, este metabolito también ejerce una cierta actividad inhibitoria en el transportador de serotonina. Sin embargo, es probable que cualquier efecto sobre este transportador sea mínimo, puesto que la mayor parte de este metabolito es posteriormente metabolizado, circulando

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

b. Consultor Toxicológico del Hospital Materno Infantil de San Isidro

en plasma a concentraciones mucho menores (1% de la concentración de atomoxetina en los metabolizadores rápidos y 0,1% de la concentración de atomoxetina en metabolizadores lentos). El segundo metabolito presenta mucha menor actividad farmacológica comparada con atomoxetina. Circula en el plasma a menores concentraciones en los metabolizadores rápidos, y a concentraciones comparables al ingrediente farmacéutico activo del cual se origina en el estado de equilibrio en los metabolizadores lentos.

Atomoxetina: Síndrome serotoninérgico; bruxismo

Europa. El PRAC de la EMA ha realizado una revisión sobre los Informes Periódicos de Actualización de Seguridad para atomoxetina, informando que, en vista de los datos disponibles sobre el/los riesgo/s de síndrome serotoninérgico, y bruxismo, se considera que existe una posibilidad razonable de relación causal, entre atomoxetina y las RAM mencionadas.

* Se ha notificado síndrome serotoninérgico tras el uso concomitante de atomoxetina con otros medicamentos serotoninérgicos (por ejemplo, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina [IRSN], inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS], otros IRSN, triptanes, opioides y antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos). En caso de que se justifique el uso concomitante de atomoxetina con un medicamento serotoninérgico, es importante el pronto reconocimiento de los síntomas del síndrome serotoninérgico. Estos síntomas pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales. Con respecto a situaciones de sobredosis, se han comunicado crisis convulsivas y en muy raras ocasiones prolongación del intervalo QT y síndrome serotoninérgico.

* Se ha observado bruxismo solo en población pediátrica, y con una frecuencia desconocida

Fuente:

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/atomoxetine-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00000262-202311_es.pdf

Dipirona (metamizol): Recomendaciones para minimizar los resultados graves de la agranulocitosis, reacción adversa previamente conocida

Europa. El PRAC de la EMA emitió recomendaciones para minimizar las consecuencias graves de una agranulocitosis, ocasionado por el analgésico dipirona (metamizol), reacción adversa previamente conocida.

La agencia revisó toda la evidencia disponible, incluidos los datos desde la literatura científica, datos de seguridad post comercialización e informaciones remitidas por las partes

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

b. Consultor Toxicológico del Hospital Materno Infantil de San Isidro

interesadas como los pacientes y los profesionales de la salud. Durante la revisión, el comité pidió asesoramiento a un grupo experto de especialistas experimentados en el manejo del dolor, hematólogos, médicos generales, farmacéuticos y representantes de pacientes. Consideró que el balance beneficio / riesgo aún se consideraba positivo.

Información para los profesionales de la salud:

- La agranulocitosis inducida por dipirona (también llamada metamizol) no es dosis dependiente y puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento o poco después luego de suspenderlo, incluso en pacientes que han utilizado estos medicamentos previamente sin complicaciones.
- Los pacientes tratados con dipirona deben ser instruidos acerca de que se mantengan vigilantes en la detección de síntomas de agranulocitosis durante el tratamiento y brevemente luego de suspenderlo ya que la misma puede tener un comienzo retrasado. También debe aconsejarse en cuanto a que si desarrollan los síntomas mencionados discontinúen el tratamiento y busquen atención médica inmediatamente.
- En caso de que la dipirona se administre para la fiebre, algunos síntomas precoces de agranulocitosis pueden pasar desapercibidos. De forma similar, los síntomas también pueden ser enmascarados si la dipirona es recibida junto con un antibiótico.
- Si los pacientes desarrollan síntomas de agranulocitosis, debe realizarse inmediatamente un análisis de laboratorio con recuento de células sanguíneas y discontinuar el tratamiento antes de que los resultados se encuentren disponibles. En caso de que se confirme, no debe reintroducirse el tratamiento.
- No se recomienda más el monitoreo de rutina del recuento de células sanguíneas ya que la revisión no identificó ninguna evidencia que sustente su efectividad para la detección precoz de la agranulocitosis inducida por dipirona.
- La dipirona se encuentra contraindicada en pacientes con un episodio previo de agranulocitosis inducida por dipirona o agranulocitosis inducida por otras pirazolonas o pirazolidinas, alteración de la función de la médula ósea o ante enfermedades del sistema hematopoyético.

Fuentes:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/metamizole-containing-medicinal-products-0>

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metamizole-containing-medicinal-products-article-107i-referral-ema-recommends-measures-minimise-serious-outcomes-known-side-effect-painkiller-metamizole_en.pdf

Nota:

La dipirona es un derivado no narcótico de la pirazolona. Tiene efectos analgésico, antipirético y espasmolítico. Como mecanismos de acción, la interacción central y periférica de sus principales metabolitos con los receptores nociceptivos ejerce un efecto analgésico. El efecto espasmolítico se relaciona con una disminución de la excitabilidad de la musculatura lisa periférica. El efecto antipirético deriva de una acción sobre el receptor térmico hipotalámico, así como sobre la estimulación de eliminación calórica.

Las indicaciones de la dipirona se relacionan con la fiebre y el dolor severo o resistente que no responden a otros medicamentos. Entre las interacciones a tener en cuenta, la dipirona puede elevar la hematotoxicidad del metotrexato, en particular en personas arias. Es por ello que esta asociación debería evitarse. Entre las reacciones adversas hematológicas del medicamento, además de la agranulocitosis también se ha reportado la pancitopenia.

Minoxidil (formulación tópica): hipertriosis en niños por exposición accidental

Europa. El PRAC de la EMA ha realizado una revisión sobre la hipertriosis en niños después de una exposición tópica accidental a minoxidil obtenidos a partir de notificaciones espontáneas, lo que incluye en algunos casos una relación temporal estrecha y la retirada positiva, considerando la relación causal como posibilidad razonable.

Los reportes informan sobre casos de hipertriosis en lactantes tras el contacto de la piel con las zonas de aplicación de minoxidil en los pacientes (cuidadores) que usaban minoxidil tópico. La hipertriosis fue reversible en cuestión de meses, cuando los lactantes dejaron de estar expuestos a minoxidil. Por tanto, debe evitarse que los niños entren en contacto con los lugares de aplicación de minoxidil.

Fuente:

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/minoxidil-topical-formulation-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00002067-202310_es.pdf