

Noticiero Farmacológico

SECCIÓN A CARGO DE **PATRICIA CARDOSO^a** Y **RAÚL PLAGER^b**

Acetazolamida

Notificación de casos de efusión coroidea/desprendimiento coroideo

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 desde los reportes en la base de datos EudraVigilance y la literatura científica, ha emitido una advertencia sobre la notificación de casos de efusión coroidea / desprendimiento coroideo luego del uso de acetazolamida. Los síntomas incluyen la aparición aguda de una disminución de la agudeza visual o dolor ocular y pueden ocurrir dentro de unas horas desde el inicio del tratamiento con el fármaco. En caso de que se sospeche efusión coroidea / desprendimiento coroideo, deberá discontinuarse la administración del medicamento tan pronto como sea posible. La frecuencia de aparición de estas reacciones adversas aún es desconocida.

Fuente:

Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-28-31-august-2023-prac-meeting_en.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 es una inhibición potente de la enzima anhidrasa carbónica, la que tiene un papel en el equilibrio iónico entre agua y sales.

Es efectiva en el control de la secreción de fluidos (ej. en algunos tipos de glaucoma por disminución de la secreción del humor acuoso y consecuente disminución de la presión intraocular), en promover la diuresis en situaciones de retención de líquido (ej. edema por insuficiencia cardíaca) y en el tratamiento de ciertos trastornos convulsivos (ej. epilepsia; la inhibición de la anhidrasa carbónica parece retardar una descarga paroxística anormal de algunas neuronas del sistema nervioso central).

Se realizó desde nuestra Unidad de Toxicología, como efector periférico, una búsqueda de los casos reportados con respecto a derrame coroideo / desprendimiento coroideo y hasta el momento se observan todas las notificaciones en pacientes adultos.

Lamotrigina

Síndrome de Stevens Johnson y Necrólisis epidérmica tóxica en pacientes de origen asiático con alelo HLA-B*1502

Europa. El PRAC de la EMA ha evaluado el meta análisis de Deng y col. (2018) y en comparación con meta análisis previamente publicados (Zeng y col. -2015-, Li y col. -2014- y Cheung y col. -2013-), se incluyeron cuatro nuevos estudios de casos y controles en población asiática, con mayor tamaño de muestra agrupado, detectándose HLA-B*1502 en 15 de 54 (28%) de los casos de síndrome de Stevens Johnson (SSJ) / Necrólisis epidérmica tóxica (NET) inducidos por lamotrigina, y en 41 de 313 (13%) controles tolerantes a lamotrigina.

a. Médica de planta Unidad de Toxicología

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

Se ha demostrado que el alelo HLA-B*1502 en individuos de origen asiático (principalmente chinos Han y tailandeses) se encuentra asociado al riesgo de desarrollar Síndrome de Stevens Johnson / Necrólisis Epidérmica (SSJ/NET) durante el tratamiento con lamotrigina. Si se ha detectado que el paciente es HLA-B*1502 positivo, se debe examinar cuidadosamente el uso de lamotrigina.

En vista de que en el caso de otro fármaco antiepiléptico como carbamazepina se recomienda la prueba HLAB*1502 antes del inicio del tratamiento en población asiática, la información sobre la relación observada de este alelo con SSJ / NET inducido por lamotrigina es igualmente relevante para que los prescriptores tengan una cuidadosa evaluación de este medicamento como tratamiento alternativo a la carbamazepina.

Fuente:

Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/lamotrigine-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00001825/202211_es.pdf

Nota:

La lamotrigina es un fármaco antiepiléptico derivado de la triazina. Los estudios farmacológicos sugieren que bloquea los canales de sodio voltaje dependiente. Ello inhibe la descarga repetitiva sostenida de las neuronas e inhibe la liberación de glutamato (el neurotransmisor que juega un papel clave en la generación de crisis epilépticas). Es probable que estos efectos contribuyan a las propiedades anticonvulsivantes. En cambio, los mecanismos por los que lamotrigina ejerce su acción terapéutica en el trastorno bipolar no se han establecido, aunque es probable que sea importante la interacción con los canales de sodio voltaje dependientes.

Lamotrigina tics (motores y vocales)

Europa. El PRAC de la EMA ha considerado que los tics son ya conocidos como reacción adversa medicamentosa (RAM) a lamotrigina, pero que se deben especificar de forma más concreta. Se refiere a nueve reportes que incluyen seis casos bien documentados de tics con lamotrigina incluyendo tics motores y vocales (Angus Leppan - 2019) y 3 casos por Lombroso (1999), Seemuller (2006) y Alkin (2007). No ha podido establecerse un mecanismo de acción claro, aunque se han sugerido varios mecanismos de acción en la literatura científica, incluida la regulación de la dopamina, serotonina o aminoácidos excitatorios (AAE).

Teniendo en cuenta la evidencia disponible, se puede concluir en una relación causal entre lamotrigina y los tics motores y vocales.

Fuente:

Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/lamotrigine-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00001825/202211_es.pdf

Nota:

Con respecto a tics inducidos por fármacos, los autores de un estudio con análisis descriptivo de casos registrados en la base de datos del sistema de farmacovigilancia de Francia han observado en un período de tiempo, desde enero de 1985 hasta diciembre de 2018, (junto con análisis de desproporcionalidad en Vigibase, base de datos de la Organización Mundial de la Salud) que el medicamento más frecuentemente asociado es el metilfenidato. Otros fármacos notificados: lamotrigina, montelukast, tramadol, mirtazapina, venlafaxina, aripiprazol y risperidona.

Fuente:

Touafchia D, Montastruc F, Lapeyre-Mestre M, et al. Drug-induced tics: An observational postmarketing study. *Hum Psychopharmacol*. 2020; 35(4):e2734.



Lamotrigina

Uso de terapia lipídica ante cardiotoxicidad por sobredosis

Europa. El PRAC de la EMA ha tomado en cuenta que los informes de casos publicados por Castanares y col. (2012), Chávez y col. (2015) y Sirianni y col. (2008) ponen de manifiesto un efecto positivo de la terapia con lípidos intravenosos (LIV) ante el ensanchamiento del QRS en pacientes que responden de forma insuficiente al bicarbonato de sodio.

Este efecto positivo se encuentra respaldado por las revisiones publicadas (Alyahya y col. -2018-, Cave y col. -2009- Lee y col. -2023-) y monografías del centro nacional de toxicología (Países Bajos, Bélgica y Estados Unidos) que sugieren que la terapia con LIV puede tener un papel en el tratamiento de la cardiotoxicidad causada por ciertos medicamentos lipofílicos. Dichas revisiones y monografías sugieren que la terapia con LIV no debe ser de primera elección, pero sí como alternativa a tratamientos fallidos.

La disponibilidad de varios mecanismos de acción que pueden explicar la efectividad de los LIV en la sobredosis por lamotrigina proporciona apoyo adicional, de ellos la teoría del “sumidero de lípidos” se considera la más probable.

Por lo tanto, la información que propone la EMA es, en caso de sobredosis, que el paciente ingrese a un hospital y se le aplique el tratamiento adecuado:

Si está indicado, debe llevarse a cabo una terapia dirigida a reducir la absorción (carbón activado).

El tratamiento posterior debe ser el indicado clínicamente, teniendo en cuenta los efectos potenciales sobre la conducción cardíaca.

Se debe considerar el uso de terapia lipídica intravenosa para el tratamiento de la cardiotoxicidad en pacientes que responden de forma insuficiente al bicarbonato de sodio.

No hay experiencia con hemodiálisis como tratamiento de la sobredosis. En seis voluntarios con insuficiencia renal, el 20% de lamotrigina fue eliminado del organismo durante una sesión de 4 horas de hemodiálisis

Fuente:

Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/lamotrigine-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00001825/202211_es.pdf

Topiramato

Recomendaciones para evitar la exposición durante el embarazo

Europa. El PRAC de la EMA recomienda a los profesionales de la salud se aseguren que todas las pacientes que puedan quedar embarazadas sean plenamente conscientes de los riesgos de tomar topiramato durante el embarazo, debido a que puede aumentar el riesgo de problemas del neurodesarrollo luego de la exposición intrauterina. Ya se tenía conocimiento que el topiramato puede provocar malformaciones congénitas.

Se deben considerar opciones de tratamiento alternativas y se debe reevaluar la necesidad de tratamiento con este fármaco al menos una vez al año.

El comité realizó una revisión donde se incluyeron tres estudios observacionales recientes.¹⁻³ Dos de estos estudios, que utilizaron en gran medida el mismo conjunto de datos, sugieren que los niños nacidos de madres con epilepsia y que estuvieron expuestos al topiramato en el útero, pueden tener un riesgo de dos a tres veces mayor de sufrir trastornos del neurodesarrollo, en particular trastornos del espectro autista, discapacidad intelectual o trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), en comparación con niños nacidos de madres con epilepsia que no recibían medicación antiepiléptica. El tercer estudio no mostró un mayor riesgo en los resultados comparativos.

El PRAC confirmó el conocido aumento del riesgo de malformaciones congénitas y reducción del

crecimiento del feto cuando las madres reciben topiramato durante el embarazo. Los defectos de nacimiento ocurrirán en 4 a 9 de cada 100 niños nacidos de mujeres que toman topiramato durante el embarazo, en comparación con 1 a 3 de cada 100 niños nacidos de mujeres que no reciben dicho medicamento. Además, alrededor de 18 de cada 100 niños eran más pequeños y pesaban menos de lo esperado al nacer cuando las madres habían tomado topiramato durante el embarazo, en comparación con 5 de cada 100 niños nacidos de madres sin epilepsia y que no habían recibido medicamentos antiepilépticos.

Durante la revisión, el comité también consultó a un grupo de expertos, representantes de pacientes y especialistas.

1. Bjørk M, Zoega H, Leinonen MK, et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurol.* 2022; 79(7):672-681. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1269.
2. Dreier JW, Bjørk M, Alvestad S, et al. Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders. *JAMA Neurol.* 2023; 80(6):568-577. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674.
3. Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al. Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. In: ABSTRACTS of ICPE 2022, the 38th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), Copenhagen, Denmark, 26–28 August, 2022. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2022; 31 Suppl 2:3-678, abstract 47.

Fuente:

Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-recommends-new-measures-avoid-topiramate-exposure-pregnancy>

Nota:

El topiramato es un medicamento antiepiléptico, monosacárido sulfamato-sustituido.

Se desconoce el mecanismo exacto por el cual ejerce su efecto anticonvulsivante y profiláctico de la migraña. Mediante estudios electrofisiológicos y bioquímicos en cultivos de neuronas se identificaron cuatro propiedades de topiramato que pueden contribuir a su actividad antiepiléptica, en concentraciones clínicamente relevantes:

- Bloquea de forma tiempo dependiente los potenciales de acción provocados repetidamente por una despolarización sostenida de las neuronas, lo que sugiere una acción bloqueadora de los canales de sodio estado-dependientes.
- Aumenta la actividad del g-aminobutirato (GABA) en los receptores GABA(A), e intensifica la capacidad del GABA de inducir un flujo de iones cloruro en las neuronas, de lo que se deduce que potencia la actividad inhibitoria de este neurotransmisor.

Debido al perfil antiepiléptico del topiramato, que difiere sustancialmente del de las benzodiazepinas, puede modular un subtipo de receptores GABA(A) que no son sensibles a las benzodiazepinas.

- Antagoniza la capacidad del kainato de activar el receptor excitatorio del aminoácido (glutamato) subtipo AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4 propiónico) / kainato), pero no parece tener efecto sobre la actividad del N-metil-D-aspartato (NMDA) en los receptores del subtipo NMDA.
- Inhibe la enzima anhidrasa carbónica, particularmente isoenzimas II y IV.

Paroxetina Leucopenia

Europa. El PRAC de la EMA consideró los datos disponibles sobre leucopenia procedentes de ensayos clínicos, la literatura científica, las notificaciones espontáneas y de la respuesta positiva a la retirada (de-challenge) y/o reexposición (re-challenge).

La conclusión del comité es que hay, al menos, una posibilidad razonable de relación causal entre paroxetina y leucopenia.

La frecuencia de aparición de leucopenia sería $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$

**Fuente:**

Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/paroxetine-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00002319/202212_en.pdf

Nota:

La paroxetina es un fármaco antidepresivo, inhibidor potente y selectivo de la recaptación de 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina). Se considera que su acción antidepresiva y su eficacia en el tratamiento de otros trastornos se deben a la inhibición específica de la recaptación de 5-HT por las neuronas cerebrales.

Paroxetina no se relaciona químicamente con los antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos y antidepresivos de otro tipo.

Paroxetina presenta baja afinidad por receptores colinérgicos muscarínicos y los estudios en animales indican sólo débiles propiedades anticolinérgicas.

De acuerdo con esta acción selectiva, los estudios *in vitro* indican que, a diferencia de los antidepresivos tricíclicos, paroxetina tiene poca afinidad por los adrenorreceptores, α_1 , α_2 y β - receptores de dopamina (D2), análogos a 5-HT₁, 5-HT₂ e histamina (H1). Esta falta de interacción con receptores postsinápticos *in vitro* se comprueba por los estudios *in vivo* que demuestran la falta de propiedades hipotensoras y depresoras del SNC

Ataluren

Reexaminación de la Agencia Europea de Medicamentos

Europa. El CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use / Comité de Medicamentos de Uso Humano) de la EMA ha recomendado no renovar la autorización de comercialización del medicamento que contiene ataluren (Nombre comercial "Translarna"), autorizado en Europa en 2014 para el tratamiento de pacientes ambulatorios con distrofia muscular de Duchenne (DMD), una enfermedad causada por una mutación sin sentido, en el gen de la distrofina.

El comité concluyó que el estudio 041 —un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 360 pacientes de 7 años y mayores— no ha confirmado la eficacia del medicamento que contiene ataluren. A la fase de doble ciego que duró 72 semanas, le siguió otra fase de 72 semanas en la que los pacientes que inicialmente recibieron placebo pasaron a recibir el fármaco. Estos resultados se consideraron particularmente relevantes, ya que el estudio incluyó una población que se esperaba fuera más sensible a los efectos del medicamento.

En su revisión, el comité también consideró la comparación de los resultados en los pacientes tratados con el fármaco e incluidos en el registro STRIDE (estudio 025o) con los datos de la historia natural de la enfermedad. Tuvo en cuenta los resultados que se observaron en el retraso en la pérdida de deambulación, pero no pudo llegar a una conclusión debido a las dudas metodológicas y la incertidumbre generada por las comparaciones indirectas. Asimismo, refirió no haber visto un beneficio claro en los resultados de otros parámetros. Por último, el comité también consideró los estudios pediátricos 045 y 046.

El 4 de octubre de 2023, la empresa que comercializa Translarna solicitó una reexaminación del dictamen del CHMP para la solicitud de renovación de la autorización de comercialización del medicamento. Una vez recibidos los motivos de la solicitud, el CHMP volverá a examinar su recomendación y emitirá una recomendación final.

La EMA enviará la opinión final del CHMP acerca de la solicitud de renovación a la Comisión Europea.

Fuente:

Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-non-renewal-authorisation-duchenne-muscular-dystrophy-medicine-translarna>

Nota:

La DMD es una distrofia muscular genética poco frecuente caracterizada por debilidad y atrofia muscular

rápidamente progresivas debido a la degeneración del músculo esquelético, liso y cardíaco.

La DMD afecta principalmente a los varones con una prevalencia estimada de 1/3 500-1/9 300 varones nacidos

La enfermedad debuta en la primera infancia. Los varones afectados pueden mostrar un retraso del inicio de la deambulación (después de los 18 meses de edad) acompañado de retraso del habla y/o desarrollo psicomotor global. El autismo y los problemas de conducta, como el TDAH (trastorno por déficit de atención con hiperactividad), la ansiedad y el trastorno obsesivo compulsivo, son relativamente comunes.

Para más información sobre las denominadas enfermedades raras, se puede acceder al sitio web que cuenta con datos sobre centros expertos, redes de centros expertos, proyectos de investigación, entre otros: <https://www.orpha.net>

**PREMIOS
REVISTA HOSPITAL DE NIÑOS
A LA PRODUCCIÓN CIENTÍFICA 2022**

PRIMER PREMIO

*Enfermedad de Chagas congénita: ¿Cómo y por qué *Typanosoma cruzi* se transmite de madres a fetos?*

(Rev Vol 64 N° 286, año 2022)

Yves Carlier

PREMIO ACCÉSIT

Hipertensión arterial secundaria a anomalías vasculares en neurofibromatosis tipo 1

(Rev Vol 64 N° 287, año 2022)

Marina Vaccari, Laura Maldonado, Rosa Simsolo, Guillermo Eisele, Eduardo Galli, Marisa Moffa, María Fernanda Mateos, Isabel Torres, Alberto Quilindro, Hyon Ju Choe, Miriam Romo