

Noticiero Farmacológico

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

- a. Médica de planta de la Unidad de Toxicología
- b. Consultor Toxicológico del Hospital Materno Infantil de San Isidro

Pseudoefedrina: síndrome de encefalopatía posterior reversible; síndrome de vasoconstricción cerebral reversible

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 medicamentos que contienen pseudoefedrina y advierte lo siguiente:

- Se han reportado unos pocos casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) y síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR) con el uso de medicamentos que contienen pseudoefedrina.
- Los medicamentos que contienen pseudoefedrina se encuentran contraindicados en pacientes con hipertensión grave o no controlada o en enfermedad renal aguda o crónica grave o insuficiencia renal, ya que éstas son condiciones que incrementan el riesgo para desarrollar estas afecciones.
- Los síntomas de estos cuadros incluyen: Cefalea severa y repentina o cefalea en trueno, náuseas, vómitos, confusión, convulsiones y/o trastornos visuales.
- Se debe advertir a los pacientes que suspendan el tratamiento y busquen asistencia médica inmediata si desarrollan los síntomas referidos.

Los riesgos recientemente identificados de PRES o SVCR deben considerarse en el contexto del perfil de seguridad general de la pseudoefedrina, que también incluye otros eventos isquémicos cardiovasculares y cerebrovasculares.

El PRES puede manifestarse con una amplia variedad de síntomas neurológicos agudos o subagudos, que incluyen cefalea, alteración del estado mental, convulsiones, alteraciones visuales y/o déficits neurológicos focales. Es típico un inicio agudo o subagudo de los síntomas (de horas a días). El PRES suele ser reversible; los síntomas cesan al cabo de varios días o semanas con la reducción de la presión arterial y la retirada de los medicamentos causantes.

El SVCR suele manifestarse con cefalea en trueno (dolor intenso que alcanza su punto máximo en segundos), típicamente bilateral, con inicio en la parte posterior, seguido de dolor

- a. Médica de planta de la Unidad de Toxicología
- b. Consultor Toxicológico del Hospital Materno Infantil de San Isidro

difuso frecuentemente acompañado de náuseas, vómitos, fotofobia y fonofobia. En algunos pacientes pueden desarrollarse déficits focales transitorios. Los accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos son las principales complicaciones de este síndrome.

Fuente:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-pseudoephedrine-risks-posterior-reversible-encephalopathy-syndrome-pres-reversible-cerebral-vasoconstriction-syndrome-rcvs_en.pdf

Nota:

La pseudoefedrina se encuentra dentro de la familia farmacológica de las feniletanolaminas. Posee acción simpaticomimética; actúa sobre receptores alfa-adrenérgicos de la mucosa del tracto respiratorio superior y produce vasoconstricción, por lo que disminuye la hiperemia del tejido, el edema y la congestión nasal.

Entre varios riesgos ya conocidos, junto con otros simpaticomiméticos puede aumentar la presión arterial y la posibilidad de arritmias cardíacas; las hormonas tiroideas pueden aumentar el efecto de la pseudoefedrina; si se administra conjuntamente con digital puede aumentar la actividad de un marcapasos ectópico.

Se encuentra contraindicada en pacientes con hipertensión arterial grave o no controlada, enfermedad coronaria grave, enfermedad renal aguda o crónica, en colitis ulcerosa, pacientes que recibieron IMAO hasta los 15 días previos, y se debe realizar evaluación riesgo / beneficio en pacientes con hipertiroidismo, diabetes mellitus (puede aumentar la glucemia), glaucoma o predisposición a glaucoma, insuficiencia hepática grave, entre otras situaciones.

Desde el efector periférico de Farmacovigilancia del hospital (Unidad de Toxicología del HNRG) se realizó una búsqueda de los casos reportados a nivel internacional con respecto a PRES fueron al menos 2 y con respecto a SVCR fueron al menos 9, todos mayores de 18 años.

Ceftriaxona: síndrome de Kounis

Europa. El PRAC de la EMA ha referido que, en vista de los datos disponibles sobre el síndrome de Kounis presentes en la bibliografía científica y la notificación espontánea, incluidos siete casos con una estrecha relación temporal (sin factores confusores) y de acuerdo con la existencia de un mecanismo de acción plausible, considera que una relación causal entre la ceftriaxona y el síndrome de Kounis es, como mínimo, una posibilidad razonable.

Como con todos los antibacterianos betalactámicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales. Las reacciones de hipersensibilidad pueden progresar al síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede dar lugar a infarto de miocardio (esta reacción adversa tendría una frecuencia desconocida).

Fuente: https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/ceftriaxone-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00000613-202305_es.pdf

Nota:

La ceftriaxona es una cefalosporina semisintética de tercera generación. Tiene acción bactericida y actúa frente a un amplio espectro de bacterias Gram positivas y Gram negativas al inhibir la síntesis de mucopéptidos en la pared celular bacteriana.

Tras su administración por vía parenteral, la sustancia penetra en casi todos los tejidos corporales, incluido el líquido cefalorraquídeo.

Entre otras contraindicaciones se describen:

- ✓ La hipersensibilidad a la sustancia activa, a otras cefalosporinas o alguno de los excipientes. Reacción de hipersensibilidad previa inmediata y/o grave a una penicilina o a otros medicamentos betalactámicos.
- ✓ Los recién nacidos hiperbilirrubinémicos y prematuros no deben ser tratados con ceftriaxona. Estudios *in vitro* han demostrado que la ceftriaxona puede desplazar la bilirrubina de su unión a la albúmina sérica y en estos pacientes puede desarrollarse, posiblemente, encefalopatía por bilirrubina.
- ✓ Tratamiento con calcio, debido al riesgo de precipitación de la sal cálcica de ceftriaxona en recién nacidos a término.

Con respecto a las reacciones adversas correspondientes a trastornos del sistema inmunológico, se deben tomar en cuenta:

Frecuentes: Reacciones cutáneas alérgicas (ej.: dermatitis, urticaria, exantema), prurito, inflamación edematosa de piel y articulaciones.

Raros: Reacciones agudas graves de hipersensibilidad, hasta shock anafiláctico. Síndrome de Lyell / epidermolisis tóxica, síndrome de Stevens-Johnson o Eritema multiforme.

Como se refirió antes en este noticiero, el síndrome de Kounis es un síndrome coronario agudo ocasionado por una reacción alérgica, primero reportado por Kounis y Zavras en 1991. Entre las variadas etiologías, los antibióticos son las causas más comunes, constituyendo alrededor del 27%. Por ejemplo, de acuerdo con una revisión de casos sobre amoxicilina y amoxicilina + ácido clavulánico asociadas a síndrome de Kounis, de todos los reportes al respecto el paciente de menor edad fue de 13 años.¹

Con respecto a ceftriaxona y síndrome de Kounis, desde el efector periférico de Farmacovigilancia del hospital (Unidad de Toxicología del HNRG) se realizó una búsqueda de los casos reportados a nivel internacional: existieron al menos 18 reportes, todos mayores de 18 años.

1. Wang C, Zhou Y, Fang W, et al. Clinical features, diagnosis and management of amoxicillin-induced Kounis syndrome. *Front Pharmacol.* 2022; 13:998239.

Montelukast: recordatorio sobre reacciones adversas neuropsiquiátricas

Reino Unido. La MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency / Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios) de Reino Unido emitió un recordatorio a los profesionales de la salud sobre estar alertas al riesgo de reacciones adversas neuropsiquiátricas con los medicamentos que contienen montelukast. Estas reacciones incluyen: trastornos del sueño, alucinaciones, ansiedad y depresión, así como también cambios en la conducta y en el estado de ánimo.

Entre las advertencias a los profesionales de la salud e información a los pacientes:

a. Médica de planta de la Unidad de Toxicología

b. Consultor Toxicológico del Hospital Materno Infantil de San Isidro

- Se debe estar alerta para detectar reacciones neuropsiquiátricas en pacientes que reciban montelukast; se han reportado eventos en adultos, adolescentes y niños.
- Discontinuar montelukast si el paciente experimenta nuevos síntomas o empeoramiento de síntomas neuropsiquiátricos.
- De modo infrecuente pueden observarse cambios o empeoramiento del estado de ánimo, trastornos del sueño como pesadillas, agresión, ansiedad o pensamientos sobre autolesionarse mientras recibe montelukast.
- Es posible que el paciente no note algunos cambios en su estado de ánimo, sueño y comportamiento, por lo que deben estar atentos los familiares o cuidadores.
- Ante esta eventualidad, se deben contactar inmediatamente con su médico.

Fuente: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/6630a6d03579e7a8f398a9a6/April_DSU.pdf

Nota:

Montelukast es un compuesto activo por vía oral que se une con una gran afinidad y selectividad al receptor CysLT1. En estudios clínicos, montelukast inhibió la broncoconstricción inducida por LTD4.

Los leucotrienos cisteinílicos (LTC4, LTD4, LTE4) son potentes eicosanoides inflamatorios liberados por diversas células, incluidos los mastocitos y los eosinófilos. Estos importantes mediadores proasmáticos se unen a los receptores de los leucotrienos cisteinílicos (CysLT). El receptor CysLT tipo 1 (CysLT1) se encuentra en las vías respiratorias del hombre (incluyendo las células del músculo liso de las vías respiratorias y los macrófagos de las vías respiratorias) y en otras células proinflamatorias (incluyendo eosinófilos y ciertas células madre mieloides). Se ha relacionado a los CysLTs con la fisiopatología del asma y la rinitis alérgica. En el asma, los efectos mediados por los leucotrienos incluyen broncoconstricción, secreción mucosa, permeabilidad vascular y reclutamiento de eosinófilos.

Las reacciones adversas neuropsiquiátricas que se describen:

Trastornos psiquiátricos

- ✓ Poco frecuentes: anomalías del sueño incluyendo pesadillas, insomnio, sonambulismo, ansiedad, excitación incluyendo comportamiento agresivo u hostil, depresión, hiperactividad psicomotora (incluyendo irritabilidad, inquietud, temblor).
- ✓ Raras: alteración de la atención, alteración de la memoria, tic.
- ✓ Muy raras: alucinaciones, desorientación, pensamiento y comportamiento suicida, síntomas obsesivo-compulsivos, disfemia.

Trastornos del sistema nervioso

- ✓ Poco frecuentes: mareo, somnolencia, parestesia / hipoestesia, convulsiones.