

## Noticiero Farmacológico

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

### Isoniazida: se reportaron casos de síndrome cerebeloso

Estados Unidos. La FDA (Food and Drug Administration) ha emitido una advertencia acerca de reportes con aparición de síndrome cerebeloso en pacientes que recibían isoniazida. Éstos incluían un trastorno de la coordinación motora, presentándose como ataxia de la marcha, de tronco y de las extremidades, disimetría y adiadococinecia, temblor intencional, disartria o nistagmus.

La mayoría de los casos de síndrome cerebeloso involucraron a pacientes con enfermedad renal crónica; sin embargo, también se notificó el síndrome en pacientes sin dicha enfermedad. Se debe suspender el tratamiento con isoniazida en caso de que aparezcan síntomas o signos de síndrome cerebeloso.

**Fuente:** <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=304>

#### **Nota:**

La isoniazida posee un mecanismo de acción que, a niveles terapéuticos, es bactericida por inhibición de la síntesis de ácidos micólicos, componentes lipídicos específicos de la membrana de las micobacterias. Actúa específicamente sobre *Mycobacterium tuberculosis* y algunas micobacterias atípicas. Penetra con facilidad en la célula y es igual de eficaz tanto para micobacterias que están creciendo en el interior de la célula como las que están creciendo en medios de cultivo. Su bajo peso molecular le confiere una elevada capacidad de difusión.

Con respecto a otras reacciones adversas reportadas en sistema nervioso, previamente conocidas, se incluyen:

- la neuropatía periférica, que sería la reacción más común en sistema nervioso, relacionada con la dosis, y que ocurre más frecuentemente en personas con desnutrición, en aquellos predispuestos a la neuritis (por ejemplo, personas con trastornos por consumo de alcohol y diabéticos) y en "inactivadores lentos".
- Otros efectos neurotóxicos poco comunes con dosis convencionales son las convulsiones, la encefalopatía tóxica, la neuritis óptica, los trastornos de memoria y la psicosis tóxica.

### Itraconazol: pseudoaldosteronismo

Estados Unidos. La FDA ha informado acerca de reportes de pseudoaldosteronismo en pacientes que recibían itraconazol, presentando un comienzo o empeoramiento de hipertensión arterial y el hallazgo de resultados de laboratorio alterados (hipokalemia, concentración baja de renina y aldosterona séricas, y elevación del 11-desoxicortisol).

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

b. Consultor Toxicológico del Hospital Materno Infantil de San Isidro

Se debe monitorear la presión arterial y la concentración de potasio y realizar el manejo necesario.

El tratamiento del pseudoaldosteronismo puede incluir la discontinuación del medicamento, la sustitución por un fármaco antifúngico apropiado que no se encuentre asociado con esta reacción adversa o el uso de antagonistas del receptor de aldosterona.

**Fuente:** <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=914>

**Nota:**

El mecanismo de acción de itraconazol es mediante la reducción de la síntesis de ergosterol por inhibición de la enzima 14 $\alpha$ -desmetilasa fúngica, lo que altera la síntesis de la membrana celular del hongo.

En cuanto a los mecanismos de resistencias de los hongos hacia los azoles son producto de las mutaciones genéticas, se desarrollan lenta y frecuentemente. Los mecanismos descriptos son:

- La sobreexpresión de *ERG11*, que es el gen que codifica la 14 $\alpha$ -desmetilasa.
- Mutaciones específicas en *ERG11* produciendo una disminución en la afinidad de 14 $\alpha$ -desmetilasa por itraconazol
- Sobreexpresión del transportador del medicamento, lo que provoca un aumento del flujo de itraconazol desde las células fúngicas (extracción de itraconazol)
- Resistencia cruzada entre miembros de la clase farmacológica de azoles en especies de *Candida*
- La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies, por lo que es conveniente contar con información local sobre la resistencia, especialmente al tratar infecciones graves.

**Metformina: riesgo de exacerbación de la acidosis láctica y de complicaciones neurológicas en enfermedades mitocondriales**

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 la literatura científica y los reportes espontáneos, así como un mecanismo de acción plausible, advierte que se debe evitar el uso de metformina en los pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas, como el síndrome de encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares a ictus (MELAS) y la diabetes de herencia materna y sordera (MIDD), debido al riesgo de exacerbación de la acidosis láctica y de complicaciones neurológicas que pueden provocar un empeoramiento de la enfermedad.

En caso de signos y síntomas indicativos de síndrome de MELAS o de MIDD tras la toma de metformina, se debe retirar inmediatamente el tratamiento con este medicamento y realizar una rápida evaluación diagnóstica.

**Fuente:** [https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/metformin-cmdhscientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-informationtimetable-implementation-psusa-00002001-202404\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/metformin-cmdhscientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-informationtimetable-implementation-psusa-00002001-202404_es.pdf)

**Nota:**

Metformina es una biguanida con efecto anti hiperglucemiante, que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, disminuyendo tanto la glucemia basal como posprandial. Posee múltiples mecanismos: disminuye la producción de glucosa hepática, disminuye la absorción intestinal de glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina mediante el incremento de captación periférica de glucosa y su utilización. A diferencia de las sulfonilureas, no produce hipoglucemia tanto en pacientes con diabetes tipo 2 como en personas no diabéticas.