
Noticiero Farmacológico

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

Carbamazepina: excipiente propilenglicol y restricción en neonatos

Argentina. En las Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos (abril 2025) del Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo de ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) refieren la restricción de uso del medicamento "Tegretol" (carbamazepina) jarabe 2% en neonatos nacidos a término menores de 4 semanas de edad o prematuros cuya edad post menstrual fuera menor a 44 semanas.

Esta restricción se basa en datos preclínicos y en la inmadurez de los neonatos para metabolizar propilenglicol y eliminarlo por vía renal. El laboratorio refiere que en el prospecto del medicamento restringirá el uso de la suspensión oral en pacientes pediátricos menores de 4 semanas y preparará una carta a los profesionales de la salud.

Fuente:

https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/novedades_abril_-2025.pdf

Antecedentes:

EMA, propylene glycol used as an excipient. Report published in support of the 'Questions and answers on propylene glycol used as an excipient in medicinal products for human use'. EMA/CHMP/704195/2013), 9 October 2017, EMA/CHMP/334655/2013, Committee for Human Medicinal Products (CHMP)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questionsand-answers-propylene-glycol-used-excipient-medicinal-products-humanuse_en.pdf

EU Guideline "Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use" (SANTE-2017-11668) and Annex "Excipients and information for the package leaflet" (EMA/CHMP/302620/2017 Rev. 1)

<https://www.ema.europa.eu/en/annex-european-commission-guidelineexcipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human-use>

Cefoperazona: encefalopatía

Estados Unidos. El CDER (Center for Drug Evaluation and Research / Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos) de la FDA (Food and Drug Administration / Administración de Alimentos y Medicamentos) de los Estados Unidos de América ha informado acerca de reportes de encefalopatía (incluidos la disminución del sensorio, delirio, convulsiones) con el uso de cefoperazona.

a. Médica de planta. Unidad de Toxicología, HNRG

b. Consultor Toxicológico del Hospital Materno Infantil de San Isidro

La mayoría de los casos ocurrieron en pacientes con disminución de la función renal. Las reacciones adversas se resolvieron luego de discontinuar el medicamento y/o hemodiálisis / hemofiltración veno-venosa continua. En caso que se manifieste la encefalopatía, aconsejan la suspensión de cefoperazona e instituir medidas de soporte.

Fuente:

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1288>

Nota:

Cefoperazona es un antibacteriano cefalosporínico de tercera generación, de amplio espectro. Interfiere con la síntesis de la pared celular al unirse a las proteínas transportadoras de penicilina (PBPs / Penicillin-binding proteins). Las PBPs son proteínas asociadas a la membrana, involucradas en la biosíntesis de peptidoglicano, que es el principal componente de la pared celular bacteriana. Por lo tanto, la cefoperazona impediría la reticulación del peptidoglicano que se está generando. Este antibiótico es estable a las penicilinasas y presenta un alto grado de estabilidad frente a muchas betalactamasas producidas por bacterias gramnegativas. Existen tres mecanismos principales de resistencia a cefoperazona:

- * mutaciones en las PBPs diana, que se producen principalmente en bacterias grampositivas;
- * producción de betalactamasas de espectro extendido o sobreexpresión de betalactamasas determinadas cromosómicamente en bacterias gramnegativas;
- * y reducción de la captación o eflujo activo en ciertas bacterias gramnegativas.

Cetirizina; levocetirizina: Riesgo de prurito grave luego de suspender la medicación

Estados Unidos. La FDA ha advertido acerca del riesgo de experimentar prurito grave al suspender medicamentos que contienen cetirizina o levocetirizina (antihistamínicos), tras un uso prolongado:

- ✓ Los pacientes que suspendan el medicamento que contiene cetirizina o levocetirizina (antihistamínicos para la alergia), tras un uso prolongado, pueden experimentar prurito grave. Esto se ha reportado en pacientes que lo utilizaban diariamente, generalmente durante al menos algunos meses y a menudo, años. Los pacientes no experimentaban prurito antes de comenzar a recibirlos.
- ✓ El prurito se desarrolló a los pocos días de suspender el uso diario y a largo plazo de medicamentos con cetirizina o levocetirizina, tanto recetados como de venta libre.
- ✓ Se debe incentivar a los pacientes para que contacten a los profesionales en caso que experimenten prurito luego de suspender cetirizina o levocetirizina.

a. Médica de planta. Unidad de Toxicología, HNRG

b. Consultor Toxicológico del Hospital Materno Infantil de San Isidro

- ✓ No se han evaluado tratamientos efectivos para el prurito; sin embargo, los síntomas se resolvieron en la mayoría de los pacientes que reiniciaron el medicamento y en algunos que disminuyeron la dosis luego de reiniciarlo.
- ✓ Los profesionales de la salud cuando prescriban o recomienden los medicamentos que contienen cetirizina o levocetirizina, deberían informar a los pacientes (o sus padres) el riesgo de prurito luego de suspender los mismos, especialmente si se planea un uso crónico. Este riesgo también debe informarse a los pacientes que refieren recibir cetirizina o levocetirizina bajo condición de venta libre.

Fuente:

https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warning-about-rare-severe-itching-after-stopping-long-term-use-oral-allergy-medicines?utm_medium=email&utm_source=govdelivery

Nota:

Cetirizina y levocetirizina son antihistamínicos de uso sistémico, derivados de la piperazina. Cetirizina, un metabolito humano de la hidroxizina, es un potente y selectivo inhibidor de los receptores periféricos H1. Los estudios *in vitro* sobre la unión a receptores no han mostrado afinidad medible nada más que por los receptores H1. Además de su efecto anti-H1, la cetirizina demostró poseer actividades antialérgicas: a una dosis de 10 mg una o dos veces al día, inhibe la última fase de reclutamiento de los eosinófilos, en la piel y el tejido conjuntivo de sujetos a los que se sometió a un test de alérgenos por vía tópica. Levocetirizina, el enantiómero (R) de cetirizina posee un antagonismo potente y selectivo de los receptores periféricos H1. Presenta una afinidad 2 veces mayor que la cetirizina.

Hidrocortisona: parálisis periódica tirotóxica

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 con respecto a formulaciones sistémicas de hidrocortisona (excepto los autorizados para insuficiencia suprarrenal), informa que en pacientes con hipertiroidismo y con hipokalemia inducida por hidrocortisona, puede producirse parálisis periódica tirotóxica (PPT).

Se debe sospechar PPT en pacientes tratados con hidrocortisona que presenten signos o síntomas de debilidad muscular, especialmente en personas con hipertiroidismo. Si existen sospechas de PPT, se debe supervisar de inmediato el nivel de potasio en sangre y se debe tratar como corresponda para garantizar que el nivel de potasio en sangre vuelva a la normalidad.

a. Médica de planta. Unidad de Toxicología, HNRG

b. Consultor Toxicológico del Hospital Materno Infantil de San Isidro

Fuente:

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/hydrocortisone-paediatric-use-only-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00010855-202408_es.pdf

Nota:

La hidrocortisona es un glucocorticoide y la forma sintética del cortisol producido en forma endógena. Los glucocorticoides son esteroides importantes para el metabolismo intermedio, la función inmunológica, los tejidos musculoesquelético, conectivo y cerebro. La PPT es una enfermedad neurológica rara caracterizada por episodios recurrentes de parálisis e hipopotasemia durante un estado tirotóxico. Se manifiesta con episodios recurrentes de debilidad muscular aguda en las cuatro extremidades, que varía en gravedad, desde la paresia a la parálisis completa. La recuperación se produce dentro de las 2-72 horas. Los ataques son típicamente nocturnos y pueden estar precedidos de calambres musculares, dolor y rigidez. Se ha descrito también, aunque raramente, afectación ocular, bulbar y respiratoria. Los ataques se desencadenan tras un alto aporte de carbohidratos o tras una actividad física intensa seguida de un periodo de reposo. Los episodios sólo se dan en pacientes tirotóxicos, pero los síntomas y los signos clásicos de hipertiroidismo están con frecuencia ausentes en el momento del primer ataque.

Fuente:

<https://www.orpha.net/en/disease/detail/79102?name=periodic%20paralisis&mode=name>

Meropenem: Daño hepático inducido por fármaco e hipokalemia

Europa. El PRAC de la EMA luego de considerar la evidencia disponible con respecto a meropenem, refiere que existe una posibilidad razonable de relación causal con dos reacciones adversas medicamentosas: Daño hepático inducido por fármacos con una frecuencia de $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$ (incluye hepatitis e insuficiencia hepática) e hipokalemia, también con una frecuencia de $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$

Fuente:

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/meropenem-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00001989-202408_es.pdf

Nota:

El meropenem es un antibacteriano betalactámico perteneciente a la clase de los carbapenémicos, con actividad bactericida *in vitro* frente a un amplio espectro de bacterias Gram positivas y Gram negativas, aerobias y anaerobias, entre ellas las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y de betalactamasas cromosómicas AmpC. Presenta acción bactericida al inhibir la síntesis de la pared celular bacteriana, ligándose a las proteínas de unión a penicilina (PBPs). De manera similar a otros agentes antibacterianos betalactámicos, se ha observado que el tiempo en donde las concentraciones de meropenem exceden la CIM ($T > CIM$) se correlaciona mejor con la eficacia. En modelos preclínicos, meropenem demostró actividad cuando las concentraciones en plasma excedieron la CIM de los organismos infectantes durante aproximadamente el 40% del intervalo de dosis.

a. Médica de planta. Unidad de Toxicología, HNRG

b. Consultor Toxicológico del Hospital Materno Infantil de San Isidro

Este objetivo no se ha establecido clínicamente. La resistencia bacteriana a meropenem puede aparecer como resultado de:

- * el descenso de la permeabilidad de la membrana externa de las bacterias Gram-negativas (debido a la disminución de la producción de porinas),
- * la reducción de la afinidad de las PBPs diana,
- * el aumento de la expresión de los componentes de las bombas de eflujo,
- * y la producción de betalactamasas que pueden hidrolizar los carbapenemes.

Óxido nítrico: edema pulmonar en pacientes con enfermedad veno-oclusiva

Europa. El PRAC de la EMA refiere que se han notificado casos de edema pulmonar potencialmente mortal cuando se utiliza óxido nítrico en pacientes con enfermedad veno-oclusiva pulmonar. Por tanto, se debe evaluar cuidadosamente la posibilidad de una enfermedad veno-oclusiva si aparecen signos de edema pulmonar tras la administración de óxido nítrico a pacientes con hipertensión pulmonar. En caso que se confirme, se debe suspender el tratamiento.

Fuente:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-25-28-november-2024-prac-meeting_en.pdf

Nota:

El óxido nítrico es una sustancia producida también por células de nuestro organismo. Relaja el músculo liso vascular al unirse a la mitad hem de la guanilatociclasa citosólica, activando la enzima y aumentando los niveles intracelulares de 3',5'-monofosfato de guanosina cíclica, que luego produce vasodilatación. Al inhalarse, el óxido nítrico produce vasodilatación pulmonar selectiva.

Sertralina: deficiencia múltiple de acil-coenzima A deshidrogenasa (DMAD)

Europa. El PRAC de la EMA, luego de considerar la evidencia disponible post comercialización, refiere una nueva reacción adversa medicamentosa con una frecuencia de aparición desconocida: deficiencia múltiple de acil-coenzima A deshidrogenasa (DMAD).

La DMAD es una disfunción mitocondrial primaria en la cual se altera la oxidación de ácidos grasos y aminoácidos mitocondriales, ocasionada por variantes patogénicas bialélicas en los genes ETFA, ETFB o ETFDH, que codifican para las subunidades alfa y beta de la flavoproteína de transferencia electrónica (ETF) y la ETF-coenzima Q-oxidoreductasa. Se hereda con carácter autosómico recesivo. Los fenotipos asociados con la DMAD son heterogéneos y se han clasificado en tres grupos: aparición neonatal con anomalías congénitas (tipo 1), aparición neonatal sin anomalías congénitas (tipo 2) (estas dos en conjunto se llaman DMAD grave –S-) e inicio atenuado o tardío (tipo 3) (DMAD leve –M-).

a. Médica de planta. Unidad de Toxicología, HNRG

b. Consultor Toxicológico del Hospital Materno Infantil de San Isidro

En un trabajo publicado los autores refieren dos casos clínicos (la paciente más joven de 22 años), con test genético negativo, que sugieren que el uso de sertralina puede estar asociado con una forma de disfunción mitocondrial potencialmente reversible, similar a la DMAD. También comentan que es posible que las presentaciones como las descritas aquí sean más comunes de lo que se creía anteriormente, ya que las pruebas bioquímicas (perfil de acilcarnitina, ácidos orgánicos en orina) necesarias para identificar cambios similares a DMAD pueden no usarse habitualmente en individuos que reciben sertralina y tienen síntomas inespecíficos como fatiga e intolerancia al ejercicio.

Fuente:

https://www.ema.europa.eu/es/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-5-8-may-2025-prac_es.pdf

<https://www.orpha.net/es/disease/detail/26791>

Ingoglia F, Tanfous M, Ellezam B, et al. MADD-like pattern of acylcarnitines associated with sertraline use. *Mol Genet Metab Rep.* 2024; 41:101142. Disponible en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11421287/>

Nota:

La sertralina es un antidepresivo que produce inhibición potente y selectiva de la recaptación neuronal *in vitro* de serotonina (5 HT) y potencia los efectos de la misma en estudios en animales. Sólo ejerce un efecto muy leve sobre la recaptación neuronal de noradrenalina y dopamina.

a. Médica de planta. Unidad de Toxicología, HNRG

b. Consultor Toxicológico del Hospital Materno Infantil de San Isidro