

Noticiero Farmacológico

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

AMOXICILINA + ÁCIDO CLAVULÁNICO: nuevas reacciones adversas para tener en cuenta

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 realizar una revisión de la información disponible, ha llegado a la siguiente conclusión:

En vista de los datos procedentes de la bibliografía y las notificaciones espontáneas incluyendo en algunos casos una estrecha relación temporal, un retiro del medicamento (suspensión de la administración) con resultado positivo y/o una nueva exposición positiva, el comité considera que surge al menos una posibilidad razonable de que exista una relación causal entre amoxicilina/clavulánico y las siguientes reacciones adversas:

Síndrome de Kounis, síndrome de enterocolitis inducido por fármaco, enfermedad por IgA lineal, meningitis aséptica, pancreatitis aguda, cristaluria (incluyendo lesión renal aguda).

De esta manera, entre las advertencias se ha detallado que:

Las reacciones de hipersensibilidad también pueden progresar a síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede provocar un infarto de miocardio.

Se ha notificado síndrome de enterocolitis inducido por fármaco, principalmente en niños que reciben amoxicilina/clavulánico. Ésta es una reacción alérgica con el síntoma principal de vómitos prolongados (de 1 a 4 horas luego de administrar el medicamento) en ausencia de síntomas alérgicos en la piel o respiratorios. Otros síntomas pueden incluir dolor abdominal, diarrea, hipotensión o leucocitosis con neutrofilia. Entre estos casos, se han reportado también pacientes con cuadros graves que incluyen progresión a shock.

Referencia

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/amoxicillin/clavulanate-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00000188/202203_es.pdf

Nota

La amoxicilina es un antibiótico semisintético con actividad *in vitro* bactericida contra bacterias Gram positivas y Gram negativas, la que sin embargo es susceptible a la degradación por beta-lactamasas, por lo que se ha asociado al ácido clavulánico. Este último es un betalactámico, estructuralmente relacionado a las penicilinas, que posee la habilidad de inactivar algunas enzimas beta-lactamasas comúnmente halladas en microorganismos resistentes a las penicilinas. En particular presenta buena actividad contra las beta-lactamasas mediadas por plásmidos, frecuentemente responsables de la transferencia de resistencia a fármacos.

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

a. Médica de planta Unidad de Toxicología

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

CEFUROXIMA AXETILO; CEFUROXIMA SÓDICA: síndrome de Kounis

EUROPA. El PRAC de la EMA, luego de realizar una revisión de los datos disponibles, ha considerado agregar la siguiente advertencia:

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que progresaron a síndrome de Kounis (arterioespasmo coronario alérgico agudo que puede provocar un infarto de miocardio). En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, el tratamiento con cefuroxima debe interrumpirse inmediatamente e iniciarse las medidas de emergencia adecuadas.

Referencia

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/cefuroxime-axetil-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing-authorisation-psusa/00009099/202204_es.pdf
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/cefuroxime-sodium-except-intracameral-use-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments/00000615/202204_es.pdf

Nota

Son agentes bactericidas; en el caso de cefuroxima axetilo, el mismo es hidrolizado por enzimas esterasas y se transforma en el antibiótico activo, cefuroxima

Actúan por inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana, produciendo la lisis y muerte bacteriana.

CEFUROXIMA AXETILO; CEFUROXIMA SÓDICA: reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

EUROPA. El PRAC de la EMA ha considerado agregar la siguiente información:

Además de otras reacciones adversas cutáneas graves, también se ha notificado la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que puede ser potencialmente mortal, en asociación con el tratamiento con cefuroxima.

Referencia

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/cefuroxime-axetil-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing-authorisation-psusa/00009099/202204_es.pdf
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/cefuroxime-sodium-except-intracameral-use-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments/00000615/202204_es.pdf

GABAPENTINA: uso incorrecto, posible abuso y dependencia

EUROPA. El PRAC de la EMA, luego de realizar la revisión pertinente sobre este fármaco ha informado lo siguiente:

Síntomas de abstinencia

Se han observado síntomas de abstinencia tras la interrupción del tratamiento a corto y largo plazo con gabapentina. Los síntomas de abstinencia pueden aparecer poco después de la interrupción, habitualmente dentro de las primeras 48 horas. Los síntomas notificados con mayor frecuencia son ansiedad, insomnio, náuseas, dolores, sudoración, temblor, cefalea, depresión, sensación anormal, mareo y malestar. La aparición de síntomas de abstinencia tras la interrupción del tratamiento con gabapentina puede indicar dependencia del fármaco.

Debe informarse de este hecho al paciente (y cuidador), al principio del tratamiento. Si se debe inte-



rrumpir el tratamiento con gabapentina, se recomienda hacerlo de forma gradual durante un mínimo de 1 semana, independientemente de la indicación.

Referencia

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/gabapentin-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00001499/202202_es.pdf

Nota

El mecanismo preciso por el cual gabapentina produce sus efectos analgésico y antiepiléptico se desconoce. Estructuralmente se encuentra relacionada al neurotransmisor ácido gamma – aminobutírico (GABA) pero no presenta acción sobre sus uniones, recaptación o degradación. Los estudios *in vitro* han mostrado que se une con alta afinidad a la subunidad $\alpha 2\delta$ (alfa-2-delta) de los canales de calcio voltaje dependientes y se presume que la unión a la subunidad $\alpha 2\delta$ podría estar relacionada con los efectos anticonvulsivantes de la gabapentina en animales.

GABAPENTINA: abstinencia neonatal

EUROPA. El PRAC de la EMA ha informado lo siguiente:

Se ha notificado síndrome de abstinencia neonatal en recién nacidos expuestos a gabapentina en el útero. La exposición concomitante a gabapentina y a opioides durante el embarazo puede incrementar el riesgo de síndrome de abstinencia neonatal. Debe supervisarse atentamente a los recién nacidos.

Referencia:

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/gabapentin-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00001499/202202_es.pdf

LEVOTIROXINA: interferencia con estudios de laboratorio; interacciones

EUROPA. El PRAC de la EMA ha considerado ampliar la siguiente información:

Interferencias con las pruebas de laboratorio:

La biotina puede interferir con los inmunoanálisis tiroideos basados en una interacción entre la biotina y la estreptavidina, lo que puede dar lugar a unos resultados falsamente reducidos o falsamente elevados. El riesgo de interferencia aumenta con las dosis más altas de biotina.

Interacciones:

Inhibidores de la bomba de protones (IBP):

La administración conjunta con IBP puede reducir la absorción de las hormonas tiroideas debido al aumento del pH intragástrico causado por los IBP. Se recomienda vigilar con regularidad la función tiroidea y las manifestaciones clínicas durante el tratamiento concomitante. Puede ser necesario aumentar la dosis de hormonas tiroideas. También debe tenerse precaución cuando finalice el tratamiento con IBP.

Referencia

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/levothyroxine-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00001860/202201_es.pdf

Nota

La levotiroxina sódica oral es una hormona T4 sintética que ejerce el mismo efecto fisiológico que la T4 endógena, por lo tanto, cuando un paciente presenta un déficit de esta última, con el medicamento puede mantener concentraciones normales de T4.

Las hormonas tiroideas presentan sus acciones fisiológicas a través del control de la transcripción de ADN y la síntesis proteica. La triyodotironina (T3) y la L-tiroxina (T4) difunden hacia el núcleo celular y se unen a las proteínas receptoras en tiroides adjuntas al ADN. Este complejo de receptor hormonal nuclear activa la transcripción de genes y síntesis de ARN mensajero y proteínas citoplasmáticas. Las acciones fisiológicas de las hormonas tiroideas se producen predominantemente por la T3, la mayor parte de la cual (aproximadamente un 80%) deriva de la T4 por desyodación en tejidos periféricos.
