

Noticiero Farmacológico

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

Dipirona (Metamizol): daño hepático inducido por fármaco; interacciones

Europa. La EMA (European Medicines Agency/Agencia Europea de Medicamentos) ha emitido una carta a los profesionales de la salud y también modificado la información del medicamento en lo que respecta a los siguientes datos de seguridad:

Dipirona y riesgo de daño hepático inducido por fármaco (Drug-induced liver injury - DILI)

Se han reportado casos de “daño hepático inducido por fármaco” con Dipirona.

Se debe advertir a los pacientes sobre cómo reconocer síntomas tempranos que sugieran DILI inducido por el fármaco. Si se presentan dichos síntomas, suspender el uso y buscar asistencia médica inmediata a fin de evaluar y monitorear la función hepática.

La Dipirona no debe administrarse nuevamente en pacientes con un episodio de lesión hepática que haya ocurrido durante el tratamiento con dicho fármaco y en quienes no se haya determinado ninguna otra causa.

La EMA refiere que el daño hepático es predominantemente de patrón hepatocelular; el mecanismo no se encuentra esclarecido, pero los datos indican un evento inmunoalérgico.

Luego del inicio del tratamiento el comienzo va desde unos pocos días a meses, siendo la signo-sintomatología el incremento de enzimas hepáticas con o sin ictericia, frecuentemente en el contexto de otras reacciones de hipersensibilidad al fármaco (ej.: erupción en piel, discrasia sanguínea, fiebre y eosinofilia) o acompañados de características de hepatitis autoinmune. En algunos pacientes la lesión hepática reapareció al recomenzar el tratamiento con Dipirona.

En base a la experiencia acumulada durante la comercialización de Dipirona durante casi 100 años y el alcance de exposición a la misma, estiman que la ocurrencia de daño hepático debido a este medicamento es muy rara, pero no se puede calcular la frecuencia exacta.

Dipirona e interacciones

Existe un riesgo de interacción farmacocinética entre Dipirona con sustratos de CYP2B6 y CYP3A4 por vía de una inducción enzimática. Por lo tanto, la información que actualmente se dirige a la interacción con Bupropión y Ciclosporina debería extenderse a otros sustratos, de acuerdo a lo siguiente:

La administración conjunta de Dipirona con Bupropión, Efavirenz, Metadona, Valproato, Ciclosporina, Tacrolimus o Sertralina, puede ocasionar una reducción en las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos con una potencial disminución de su eficacia clínica. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando la Dipirona se administre en forma conjunta; debería monitorearse la respuesta clínica y/o las concentraciones de los fármacos según sea apropiado.

Referencia

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-metamizole-risk-drug-induced-liver-injury_en.pdf
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/metamizole-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00001997/202003_en.pdf

Nota

La Dipirona (o Metamizol) es un derivado de pirazolona, no opioide, con potente acción analgésica y antipirética y débil antiinflamatoria.

La revisión de la EMA sobre las fuentes disponibles de información incluyó los reportes de eventos adversos y los estudios publicados en la literatura científica. En vista de lo anterior y ante un mecanismo con plausibilidad biológica, considero que una relación causal entre Dipirona y daño hepático inducido por el fármaco es al menos una posibilidad razonable.

a. Médica de planta Unidad de Toxicología

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



Fluconazol; actualización de datos de seguridad: DRESS (Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos); malformaciones congénitas; resistencia a Fluconazol

Europa. La EMA ha actualizado los siguientes datos de seguridad de Fluconazol.

Reporte de una nueva reacción adversa medicamentosa: Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Datos de seguridad con respecto a exposición intraútero:

Los datos provenientes de varios miles de mujeres embarazadas tratadas con una dosis acumulativa de $< 0 = 150$ mg de Fluconazol, administrado en el primer trimestre, no mostró incremento en el riesgo general de malformaciones en el feto. En un gran estudio observacional de cohorte, la exposición en el primer trimestre a Fluconazol oral se asoció con un incremento pequeño del riesgo de malformaciones musculoesqueléticas, correspondiendo a aproximadamente 1 caso adicional por 1 000 mujeres tratadas con dosis acumulativas de $< 0 = 450$ mg comparado con mujeres tratadas con azoles tópicos y aproximadamente 4 casos adicionales por 1 000 mujeres tratadas con dosis acumulativas de más de 450 mg. El riesgo relativo ajustado fue de 1,29 (IC 95 % 1,05 a 1,58) para 150 mg de Fluconazol y 1,98 (IC 95 % 1,23 a 3,17) para dosis mayores de 450 mg de Fluconazol.

Resistencia a Fluconazol:

En vista de que los estudios han mostrado un incremento en la prevalencia de infecciones por especies de *Candida* distintas a *C. albicans* y que éstas poseen frecuentemente una resistencia inherente (ej: *C. krusei* y *C. auris*) o muestran una susceptibilidad reducida a Fluconazol (*C. glabrata*), dichas infecciones pueden requerir una terapéutica antifúngica alternativa, secundariamente al fracaso en el tratamiento.

Referencia

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/fluconazole-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00001404/202003_en.pdf

Nota:

Fluconazol es un compuesto sintético triazólico con actividad antifúngica.

Este compuesto actúa preferentemente inhibiendo la enzima lanosterol 14-alfa desmetilasa. El átomo de nitrógeno libre localizado en el anillo azol del Fluconazol se liga con el único átomo de hierro de la enzima, inhibiendo la desmetilación del lanosterol que no puede convertirse a ergosterol, siendo este último necesario para la síntesis de la pared del hongo. De esta manera, se altera la permeabilidad de la membrana de las células fúngicas, con pérdida de integridad de la misma.

Con respecto a las distintas situaciones de especies de *Candida* y potencial resistencia a antifúngicos, se debe tener en cuenta la prevalencia local de resistencia de las mismas, debido a que la distribución no sólo varía con la región geográfica, sino también con la edad de los pacientes y el hospital donde se encuentren internados.

El Departamento de Micología, INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", recibe muestras clínicas derivadas por los laboratorios de la Red Nacional de Laboratorios de Micología (RNLM) y por instituciones privadas de todo el país. Las muestras provienen de: torrente sanguíneo, piel, mucosa vaginal, secreciones, vías urinarias, vía respiratoria, SNC, etc.; son recuperadas de pacientes hospitalizados y ambulatorios.

De acuerdo a su informe, el Departamento de Micología llevó a cabo el 4to Estudio Multicéntrico de Fungemias por Levaduras durante el período 2019-2020; se estudiaron 570 levaduras recuperadas de hemocultivo derivadas por 56 Hospitales pertenecientes a la RNLM, distribuidos en 12 provincias de Argentina. En ningún caso fue identificada *C. auris*.

La Red Nacional de Laboratorio de Micología, constituida por 25 Laboratorios de Referencia Provincial y 371 laboratorios de diferentes niveles de complejidad, permite tener un panorama global y actualizado de la prevalencia y circulación de especies fúngicas en el país.

Referencia

- https://www.aam.org.ar/src/img_up/20122020.0.pdf

Informes de seguridad en Vacunas. Campaña Nacional de Vacunación contra Covid-19:

Los informes de seguridad de vacunas contra Covid-19 se encuentran a partir del 31/12/2020 en el sitio web:

- <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/equipos-salud/informes-seguridad>
-