

Noticiero Farmacológico

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

Fenitoína (Difenilhidantoína): estudios metabólicos y nuevos riesgos identificados

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 actualizado los siguientes datos de seguridad, tomando en cuenta que la Fenitoína es metabolizada por la enzima CYP2C9 del CYP450:

- Los pacientes que son portadores de una disminución de la función de las variantes CYP2C9*2 ó CYP2C9*3 (metabolizadores intermedios o pobres de los sustratos de la CYP2C9) pueden hallarse en riesgo de elevar las concentraciones plasmáticas de Fenitoína y por lo tanto un incremento de su toxicidad. De acuerdo a lo anterior, en pacientes en quienes se detecte ser portadores de una disminución de la función de los alelos CYP2C9*2 o 3, se recomienda un monitoreo cercano de la respuesta clínica y pueden requerirse determinaciones de concentraciones plasmáticas de Fenitoína.
- Se ha identificado un incremento del riesgo de reacciones adversas cutáneas severas en portadores de una disminución de la función de la variante CYP2C9*3. Dicho riesgo se observó luego de la realización de estudios de asociación genómica amplia, con casos y controles, en personas de Taiwán, Japón, Malasia y Tailandia.

Referencia

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/phenytoin-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00002392/202008_en.pdf

Nota

La Fenitoína es un fármaco antiepiléptico cuyo sitio de acción primario parece ser la corteza motora donde inhibe la propagación de la actividad convulsiva. Es posible que, promoviendo el eflujo de sodio desde las neuronas, tienda a estabilizar el umbral convulsivo contra la hiperexcitabilidad provocada por estimulación o por cambios en el entorno capaces de reducir el gradiente de sodio en la membrana. Esto incluye la reducción de la potenciación postetánica en la sinapsis. La pérdida de la potenciación postetánica previene el foco convulsivo cortical desde áreas detonantes corticales adyacentes.

Para comparar las principales guías actuales sobre farmacogenética, se puede citar el siguiente trabajo de revisión: Abdullah-Koolmees H, van Keulen A, Nijenhuis M, Deneer V. Pharmacogenetics Guidelines: Overview and Comparison of the DPWG, CPIC, CPNDS, and RNPx Guidelines. *Front Pharmacol.* Vol 11. January 2021.

En: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.595219/full>

Fenitoína (Difenilhidantoína): interacción con Valproato e hiperamoniemia

EUROPA. La EMA ha emitido una advertencia en cuanto a la interacción con Valproato:

La administración concomitante de Fenitoína y Valproato ha sido asociada con un incremento del

a. Médica de planta Unidad de Toxicología

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

riesgo de hiperamoniemia asociada a este último medicamento. En los pacientes que reciben tratamiento concomitante con estos dos medicamentos debería realizarse un monitoreo de signos y síntomas de hiperamoniemia.

Referencia

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/phenytoin-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00002392/202008_en.pdf

Piperacilina/Tazobactam; Piperacilina: linfocitosis hemofagocítica

EUROPA. La EMA ha actualizado la información del medicamento en cuanto a la siguiente advertencia sobre Linfocitosis hemofagocítica (LHH):

Se han notificado casos de LHH en pacientes tratados con Piperacilina/Tazobactam y Piperacilina, frecuentemente luego de un tratamiento mayor de 10 días. Éste es un síndrome con riesgo de vida, con una activación inmune patológica, caracterizado clínicamente por signos y síntomas de inflamación sistémica excesiva (ej: fiebre, hepatoesplenomegalia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, ferritina sérica elevada, citopenias y hemofagocitosis). Los pacientes que desarrollen manifestaciones precoces de activación inmune patológica deberán ser evaluados inmediatamente. En caso que se establezca el diagnóstico de LHH deberá discontinuarse el tratamiento.

Referencia

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-27-30-september-2021-prac_en.pdf

Nota

Piperacilina/Tazobactam es la combinación de una penicilina semisintética de amplio espectro con un inhibidor de beta-lactamasa (Tazobactam).

La Piperacilina actúa por medio de la inhibición de la síntesis de la pared celular y de los septos. El Tazobactam amplía el espectro antibiótico de la Piperacilina a fin de incluir bacterias productoras de beta-lactamasas que pueden ser resistentes ante Piperacilina sola.

Vacunas de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados); Comirnaty (Pfizer/Biontech) y Spikevax (Moderna): riesgo de miocarditis y pericarditis

EUROPA/ESTADOS UNIDOS. Se han informado reportes de casos muy raros de miocarditis y pericarditis luego de la inmunización con las vacunas de ARNm frente a COVID-19 Comirnaty y Spikevax.*

Por parte de la EMA, la agencia ha referido que:

- Estos casos se produjeron principalmente dentro de los 14 días siguientes a la vacunación, con mayor frecuencia tras la segunda dosis y con mayor frecuencia en hombres más jóvenes.
- Los datos disponibles sugieren que el curso de la miocarditis y la pericarditis tras la vacunación es similar al curso de estas patologías en general.
- Los profesionales de la salud deberían:
 - a. Estar alerta a los signos y síntomas de la miocarditis y la pericarditis.
 - b. Advertir a los individuos vacunados acerca de buscar atención médica inmediata en caso que experimenten dolor torácico, dificultad para respirar o palpitaciones.

* En Europa, Spikevax es previamente conocida como vacuna frente a COVID-19 Moderna.



Referencias

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-covid-19-mrna-vaccines-comirnaty-spikevax-risk_en.pdf
- <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-june-25-2021>

Nota

En Argentina, los ESAVI (Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización) continúan informándose por la plataforma del SISA (Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentina). Sin perjuicio de ello, siguen vigentes los modos de notificación habituales utilizados por el Sistema Nacional de Farmacovigilancia de A.N.M.A.T. (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica).

El tutorial para el envío de ESAVI se encuentra en el sitio web:

- <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/equipos-salud/seguridad>
 - Los informes de seguridad en vacunas contra COVID-19, a partir del 31/12/2020 se encuentran en el sitio web:
 - <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/equipos-salud/informes-seguridad>
-