USMP
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE
MEDICINA HUMANA

Resolución Decanal
N° 0105-2017-FMH-USMP

Boletín institucional

Segurimed

Julio - setiembre de 2021
Volumen 6 | Número 3

Centro de Investigación de
Seguridad de Medicamentos

Síguenos en
idimedicinausmp

Editorial

El presente número del boletín Segurimed, editado por el Centro de Investigación de Seguridad de Medicamentos de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada San Martín de Porres, revisa el tema de hepatotoxicidad asociada a tocilizumab en pacientes con COVID-19; comenta sobre la reacción adversa conocida como *delirium* asociado a antibióticos, donde se resalta al ertapenem. Además, resulta de gran interés el reporte de reacciones adversas de hipersensibilidad a nutraceúticos como glucosamina y condroitina; se hace hincapié en la especial susceptibilidad que tienen los pacientes con antecedentes de alergia a los mariscos.

Dr. Frank Lizaraso Soto
Director del Instituto de Investigación

Hepatotoxicidad asociada a tocilizumab en paciente con COVID-19.

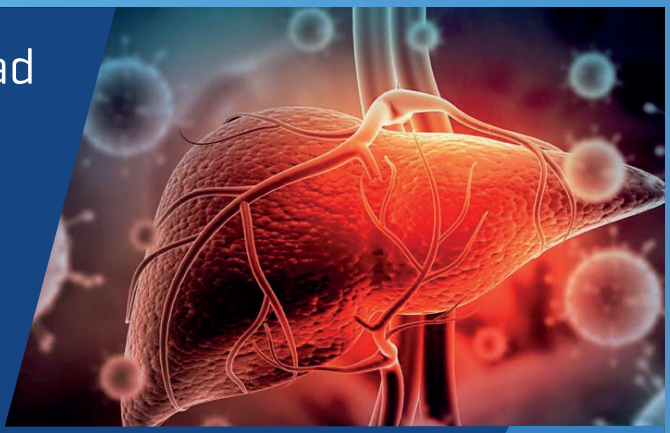

Imagen: www.elperiodicodeaqui.com

Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que actúa como un antagonista del receptor de IL-6 que se une específicamente a los de IL-6 solubles o de membrana y que se está utilizando, actualmente, ante la emergencia sanitaria mundial debido a COVID-19; por tanto, es de gran interés conocer los aspectos de seguridad, especialmente a nivel hepático. Recientemente, se han publicado tres estudios de reporte de casos [1-3] que proporcionan información sobre cuatro pacientes (tres mujeres) con diagnóstico de SARS-CoV2 y neumonía bilateral, dos eran gestantes, la media de dosis de TCZ fue de 650 ± 40 mg, ninguna presentó ictericia, la media de alanina aminotransferasa (ALT) y fosfatasa alcalina (ALP) fue 533 ± 101.3 y 160 ± 43.4U/L, respectivamente. Los criterios utilizados para el diagnóstico de lesión hepática inducida por fármacos (DILI) [4] fueron las directrices de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) [4] y, en dos casos, su uso fue el algoritmo de causalidad de Naranjo. El patrón de daño fue hepatocelular. El análisis de causalidad fue "posible" en dos casos y "probable" en los otros dos. Todos los pacientes reportados se recuperaron de la reacción adversa.

En el contexto de la pandemia por COVID-19, se debe tener presente que la incidencia de lesión hepática leve, en hospitalizados con esta enfermedad, varía del 14% al 53% [5] y el aumento de enzimas hepáticas se observa en casos más graves. La etiopatogenia, implicada en la lesión, suele ser bastante compleja, puesto que este tipo de pacientes, por la enfermedad, pueden tener daño inmunomediado, citotoxicidad directa del SARS CoV-2 a través de la replicación viral activa en las células hepáticas, anoxia con hepatitis hipóxica, DILI (inducida por lopinavir/ ritonavir, remdesivir, cloroquina, TCZ, umifenovir, etc.) y, finalmente, la reactivación de una enfermedad hepática preexistente [5].

Referencias bibliográficas:

- [1] Muhović D et al. First case of drug-induced liver injury associated with the use of tocilizumab in a patient with COVID-19. Liver Int. 2020;40(8):1901-1905. doi:10.1111/liv.14516
- [2] Jiménez-Lozano I et al. Safety of tocilizumab in COVID-19 pregnant women and their newborn: A retrospective study [published online ahead of print, 2021 Feb 26]. J Clin Pharm Ther. 2021;10.1111/jcpt.13394. doi:10.1111/jcpt.13394
- [3] Etçioğlu, Erkut, et al. COVID-19 Hastasında Tosilizumab Kullanımı Sonrası Gelişen Karaciğer Toksisitesi. Journal of Biotechnology and Strategic Health Research 4.3: 333-337. DOI:10.34084/bshr.823978
- [4] EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. J Hepatol. 2019 Jun;70(6):1222-1261. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30926241.
- [5] Sun J, Aghemo A, Forner A, Valenti L. COVID-19 and liver disease. Liver Int. 2020. doi:10.1111/liv.14470.

Delirium asociado a antibióticos

Imagen: https://amhigo.com

En julio de 2021, se publicó un estudio sobre la frecuencia de delirium asociado a antibióticos, para lo cual se usó la base de datos de la FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) que contiene mas de 10 millones de reportes de reacciones adversas y 16 928 de delirium. Teng et al. encontraron que los 10 antibióticos más frecuentemente asociados son ertapenem (Reporting odds ratios, RORs = 21.07; 95% CI= 16.38–27.10), imipenem, ofloxacina, ceftazidima, claritromicina, cefaclor, ampicilina–sulbactam, levofloxacino y linezolid (ROR=4.33; 3.28–5.72) [1].

El delirium posee muchos sinónimos como estado confusional agudo, encefalopatía metabólica, insuficiencia cerebral aguda, síndrome orgánico cerebral agudo, entre otros. Según el DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), es un síndrome complejo caracterizado por una alteración en la atención (capacidad reducida para dirigir, enfocar, mantener y cambiarla), conciencia (orientación reducida al entorno) y una alteración adicional en la cognición (déficit de memoria, desorientación, lenguaje, capacidad visuoespacial o percepción), que no se explican mejor por otro trastorno neurocognitivo preexistente, establecido o en evolución. Se desencadena por múltiples causas potenciales que incluyen, enfermedad médica aguda, traumatismo o cirugía y los inducidos por medicamentos o abstinencia de drogas. La mayoría de las causas se origina fuera del sistema nervioso central, pero también existen causas neurológicas primarias como un desorden cerebrovascular. Su prevalencia, en pacientes adultos mayores hospitalizados, es de 23%, según un estudio sistemático publicado en 2020 [2].

El mecanismo probable, por el cual los antibióticos carbapenémicos (ertapenem e imipenem) están asociados a delirium, es el efecto inhibidor del sistema mediado por GABA (estructura de anillo betalactámico comparte similitudes con GABA); por otro lado, en el contexto de sepsis, se liberan citoquinas y endotoxinas, hay aumento en la capacidad excitatoria de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y alfa-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol propionato (AMPA) y acumulación de metabolitos epileptogénicos. Los factores de riesgo mas importante para esta reacción adversa son pacientes adultos mayores, aclaramiento de creatinina (CrCl) <50 ml / min / 1,73 m2 en algún momento durante el tratamiento e hipoalbuminemia cuando se inició este con ertapenem [3].

Referencias bibliográficas:

- (1) Teng C, Frei CR. Delirium Associations with Antibiotics: A Pharmacovigilance Study of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Drugs Real World Outcomes. 2021 Jul 17. doi: 10.1007/s40801-021-00268-1. Epub ahead of print. PMID: 34275113.
- (2) Gibb, K. et al. The consistent burden in published estimates of delirium occurrence in medical inpatients over four decades: a systematic review and meta-analysis study; 2020, Age and Ageing, 49(3), 352–360.
- (3) Danés I, et al. A case series of confusional states and other neurotoxic effects caused by ertapenem. Br J Clin Pharmacol. 2021 Apr;87(4):2140-2145. doi: 10.1111/bcp.14582. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33010054.

Reacciones adversas de hipersensibilidad a glucosamina y condroitina.

Imagen: https://neolastic.com

La osteoartritis (OA) es una enfermedad articular crónica que aumenta su prevalencia con la edad, afecta a la mayoría de las personas mayores de 65 años y es una de las principales causas musculoesqueléticas de movilidad reducida en los ancianos [1]. El uso y efectividad de sulfato de glucosamina y el de condroitina en osteoartritis todavía está en debate; un reciente metaanálisis, con ensayos clínicos randomizados, sobre su utilidad en OA sintomática no encontró un efecto positivo significativo en el índice WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis index) total y sus subpuntuaciones [2]. Otro metaanálisis llegó a conclusión parecida, se enfatiza que la terapia combinada no tuvo evidencia suficiente para ser superior al placebo [3].

Respecto a la seguridad de estas moléculas, recientemente se publicó un estudio que tuvo el objetivo de investigar las reacciones adversas relacionadas a la glucosamina y la condroitina en la población australiana entre 2000 y 2011, con especial enfoque en las reacciones de hipersensibilidad. Se analizaron reportes de eventos adversos para glucosamina y condroitina enviados a la agencia regulatoria australiana entre 2000 y 2011. Las reacciones se clasificaron en leves de hipersensibilidad (eritema generalizado, urticaria y angioedema) hasta de hipersensibilidad moderadas (sibilancias, náuseas, vómitos, mareos, diaforesis, opresión en el pecho o la garganta y dolor abdominal) y más graves (hipotensión, confusión y colapso). En este estudio de 366 reacciones adversas a formulaciones de glucosamina y condroitina, se encontró que el 71,85% de los casos (n = 263) presentaban reacciones de hipersensibilidad. De estos 263, 92 se clasificaron como leves (por ejemplo, prurito, urticaria y edema labial); 128, como moderados (disnea, náuseas y dolor abdominal) y 43, como graves (incluida amnesia, alteración de la marcha, somnolencia e hipotensión). Debe recordarse que la glucosamina es una nutraceútico que es extraído del exoesqueleto de crustáceos. Por lo tanto Hoban et al. consideran que debería llevar un etiquetado de precaución para pacientes con un antecedente de alergia o atopia a los mariscos o una atopia subyacente con el objetivo de prevenir reacciones adversas severas (anafilaxia) en personas predispuestas [4].

Referencias bibliográficas:

- (1) Xia B, et al. Osteoarthritis pathogenesis: a review of molecular mechanisms. Calcif Tissue Int. diciembre de 2014;95(6):495-505.
- (2) Simental-Mendía, et al. Effect of glucosamine and chondroitin sulfate in symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Rheumatol Int 38; 2018: 1413–1428. https://doi.org/10.1007/s00296-018-4077-2
- (3) Zhu X, et al. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Orthop Surg. 6 de julio de 2018;13(1):170.
- (4) Hoban C, et al. Hypersensitive adverse drug reactions to glucosamine and chondroitin preparations in Australia between 2000 and 2011. Postgrad Med J. abril de 2020;96(1134):190-3.

Editor: Dr. Frank Lizaraso Soto.
Comité de redacción: Dr. Teodoro Oscanoa, Dr. Arturo Pareja Cruz y QF Julio Luque.
Corrección de estilo: Mgtr. Doris Medina Escobar.
Diseño, diagramación y difusión: Lic. Alex Acarley Leyva | Tec. Johana Quispe Quilca.

Centro de Investigación de Seguridad de Medicamentos
Av. Alameda del Corregidor 1531, Urb. Los Sirius, Las Viñas, La Molina.
Teléfonos: (051) 365-2300 / 365-3640 Anexo: 114.
https://medicina.usmp.edu.pe/investigacion