



USMP

UNIVERSIDAD DE
SAN MARTÍN DE PORRES

Centro de Investigación de Seguridad de Medicamentos

Instituto de Investigación
Facultad de
Medicina Humana

Resolución Decanal

N° 0105-2017-FMH-USMP

Boletín institucional

Segurimed

Abril - Junio del 2022
Volumen 7 | número 2



Síguenos en
idimedicinausmp

Editorial

En el segundo número del año 2022, el boletín Segurimed describe el fenómeno, recientemente descrito, sobre el rebote de COVID-19 después del tratamiento con Nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid). Además, se analizan las reacciones adversas que ocasionan las bebidas energizantes, especialmente en niños y adolescentes; así como las reacciones adversas cardiovasculares de los Inhibidores de acetilcolinesterasa en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Comité de redacción.



Rebote de COVID-19 después del tratamiento con Nirmatrelvir-ritonavir [Paxlovid]



Imagen: www.latimes.com

Paxlovid [Nirmatrelvir-ritonavir] es un fármaco aprobado en diciembre de 2021, por la FDA, para su uso en la terapia ambulatoria de COVID-19 en pacientes con riesgo de enfermedad severa. En esta combinación de dos antivirales, el ritonavir aumenta la biodisponibilidad de nirmatrelvir, porque inhibe su metabolismo por el citocromo P450-3A4 [CYP3A4] ^[1].

El 24 de mayo de 2022 el Health Alert Network [HAN] Health Advisory del Disease Control and Prevention [CDC] de USA emitió una alerta sobre una potencial recurrencia del virus o “rebote de COVID-19” [COVID-19 rebound] inducido por Paxlovid ^[2]; este fenómeno aparece en los pacientes, que lo estaban recibiendo, entre 2 y 8 días después del inicio de su recuperación y se caracteriza por recaída con enfermedad leve o una nueva prueba viral positiva después de haber dado negativo. No se ha reportado enfermedad severa asociada. El comunicado del CDC de USA recomienda las mismas medidas de protección y aislamiento para un paciente con test positivo; por otro lado, no recomienda un tratamiento adicional cuando se sospeche del rebote inducido por el fármaco, además enfatiza que no representa reinfección con SARS-CoV-2 o el desarrollo de resistencia a Paxlovid ^[2].

Previamente, el 5 de abril de 2022 la FDA informó que en los ensayos clínicos con Paxlovid, se detectó este fenómeno en un pequeño número de pacientes, es decir, tuvieron test de PCR al SARS-CoV-2, cuando habían tenido resultados negativos al virus ^[3]. Simultáneamente, con la alerta del CDC de USA se han publicados diversos reportes que han confirmado el rebote ^[4-7]. Según un estudio, su frecuencia a los 7 y 30 días, después del tratamiento con Paxlovid, fue 3,53 % y 5,40 % para la infección; del 2,31 % y 5,87 % para los síntomas y del 0,44 % y 0,77 % para las hospitalizaciones ^[8].

De forma anecdótica, el 29 de junio de 2022 el diario The New York Times ha llamado la atención sobre este hecho, porque el Dr. Anthony Fauci, el principal asesor médico del presidente Joe Biden, sufrió un rebote de los síntomas de COVID-19 después de tomar este antiviral ^[9].

Referencias bibliográficas:

- [1]. Extance A. Covid-19: What is the evidence for the antiviral Paxlovid? *BMJ*. 2022 Apr 27;377:e01037. doi: 10.1136/bmj.e01037. PMID: 35477536.
- [2]. CDC [Centers for Disease Control and Prevention], Health Alert Network [HAN]. COVID-19 Rebound After Paxlovid Treatment. May 24, 2022. [Accessed on May 12, 2022]. Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/han/2022/han00467.asp>
- [3]. Food and Drug Administration. FDA Updates on Paxlovid for Health Care Providers. [Accessed on May 12, 2022]. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-updates-paxlovid-health-care-providers>.
- [4]. Boucau J, et al. Virologic characterization of symptom rebound following nirmatrelvir-ritonavir treatment for COVID-19. *Medrxiv*. Published online 2022:2022.05.24.22275326. doi:10.1101/2022.05.24.22275326
- [5]. Carlin AF, et al. Virologic and Immunologic Characterization of COVID-19 Recrudescence after Nirmatrelvir/Ritonavir Treatment. *Res Sq [Preprint]*. 2022 May 18:rs.3.rs-1662783. doi: 10.21203/rs.3.rs-1662783/v1. PMID: 35611335; PMCID: PMC9128786.
- [6]. Coulson JM, et al. COVID-19 "Rebound" associated with nirmatrelvir/ritonavir pre-hospital therapy. *J Infect*. 2022 Jun 17:S0163-4453(22)00363-2. doi: 10.1016/j.jinf.2022.06.011. Epub ahead of print. PMID: 35718206; PMCID: PMC9212499.
- [7]. Epling BP, et al. COVID-19 redux: clinical, virologic, and immunologic evaluation of clinical rebound after nirmatrelvir/ritonavir. *medRxiv [Preprint]*. 2022 Jun 17:2022.06.16.22276392. doi: 10.1101/2022.06.16.22276392. PMID: 35734093; PMCID: PMC9216730.
- [8]. Wang, Lindsey, et al. "COVID-19 rebound after Paxlovid and Molnupiravir during January–June 2022." *medRxiv [2022]*
- [9]. Sheryl Gay Stolberg June 29, 2022. Fauci says he believes Paxlovid kept him out of the hospital, even though he tested positive again *The New York Times*. [Accessed on May 12, 2022]. Available at: <https://www.nytimes.com/2022/06/29/us/politics/fauci-paxlovid-covid.html>

Reacciones adversas por bebidas energizantes.



Imagen: rpp.pe

Las bebidas energéticas [“Red Bull”, “Red Monster”, “Slow Cow”, “Vive 100”, etc.] usualmente contienen cafeína, taurina, glucuronolactona, vitaminas, extractos de hierbas, mezclas patentadas y/o aminoácidos, y se publicita que aumentan el estado de alerta mental y la resistencia física ^[1]. Dado el consumo frecuente en la población, es de interés dar a conocer las reacciones adversas que ocasionan estas bebidas. Deben diferenciarse de las deportivas o hidratantes que no contienen cafeína ni taurina y que tienen el objetivo de hidratar, suplir carbohidratos y proveer electrolitos.

Un reciente estudio publicado en mayo de 2021, realizado por el Dr. Nadeem et al. de la Universidad de McMaster, Canadá tuvo el objetivo de estudiar la frecuencia de reacciones adversas de estas bebidas energéticas, para lo cual revisaron 32 estudios con un total de 96 549 personas ^[2]. Las reacciones adversas más frecuente en niños fueron insomnio [35%], estrés [35 %] y síndrome depresivo [23 %]. Los eventos adversos informados con frecuencia, en la población adulta, fueron insomnio [25%], nerviosismo / inquietud / temblor de manos [30 %] y molestias gastrointestinales [22%] [2]. Otros hallazgos menos frecuentes, pero importantes son ideación o intento suicida [19%], arritmia cardíaca [4%], cefalea [18%], dificultades para hablar [32%], convulsiones [1%] ^[2].

Debe observarse que la mayor parte de las reacciones adversas descritas pueden ser catalogadas como relacionadas con síndrome de intoxicación por cafeína que consiste en inquietud, nerviosismo, excitación, insomnio, diuresis, trastornos gastrointestinales, espasmos musculares, flujo irregular del pensamiento y del habla, arritmias cardíacas, períodos de inagotabilidad y agitación psicomotora ^[3]. Es de preocupación, el hallazgo que las tasas de ideación e intentos suicidas fueron significativamente más altos en las personas que consumían bebidas energéticas más de una vez al día, seguidos de los de 3 a 6 y de 1 a 2 bebidas a la semana ^[4].

Con base en estos hallazgos, los autores recomiendan evitar el consumo de bebidas energéticas en niños y adolescentes; en adultos, junto con alcohol y, a los gobiernos, aumentar los estándares regulatorios colocados en su venta, particularmente en lo que se refiere a la población pediátrica y adolescentes ^[2]. En el 2018, el American College of Sports Medicine (ACSM) emitió un pronunciamiento en el que enfatiza que estas no deben ser consumidas por niños o adolescentes ni personas con factores de riesgo como embarazadas, pacientes con enfermedades cardíacas o durante lactancia ^[1]. También se deben evitar tomar después de actividades extenuantes, donde se ha reportado muertes asociadas a estas bebidas ^[5], o seis horas antes de dormir para evitar la reacción adversa de insomnio. La ACSM exhorta a los profesionales de la salud, entrenadores atléticos, profesionales de medicina deportiva, entrenadores personales que deben educar a sus pacientes o clientes sobre consumo de bebidas energéticas y sus eventos adversos ^[1].

Referencias bibliográficas:

- [1]. Higgins JP, et al. Energy drinks: a contemporary issues paper. *Curr Sports Med Rep* 2018;17:65-72
- [2]. Nadeem et al. Energy Drinks and Their Adverse Health Effects: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Health*. 2021 May-Jun;13(3):265-277. doi: 10.1177/1941738120949181.
- [3]. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. American Psychiatric Association; 2013.
- [4]. Kim J-S, Kim K, Seo Y. Associations between Korean adolescents' energy drink consumption and suicidal ideation and attempts. *Arch Psychiatr Nurs*. 2018;32:331-336
- [5]. Casuccio A, Bonanno V, Catalano R, et al. Knowledge, attitudes, and practices on energy drink consumption and side effects in a cohort of medical students. *J. Addict Dis*. 2015; 34:274Y83.

Reacciones adversas cardiovasculares ante los Inhibidores de Acetilcolinesterasa en pacientes con enfermedad de Alzheimer.



Imagen: www.topdoctors.com.co

La enfermedad de Alzheimer [EA] es un trastorno neurodegenerativo que afecta la función neurocognitiva ^[1] y a más de 40 millones de personas en el mundo, principalmente adultos mayores. Se presume que su fisiopatología es el resultado de la pérdida de neuronas colinérgicas, lo que resulta en atrofia de los núcleos colinérgicos y en niveles reducidos de acetilcolina como importante neurotransmisor en el cerebro. No existen tratamientos modificadores bien establecidos; la prevención y las intervenciones conductuales son más bien los cimientos. El tratamiento farmacológico actual consiste en inhibidores de la colinesterasa con o sin memantina. Hay tres inhibidores de la acetilcolinesterasa: donepezilo, galantamina y rivastigmina. Estos retrasarían la progresión de la enfermedad y mejorarían los síntomas, pero no modifican directamente su proceso subyacente; estos fármacos se unen competitivamente a las enzimas acetilcolinesterasas para prevenir la degradación de acetilcolina, aumentan sus niveles en la hendidura sináptica, mejoran la duración de la señalización colinérgica y modifican la respuesta de las redes neuronales específicas. Se ha visto que la EA es el resultado de la degradación de las neuronas colinérgicas que desempeñan un papel importante en la mediación y el refuerzo de las vías de aprendizaje y memoria; por lo tanto, la inhibición de la acetilcolinesterasa se relaciona con una mejora de la función cognitiva y la capacidad para realizar actividades de la vida diaria en estos pacientes ^[1].

Una reciente revisión narrativa de Young et al. de la Escuela de Medicina de Boston, USA, ha llamado la atención de dos reacciones adversas cardiovasculares de los Inhibidores de Acetilcolinesterasa que son la bradicardia y el síncope, que pueden provocar síndrome de caídas, fracturas y otros traumatismos; además de la necesidad de marcapasos en adultos mayores ^[2]. En particular, se ha reportado que el aumento de los niveles de acetilcolina puede aumentar, a su vez, el tono parasimpático en el nódulo sinoauricular, disminuyendo la frecuencia cardíaca.

Por su parte, la bradicardia se ha presentado como efecto adverso que puede causar o contribuir al síncope, particularmente cuando el fármaco se administra en dosis altas. Estudios observacionales han mostrado un riesgo 1,4 veces mayor de bradicardia en pacientes con demencia tratados con un inhibidor de la acetilcolinesterasa [en comparación con los que no tomaban estos fármacos] y que había un aumento dependiente de la dosis en el riesgo. Otro estudio demostró un riesgo dos veces mayor de bradicardia en pacientes mayores [de 67 años o más] que habían comenzado recientemente regímenes terapéuticos^[2]. El uso creciente de inhibidores de la acetilcolinesterasa da como resultado un aumento de las reacciones adversas a medicamentos, no solo cardiovasculares sino también gastrointestinales, como resultado de la sobreestimulación de la actividad colinérgica periférica y la activación de los receptores muscarínicos. Se presume que los cambios en la farmacocinética, la farmacodinámica, la farmacogenética así como la aparición de interacciones farmacológicas debido a la amplia polifarmacia son los principales factores de riesgo de reacciones adversas de inhibidores de la acetilcolinesterasa^[3].

Cuando un paciente en tratamiento con anticolinesterásicos, presenta bradicardia asociada o no a síncope, es necesario investigar las causas, entre las que debería realizarse la revisión de la medicación, con el objetivo de detectar interacción farmacológica que la cause o potencie. Entre los medicamentos que pueden originar bradicardia y síncope cuando se administra en forma conjunta con inhibidores de Acetilcolinesterasa están los betabloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio [verapamilo] y digoxina, que se usan comúnmente en pacientes adultos mayores con cardiopatía coronaria crónica [antecedentes de infarto de miocardio o angina de pecho], insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular u otras taquiarritmias [supraventricular o ventricular]. Una vez detectada la causa, se procede a la reducción de las dosis de otros medicamentos que podrían contribuir a la bradicardia, suspender o reducir la dosis del inhibidor de acetilcolinesterasa o incluso considerar la colocación de un marcapasos^[2].

Referencias bibliográficas:

- [1]. Srivastava S, Ahmad R, Khare SK. Alzheimer's disease and its treatment by different approaches: A review. *Eur J Med Chem.* 15 de abril de 2021;216:113320.
- [2]. Young S, Chung E, Chen MA. Cardiovascular Complications of Acetylcholinesterase Inhibitors in Patients with Alzheimer's Disease: A Narrative Review. *Ann Geriatr Med Res.* Septiembre de 2021;25(3):170-7.
- [3]. Ruangritchankul S, Chantharit P, Srisuma S, Gray LC. Adverse Drug Reactions of Acetylcholinesterase Inhibitors in Older People Living with Dementia: A Comprehensive Literature Review. *Ther Clin Risk Manag.* 2021;17:927-49.