



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 de 2023.
Volumen 8 | número 2.



Síguenos en
idimedicinausmp

Editorial

En el segundo número de 2023 de nuestro boletín *Segurimed*, presentamos dos temas estrechamente relacionados: el síndrome del ojo seco y la xerostomía inducida por medicamentos. Además, un interesante hallazgo sobre la Piridoxina (vitamina B6) como tratamiento de las reacciones adversas conductuales asociadas con el anticonvulsivante levetiracetam.

Comité de redacción.



Síndrome del Ojo seco inducido por medicamentos.



Imagen: icloudhospital.com

El síndrome del ojo seco (SOS) es actualmente considerado una enfermedad multifactorial de las lágrimas y la superficie ocular que puede provocar molestias y alteraciones visuales, con potencial daño a la superficie ocular⁽¹⁾. Entre las causas potencialmente prevenibles, están las inducidas por fármacos. En abril de 2023, se ha publicado una revisión sistemática⁽²⁾, la que clasifica al SOS según los mecanismos fisiopatológicos implicados y la farmacodinamia del medicamento.

El mecanismo asociado con isotretinoína sistémica y los taxanos (paclitaxel, docetaxel y cabazitaxel) está en la disfunción de las glándulas de meibomio que causan estos medicamentos. El mecanismo del SOS relacionado con los inhibidores de puntos de control inmunológico (*immune checkpoint inhibitors*), es porque causa disfunción de la glándula lagrimal; estos medicamentos están indicados en la inmunoterapia contra el cáncer; actualmente, se usa Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Avelumab y Durvalumab. En el caso del SOC relacionada con gliptinas (Sitagliptina, saxagliptina y linagliptina) y fármacos antiglaucomatosos tópicos, son causantes de conjuntivitis cicatrizante. Por otro lado, algunos pueden causar epitelopatía de la mucosa que se manifiesta como SOS; entre estos, están los inhibidores del receptor del factor de crecimiento

epidérmico (gefitinib, erlotinib y cetuximab), inhibidores del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (Erdafitinib) y belantamab mafodotina.

La mayoría de los medicamentos, actualmente asociados a SOS, son nuevos, biológicos y utilizados en el tratamiento de diversos tipos de cáncer. Se hace necesarios estudios de farmacovigilancia para conocer sus frecuencias y las medidas preventivas necesaria para evitar reacciones adversas oftalmológicas.

Referencias bibliográficas:

- (1). Qian L, Wei W. Identified risk factors for dry eye syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022 Aug 19;17(8): e0271267.
- (2). Kam KW, Di Zazzo A, De Gregorio C, Narang P, Jhanji V, Basu S. A review on drug-induced dry eye disease. *Indian J Ophthalmol*; 2023 Apr;71(4):1263-1269.

Xerostomia inducida por medicamentos



Imagen: www.icoa.es

La xerostomía se define como la sensación subjetiva de sequedad bucal. La hiposalivación se refiere a un bajo flujo salival; sus manifestaciones clínicas son dificultades para comer, deglutir, halitosis, sensación de ardor y alteración de la percepción del gusto ⁽¹⁾. Un reciente estudio publicado en enero del 2023 y llevado a cabo en la universidad de Niigata, Japón, ha encontrado que cerca del 55% de los pacientes que acudían a una clínica especializada en Xerostomía estaban tomando más de 3 “fármacos xenogénicos”⁽¹⁾. Entre estos se encuentran los que tienen acción anticolinérgica y en ellos, los usados en urología (oxibutinina, darifenacina, solifenacina, tolterodine y mirbegron), relajantes musculares (ciclobenzaprina, orfenadrina), antiespasmódicos (hioscina, hiosciamina), antidepresivos (tricíclicos como amitriptilina, inhibidores de recaptación de serotonina), antihistamínicos (clorfeniramina y difenhidramina) y antipsicóticos (olanzapina, clozapina y amisupiride). Otros grupos farmacológicos menos frecuentemente asociados con xerostomía son analgésicos (tramadol, pregabalina, gabapentin), anticonvulsivante (carbamazepina) y sedantes (zolpidem y zopiclone) ⁽²⁾.

El mecanismo por el cual el uso de medicamentos con acción anticolinérgicos produce xerostomía, es porque causan hipersalivación, debido a que la secreción de saliva esta mediada por estimulación de los receptores muscarínicos por la acetilcolina. En adultos mayores, se utilizan fármacos con acción anticolinérgica para el tratamiento de la vejiga hiperactiva; se ha encontrado que la frecuencia de xerostomía en estos pacientes es de 16,9 % al 53,7 %⁽³⁾. En los pacientes con vejiga hiperactiva, la causa de no adherencia a los anticolinérgicos prescritos, son por xerostomía hasta en un 40 %⁽⁴⁾.

El tratamiento de la xerostomía es el uso racional y regulación de las dosis de fármacos anticolinérgicos en pacientes que ya presentan este síntoma por una enfermedad previas (Vgr. enfermedad de Sjögren o como reacción adversas de la radioterapia para el cáncer de cabeza y cuello). En la terapia de la xerostomía, se emplean sialogogos (Vgr. clorhidrato de pilocarpina e hidrato de clorhidrato de cevimelina), lubricantes orales, estimulación con chicles o tabletas⁽⁵⁾.

Referencias bibliográficas:

- (1). Ito K, et al. Characteristics of medication-induced xerostomia and effect of treatment. *PLoS One*. 2023 Jan 12;18(1):e0280224. doi: 10.1371/journal.pone.0280224. PMID: 36634078; PMCID: PMC9836
- (2). Thomson WM, et al. The Challenge of Medication-Induced Dry Mouth in Residential Aged Care. *Pharmacy (Basel)*. 2021 Oct 1;9(4):162. doi: 10.3390/pharmacy9040162. PMID: 34698291; PMCID: PMC8544708.
- (3). Homma Y, et al. A randomized, double-blind, placebo- and propiverine-controlled trial of the novel antimuscarinic agent imidafenacin in Japanese patients with overactive bladder. *Int J Urol*. 2009; 16(5):499–506.
- (4). Kim T, et al. Persistence of solifenacin therapy in patients with overactive bladder in the clinical setting: a prospective, multicenter, observational study. *Int J Clin Pract*. 2016 Apr;70(4):351-7.
- (5). Barbe AG. Medication-Induced Xerostomia and Hyposalivation in the Elderly: Culprits, Complications, and Management. *Drugs Aging*. 2018; 35(10):877–85.

Piridoxina (vitamina B6) para el tratamiento de las reacciones adversas conductuales asociados con levetiracetam.



Imagen: alluringclinic.com

El levetiracetam (LVT) es un fármaco anticonvulsivante de amplio espectro y de segunda generación que, debido a su eficacia y tolerabilidad, actualmente se está extendiendo su uso y convirtiéndolo en uno de primera elección. Está indicado en múltiples tipos de convulsiones (de inicio focal, mioclónicas y de inicio generalizado), estado epiléptico y estado epiléptico eléctrico durante el sueño de ondas lentas (ESES)⁽¹⁾. Su principal mecanismo de acción es mediante la modulación de la liberación de neurotransmisores vesiculares dependientes de calcio mediante la unión a la proteína de la vesícula sináptica SV2A. También se ha demostrado que modula los canales del receptor del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico (AMPA), lo que da como resultado una disminución de las corrientes excitadoras inducidas por kainato y AMPA⁽³⁾.

En aspectos de seguridad LVT, según una reciente revisión sistemática sobre las reacciones adversas (RAMs) conductuales, los pacientes pueden presentar en un 10 % de irritabilidad, 3 % de agresión y del 3 % de ira⁽³⁾. Además, se han reportado eventos adversos neuropsiquiátricos no psicóticos con una frecuencia de 13 % en los adultos y el 38% en niños y adolescentes; por otro lado, la frecuencia de síntomas psicóticos es de 1 % en adultos y el 2 % en niños⁽³⁾. Estas RAMs neuropsiquiátricas pueden jugar un rol importante en la falta de adherencia de ese fármacos en los pacientes⁽⁴⁾.

En marzo de 2023, investigadores del University College London, UK, publicaron un estudio sistemático sobre evidencias actuales del uso complementario de piridoxina (vitamina B6) para el tratamiento de los efectos adversos conductuales asociados con LVT. Ellos encontraron que los estudios realizados muestran que la piridoxina, podría ser eficaz en el tratamiento de las RAM neuropsiquiátricas asociadas con la administración de LVT (2). Sobre los probables mecanismo implicados en este efecto beneficioso de la piridoxina, estarían relacionados con su acción como cofactor en más de 100 reacciones enzimáticas, además de ser fundamental para la biosíntesis de serotonina, dopamina y ácido -aminobutírico (GABA), por otro lado, se ha observado deficiencia de vitamina B en individuos con esquizofrenia, depresión, autismo y trastorno por déficit de atención e hiperactividad. La dosis recomendada en adultos es de inicio 50 mg/día y, si no se obtiene ningún beneficio puede aumentarse a 100 mg/día; en niños es de 7mg/kg/día⁽⁵⁾.

Referencias bibliográficas:

- (1). Contreras-García IJ, et al. Levetiracetam Mechanisms of Action: From Molecules to Systems. Pharmaceuticals (Basel). 2022 Apr 13;15(4):475. doi: 10.3390/ph15040475. PMID: 35455472; PMCID: PMC9030752.
- (2). Besag FMC et al. Current evidence for adjunct pyridoxine (vitamin B6) for the treatment of behavioral adverse effects associated with levetiracetam: A systematic review. Epilepsy Behav. 2023 mar; 140:109065.
- (3). Steinhoff BJ et al. Behavioral adverse events with brivaracetam, levetiracetam, perampampanel, and topiramate: A systematic review. Epilepsy Behav. 2021 may; 118:107939.
- (4). White JR et al. Discontinuation of levetiracetam because of behavioral side effects: a case-control study. Neurology. 2003 Nov 11;61(9):1218-21.
- (5). Alsaadi T, et al. Does pyridoxine control behavioral symptoms in adult patients treated with levetiracetam? Case series from UAE. Epilepsy Behav Case Rep. 2015 Sep 27; 4:94-5.