

009-21/CNFV/DFV/DNFD
19 de marzo de 2021.

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **LICENCIADA ELVIA C. LAUR.**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

AMINOGLUCÓSIDOS (GENTAMICINA, AMIKACINA, TOBRAMICINA Y NEOMICINA): MAYOR RIESGO DE SORDERA EN PACIENTES CON MUTACIONES MITOCONDRIALES.

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR LAS AUTORIDADES REGULADORAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La Agencia Reguladora de Medicamentos y productos para la salud del Reino Unido (MHRA), publicó una alerta de seguridad para productos Aminoglucósidos (gentamicina, amikacina, tobramicina y neomicina): en la cual la evidencia sugiere un mayor riesgo de ototoxicidad asociada a aminoglucósidos en pacientes con mutaciones mitocondriales, incluyendo los casos en los que los niveles séricos de aminoglucósidos del paciente estaban dentro del rango recomendado. Estas mutaciones mitocondriales son raras y la penetrancia es incierta. Las pruebas genéticas no deben retrasar el tratamiento con aminoglucósidos que se necesita con urgencia, pero se pueden considerar, especialmente antes del inicio de un tratamiento recurrente o a largo plazo.

La penetrancia es la probabilidad de que una persona que tiene una mutación específica (genotipo) que cause una determinada enfermedad genética, tenga las características de esa enfermedad (fenotipo).

Los aminoglucósidos son productos naturales o derivados semisintéticos de compuestos producidos por diversos actinomicetos del suelo. La amikacina, un derivado de la kanamicina y la netilmicina, derivado de la sisomicina, son productos semisintéticos. Estos antimicrobianos contienen aminoglúcidos enlazados a un anillo de amiciclitol mediante enlaces glucosídicos. Son policationes y su polaridad interviene en parte en las propiedades farmacocinéticas compartidas por todos los miembros del grupo.

Revisión de mutaciones mitocondriales y ototoxicidad por aminoglucósidos

En el año 2020, se realizó una revisión de seguridad a raíz de las preocupaciones recibidas sobre el impacto de las mutaciones mitocondriales en el riesgo de ototoxicidad en aminoglucósidos. Se identificaron varios estudios epidemiológicos publicados que muestran un mayor riesgo de sordera en pacientes con la mutación m.1555A >G que recibieron aminoglucósidos. También se han notificado casos de sordera en pacientes con m.1555A>G con el uso de aminoglucósidos dentro de los niveles séricos recomendados. Algunos casos se asociaron con antecedentes maternos de sordera o mutaciones mitocondriales o ambos.

Aunque no se identificaron casos con neomicina o preparaciones tópicas de gentamicina, amikacina o tobramicina, en base a un mecanismo de acción

compartido, existe la posibilidad de un efecto similar con neomicina y otros aminoglucósidos que se administran en el sitio de toxicidad (el oído).

La mutación m.1555A >G es la mutación del ADN mitocondrial (ADNmt) más común, con una prevalencia estimada del 0,2% en la población general. La mutación está asociada con la sordera neurosensorial y ocurre en familia con sordera de transmisión materna.

Los médicos deben seguir las pautas locales sobre detección de mutaciones mitocondriales en pacientes con antecedentes maternos de sordera o mutaciones mitocondriales o ambas y que requieren tratamiento con aminoglucósidos. El cribado genético puede ser especialmente apropiado en pacientes que requieren tratamiento con aminoglucósidos recurrente o prolongado en los que aumenta el riesgo de ototoxicidad.

Informes de casos y pruebas

Esta revisión se centró en cuatro estudios epidemiológicos claves que informaron una asociación entre tener mutaciones mitocondriales y un mayor riesgo de sordera con el uso de aminoglucósidos. Además, se identificaron 10 informes de casos de la literatura médica que indicaban esta toxicidad. Esta evidencia se encuentra respaldada además por un mecanismo biológico bacteriano y puede proporcionar un sitio de unión para los aminoglucósidos; este efecto se ha demostrado en pruebas bioquímicas.

Si bien muchos de los estudios epidemiológicos tuvieron un poder estadístico débil debido a la rareza de las mutaciones mitocondriales, la evidencia se considera suficiente para actualizar la información del producto para los productos aminoglucósidos con absorción sistémica o que se administran en el sitio de toxicidad (el oído).

Consejo para profesionales sanitarios

- El uso de aminoglucósidos puede resultar en casos raros de ototoxicidad; alguna evidencia sugiere una asociación entre mutaciones mitocondriales (particularmente la mutación m.1555A >G con un mayor riesgo de ototoxicidad).
- Algunos casos notificaron ototoxicidad en pacientes con mutaciones mitocondriales que tenían niveles séricos de aminoglucósidos dentro de los rangos recomendados.
- Estas mutaciones mitocondriales son raras y se desconoce la penetrancia del efecto ototóxico aumentado observado.
- Considerar la necesidad de pruebas genéticas especialmente en pacientes, particularmente en aquellos que requieren tratamiento recurrente o prolongado con aminoglucósidos, pero no demore el tratamiento urgente para realizar.
- Tomar decisiones de prescripción en pacientes con mutaciones susceptibles, considerando la necesidad de un tratamiento con aminoglucósidos frente a las opciones alternativas disponibles.
- Para minimizar los riesgos de reacciones adversas, incluida la ototoxicidad, se recomienda a todos los pacientes la monitorización continua (antes, durante y después del tratamiento) de la función renal (creatinina sérica, aclaramiento de creatinina) y la función auditiva, así como de los parámetros hepáticos y de laboratorio.

Consejo para los pacientes con mutaciones mitocondriales conocidas o con historial familiar de ototoxicidad

- Informar a su médico o farmacéutico antes de tomar un aminoglucósido.
- Notificar las sospechas de reacciones adversas en el formulario diseñado para ese fin a la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas.

Recordatorio del riesgo de ototoxicidad con aminoglucósidos

Los aminoglucósidos son antibióticos bactericidas de amplio espectro. El grupo incluye gentamicina, amikacina, tobramicina y neomicina.

Existe una ventana terapéutica estrecha para los aminoglucósidos y su uso puede resultar en toxicidad, incluyendo nefrotoxicidad y ototoxicidad, que pueden resultar en pérdida de audición permanente. Este efecto está relacionado con la dosis y la duración del tratamiento y se ve agravado por la insuficiencia renal o hepática, o ambas, y es más probable en personas de edad avanzada y recién nacidos.

Para minimizar el riesgo de ototoxicidad con los aminoglucósidos sistémicos, se recomienda un control regular de la concentración sérica para mantener los niveles de aminoglucósidos por debajo del umbral tóxico para el sistema cocleo-vestibular. La información del producto de cada medicamento proporciona consideraciones de dosificación y recomendaciones para los umbrales de toxicidad.

La evaluación de la función auditiva, vestibular y renal es particularmente necesaria en pacientes con factores de riesgo adicionales.

Situación en Panamá

- A la fecha en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentran registrados productos comerciales que contiene como principio activo aminoglucósidos.
- En el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) no se han presentado notificaciones de sospecha de reacciones adversas, asociadas a aminoglucósidos (gentamicina, amikacina, tobramicina y neomicina) como principio activo relacionadas con un mayor riesgo de ototoxicidad asociada a aminoglucósidos en pacientes con mutaciones mitocondriales.

Recomendación del Centro Nacional de Farmacovigilancia:

Se exhorta a los profesionales de la salud tomar en consideración la información de seguridad comunicada sobre aminoglucósidos como principios activos.

A los padres de los pacientes se les recomienda consultar al profesional de la salud por cualquier duda o inquietud sobre su terapia.

Solicitar a los Laboratorios fabricantes de los productos que contengan aminoglucósidos como principio activo, incluir esta información de seguridad en la monografía e inserto de sus productos.

Ante las sospechas de reacciones adversas, y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSAL), a través de los formularios correspondientes. Se les recuerda que está disponible el portal de notificaciones en línea (www.notificacentroamerica.net).

Fuentes Bibliográficas:

- Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido MHRA [en línea] < <https://www.gov.uk/drug-safety-update/aminoglycosides-gentamicin-amikacin-tobramycin-and-neomycin-increased-risk-of-deafness-in-patients-with-mitochondrial-mutations#:~:text=Aminoglycosides%20are%20broad%2Dspectrum%20bactericidal,result%20in%20permanent%20hearing%20loss.> > [Consultada: 19/03/2021] >.
- Base de Datos sobre Notificaciones de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAMS) de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. < [Consultada: 19/03/2021] >.

- <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1468§ionid=93499227>

PD.: El objetivo de esta alerta es difundir la información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. En esta alerta se incluye traducción no oficial del texto original. Por lo que sólo es de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá la información contenida en el texto en su idioma original.

-----Última Línea-----

aqv

