



USMP

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN  
FACULTAD DE  
MEDICINA HUMANA

# Boletín institucional Segurimed

Octubre - Diciembre de 2017  
Volumen 2 | Número 4.

Centro de Investigación de  
Seguridad de Medicamentos

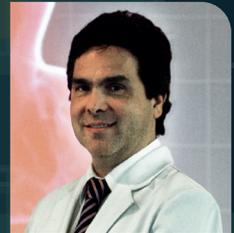


Síguenos en  
[idimedicinausmp](#)

Resolución Decanal N° 0105-2017-FMH-USMP .

## Editorial

Con el presente número del boletín Segurimed, celebramos nuestro primer aniversario. Hace un año el Instituto de Investigación de la Facultad de Medicina de la USMP, que me honro en dirigir, conjuntamente con los miembros del Centro de Investigación de Seguridad de Medicamentos, decidimos iniciar su publicación. Con orgullo podemos decir que se trata del único boletín de su naturaleza, editado por una universidad peruana. Su objetivo fundamental es brindar conocimientos actualizados sobre la seguridad de medicamentos a los profesionales de la salud y público en general; se cumple así, con uno de los roles principales de las instituciones universitarias: educar con objetividad a la población para mejorar su calidad de la vida.



Nuestro número de aniversario está dedicado, principalmente, a la seguridad de los fármacos biológicos. Se actualizan los reportes de enfermedades autoinmunes inducidos por estos medicamentos y se discuten las evidencias de un probable incremento de mortalidad asociado a la aplicación intravítrea de factores de crecimiento endotelial antivascular, utilizados en el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad. Finalmente, se comenta la alerta lanzada sobre riesgo de problemas de control de impulsos con aripiprazol.

Dr. Frank Lizaraso Soto  
Director del Instituto de Investigación



# Actualizan reportes de enfermedades autoinmunes inducidos por medicamentos biológicos

La farmacoterapia de las enfermedades autoinmunes ha recibido un gran impulso con la introducción de medicamentos biológicos que basan su eficacia en el diseño de moléculas contra una diana específica del sistema inmune. Sin embargo, las investigaciones, en los aspectos de seguridad de estos fármacos, han encontrado evidencias de que pueden estar asociados a enfermedades autoinmunes. Dada la importancia de estos hallazgos, se ha creado una base de datos denominada BIOGEAS [Study Group on Autoimmune Diseases], que es un registro de enfermedades autoinmunes inducidas por fármacos biológicos, cuyo primer reporte fue en el año 2007 y que periódicamente se actualiza; la última acaba de ser publicada en agosto del 2017. Actualmente, este registro cuenta con más de 12 000 casos reportados.

Las 10 enfermedades autoinmunes más frecuentemente reportadas por haber sido inducidas por medicamentos biológicos son psoriasis [6375 casos], enfermedad inflamatoria intestinal [845], enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central [803], Lupus eritematoso sistémico [369] enfermedad pulmonar intersticial [519], vasculitis [291], hipofisitis [221], hepatitis autoinmune [122], sarcoidosis [139] y artritis reumatoide [51].

Cuatro clases de medicamentos biológicos estuvieron más frecuentemente asociados con enfermedades autoinmunes como una reacción adversa. Los más frecuentes fueron los agentes anti-TNF [Factor de necrosis tumoral] con 9133 casos [principalmente adalimumab en 4154, infliximab en 3078 y etanercept en 1681 casos], inhibidores del punto de control inmunitario con 913 [principalmente ipilimumab en 524 y nivolumab en 225], terapias dirigidas a células B en 741 [principalmente rituximab en 678] e inhibidores del factor de crecimiento en 549 casos [bevacizumab en 544].

El reporte llama la atención sobre el aumento exponencial de los reportes de enfermedades autoinmunes inducidos por medicamentos biológicos que en el año 2007 se inició con 800 casos y actualmente cuenta con más de 12 000 reportes, es decir, se ha multiplicado por 60 en solo 10 años. Este incremento puede ser parcialmente explicado por el incremento considerable de exposición de estos fármacos, en esta última década, y la aparición de más de 30 medicamentos biológicos en las diferentes 8 clases de fármacos de este grupo. Debe anotarse que a pesar que las reacciones adversas descritas son muy importantes, la frecuencia de esta reacción adversas no es elevada, actualmente se ha calculado en aproximadamente de 8 en 10 000 expuestos.

Como hipótesis sobre la etiopatogénesis de las enfermedades autoinmunes inducidas por los medicamentos biológicos, se ha propuesto que los pacientes tendrían ciertas susceptibilidad a estas reacciones adversas, debido a alteraciones previas de la función de las células T reguladoras de CD4+CD25+, un subtipo de células T que se conoce que están implicadas en la fisiopatogenia de las enfermedades autoinmunes. Se ha recomendado que antes de administrar estos fármacos debe realizarse una exhaustiva investigación de evidencias clínica o marcadores de enfermedades autoinmunes.

Lectura recomendada:

- Pérez-De-Lis M, et al. Autoimmune diseases induced by biological agents. A review of 12,731 cases [BIOGEAS Registry]. Expert Opin Drug Saf. 2017 Nov; 16[11]:1255-1271.





## Incremento de mortalidad en pacientes tratados con Bevacizumab Intravítreo para la degeneración macular relacionada con la edad

Fuente: webconsultas.com

La degeneración macular relacionada con la edad [DMAE] es una de las principales causas de pérdida irreversible de la visión central, especialmente en los adultos mayores, incrementándose su prevalencia conforme aumenta la esperanza de vida. Uno de los mayores avances en la terapéutica fue la aplicación de intravítrea de factores de crecimiento endotelial antivascular [VEGF: Intravítreo antivascular endothelial growth factor]. Los resultados reportados por la VEGF han sido muy prometedores para una mejoría funcional de la visión de los pacientes, especialmente en aquellos afectados por la forma neovascular o "húmeda" de la enfermedad, reduciendo de forma importante la incidencia de ceguera en las personas mayores. En el año 2004, se aprobó el uso de bevacizumab para DMAE, posteriormente se agregaron otros fármacos biológicos como Ranibizumab y aflibercept.

En octubre del 2017, se ha publicado un estudio llevado a cabo en el Departamento de Oftalmología del Shaare Zedek Medical Center en Jerusalem, Israel. [Hanhart J. et al. 2017]. El estudio incluyó 5385 pacientes con DMAE neovascular tratados con bevacizumab en aplicaciones intravítreas, se observó un incremento de la mortalidad en los pacientes que fueron tratados con este medicamento durante el período de seguimiento de 73 meses [Odd ratio = 1.69, intervalo de confianza 95%: 1.54-1.84;  $P < .001$ ].

El hallazgo del incremento de mortalidad, asociado a la aplicación intravítrea del bevacizumab no es nuevo. Un estudio metaanalítico publicado en el año 2016 que incluyó 6 ensayos clínicos randomizados [Solomon 2016] encontró que en los pacientes que recibían Bevacizumab la mortalidad total fue de 1.95% en el primer año y 5.78% en el segundo. [Solomon 2016]; otro estudio metaanalítico, en el 2014, halló una mortalidad de 1.91% en 1 año. [Moj 2014] y, finalmente, un estudio metaanalítico, en este mismo año, no encontró diferencia significativa en la mortalidad en los estudios incluidos en la investigación [Thulliez 2014].

La hipótesis más aceptada, por la cual la aplicación de intravítrea de factores de crecimiento endotelial antivascular [bevacizumab, Ranibizumab y aflibercept] estarían asociados con un probable incremento de la mortalidad, es que estos fármacos tendrían efectos sistémicos a pesar que su aplicación es local intraocular. Estudios previos han demostrado que la aplicación intraocular de estos fármacos disminuyen la concentración sérica de factores de crecimiento endotelial antivascular, el cual tiene la función de mantener la patencia e integridad de los vasos sanguíneos, por lo tanto, al verse disminuido por la acción de estos medicamentos, podría incrementarse el riesgo de tromboembolia sistémica; así como los eventos vasculares cardíacos o cerebrovasculares, con el consiguiente aumento de mortalidad.

### Lectura recomendada:

- Hanhart J, et al. Mortality in patients treated with intravitreal bevacizumab for age-related macular degeneration. BMC Ophthalmol. 2017; 17: 189
- Solomon SD, et al. Intravitreal Bevacizumab Versus Ranibizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Findings from a Cochrane Systematic Review. Ophthalmology. 2016 Jan;123(1):70-77.
- Moja L, et al. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Sep 15;(9):CD011230.





Fuente: canales.ekdiario.com

## Digemid emite alerta sobre riesgo de problemas de control de impulsos con Aripiprazol

Aripiprazol es un fármaco antipsicótico atípico utilizado para el tratamiento de algunos trastornos mentales como esquizofrenia, bipolaridad, síndrome de Tourette e irritabilidad relacionada con los trastornos del espectro autista. Es un neuroléptico con un mecanismo distinto de acción a los demás fármacos del mismo grupo, ya que no es antagonista de los receptores dopaminérgicos tipo 2, sino agonista parcial de estos y, a la vez, agonista de receptores serotoninérgicos 5HT [5-hidroxitriptamina] tipo 1a y bloqueador de receptores 5HT2. Esta acción moduladora dual, tanto de la actividad serotoninérgica como dopaminérgica, explicaría su utilidad en el control de síntomas ansiosos depresivos y el tener un perfil menor de efectos adversos.

En relación a este medicamento, y basándose en información proveniente de la FDA, en el mes de noviembre de 2017 la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas [DIGEMID], nuestra agencia regulatoria en materia de medicamentos en Perú, emitió una alerta sobre la seguridad, comunicando sobre informes de serios problemas de control de los impulsos, en especial una adicción patológica al juego en pacientes tratados con este medicamento, asimismo la alerta indica que estas ansias incontrolables cesan cuando deja de tomarse o si se reduce la dosis. Además, entre otros deseos incontrolables de los que se informó con una frecuencia menor que las ganas de apostar están el comer hasta el hartazgo, gastar o comprar y adoptar comportamientos sexuales de manera compulsiva, así como otros deseos con características impulsivas y compulsivas.

Es importante recordar que la adicción al juego o ludopatía, principal riesgo relacionado a estos medicamentos en la referida alerta, es el hecho de ser incapaz de resistir los impulsos a jugar. Esto puede llevar a graves problemas de dinero, pérdida del trabajo, crimen o fraude y daño a las relaciones familiares.

Al respecto, la DIGEMID se ha pronunciado brindando dos recomendaciones a todos los profesionales de la salud en relación al uso de este medicamento:

- Advertir a los pacientes [o sus cuidadores] del riesgo de presentar estos deseos incontrolables y preguntar específicamente a los pacientes sobre su aparición durante el tratamiento.
- Considerar la reducción de la dosis o suspensión del tratamiento con aripiprazol si un paciente presenta comportamientos impulsivos o compulsivos inéditos o crecientes.

En ese sentido, debemos recordar que siempre que aparezcan los eventos adversos mencionados o cualquier evento adverso, durante o después del tratamiento con un medicamento, todo profesional de la salud tiene la obligación, legal y moral, de hacer farmacovigilancia registrando y reportando a la autoridad regulatoria.