



USMP

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE
MEDICINA HUMANA

Boletín institucional **Segurimed**

Julio- Setiembre del 2018
Volumen 3 | Número 3

Centro de Investigación de
Seguridad de Medicamentos

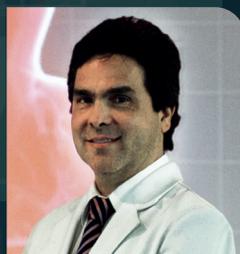


Síguenos en
[idimedicinausmp](#)

Resolución Decanal N° 0105-2017-FMH-USMP

Editorial

La presente edición informa sobre el retiro del daclizumab, por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y analiza el lanzamiento de una señal, por parte de la Organización Mundial de la Salud, sobre rabdomiólisis inducida por interacción farmacológica entre rosuvastatina y ticagrelor; además, se comenta la reciente publicación sobre la seguridad de medicamentos con depuración renal y las fórmulas de estimación de función renal en personas mayores, realizada en el Centro de Investigación de Seguridad de Medicamentos de la Facultad de Medicina de la Universidad de San Martín de Porres (Lima-Perú) en la prestigiosa revista europea *Archives of Gerontology and Geriatrics*.



Dr. Frank Lizaraso Soto
Director del Instituto de Investigación

Agencia Europea de Medicamentos retira daclizumab beta



Imagen: empositivo.org

El 6 de marzo de 2018, la Agencia Europea de Medicamentos [EMA] ha recomendado la suspensión inmediata y retiro de daclizumab [Zinbryta] debido a 12 reportes de trastornos cerebrales inflamatorios [encefalitis y meningoencefalitis], tres de los cuales fueron fatales.

Daclizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado, específico para el CD25, la subunidad alfa del receptor de interleuquina [IL] -2 de alta afinidad que fue aprobado en 1977, por la FDA para uso clínico en prevención del rechazo en el trasplante renal; posteriormente, se demostró su eficacia en el tratamiento de la esclerosis múltiple. Su mecanismo de acción consiste en bloquear una interleucina clave [interleucina-2, IL-2] en la regulación, inmune y por su efecto, sobre una población de células con capacidad reguladora inmune como las NK CD56bright.

Daclizumab estaba indicado en el tratamiento de adultos con esclerosis múltiple recidivante. Los aspectos de seguridad del medicamento se revisaron en el 2017 a raíz de sus reacciones adversas de hepatotoxicidad, por lo cual se restringió su uso a pacientes que previamente hayan sido tratados sin éxito, por lo menos en dos oportunidades, dos modificadores de enfermedad y que no pueden ser tratados con otros procedimientos para esclerosis múltiple.

La EMA revisó 1785 casos de esclerosis múltiple que recibieron daclizumab por más de seis meses [aproximadamente 4100 pacientes-años de exposición]; del total, 1215 fueron expuestos por más de dos años y 573 por más de tres. Se han notificado reacciones adversas severas como hepatotoxicidad, eventos cutáneos, infecciones, depresión y colitis. En su informe sobre seguridad de este fármaco biológico, señala que estaría asociado a injuria hepática autoinmune fatal, que ocurre aun después de seis meses de haberse suspendido el tratamiento. En estudios clínicos, encontró que el 1.7% de pacientes tuvo hepatotoxicidad severa; por tanto, ha recomendado lo siguiente:

- no iniciar nuevo tratamiento con el fármaco,
- evaluar a los pacientes que actualmente lo están recibiendo e iniciar terapia alternativa tan pronto sea posible; además,
- los pacientes no deben suspender su medicación sin consultar con su médico tratante.

Lectura recomendada:

- European Medicines Agency [EMA]. Multiple sclerosis medicine Zinbryta suspended in the EU. EMA/155367/2018. [Internet][Citado el 26 de abril de 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2018/03/WC500245167.pdf
- Daclizumab withdrawn from the market worldwide. Drug Ther Bull. 2018 Apr;56(4):38
- European Medicines Agency, 2016. Assessment report: Zinbryta. [Internet][Citado el 26 de abril de 2018]. Disponible: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003862/WC500210601.pdf



Rabdomiólisis inducida por interacción farmacológica entre rosuvastatina y ticagrelor



Imagen: encyclopediatr.com



El boletín farmacológico de la Organización Mundial de la Salud acaba de lanzar la señal de una reacción adversa severa a nivel muscular caracterizada por rabdomiólisis asociada a una interacción farmacológica entre rosuvastatina y ticagrelor. El estudio es un análisis en la Base de datos VigiBase de la DMS, donde se reportaron cinco casos provenientes de 4 países: Holanda [1], Bulgaria [2], Canadá [1] y USA [1].

Rosuvastatina es uno de los siete hipolipemiantes que pertenece al grupo de las estatinas que se comercializan actualmente, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la Beta-hidroxiacetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa que cataliza el paso de la HMG-CoA mevalonato en una cadena que finaliza con la síntesis del colesterol; adicionalmente, aumenta el número de receptores de LDL [low-density lipoprotein] hepáticos, por consiguiente depura el LDL, disminuye el colesterol sérico y el riesgo cardiovascular. Ticagrelor es un antiagregante plaquetario, inhibidor reversible del receptor P2Y12 de las plaquetas, se administra conjuntamente con el ácido acetilsalicílico para prevenir eventos cardiovasculares isquémicos en pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio con y sin intervención coronaria percutánea.

La rabdomiólisis es la forma más severa de miopatía inducida por estatinas, se caracteriza por síntomas musculares [mialgias] con significativa elevación de la creatinincinasa serica [por lo general más de 10 veces por encima del límite superior normal] y de la creatinina [orina de color marrón y la mioglobina urinaria]. En el estudio que se comenta, las características de los pacientes afectados son las siguientes: edad mayor de 70 años, dosis mayores de 40mg/día de rosuvastatina y riesgo de insuficiencia renal [inducida por ticagrelor].

La alerta de la DMS debe tomarse en un contexto histórico, debe recordarse que otra estatina –cerivastatina– fue retirada del mercado el 8 de agosto de 2001 por ser la de mayor riesgo de asociación con rabdomiólisis; previo a su retiro, se reportaron dos casos de rabdomiólisis asociados a la interacción entre cerivastatina y gemfibrozil; posteriormente, se publicaron estudios observacionales donde se evidenció un alto riesgo de rabdomiólisis con cerivastatina en comparación con otras estatinas. En consecuencia, se requieren más estudios de fase IV para determinar la magnitud sobre la seguridad de rosuvastatina en relación con esta reacción adversa muscular.

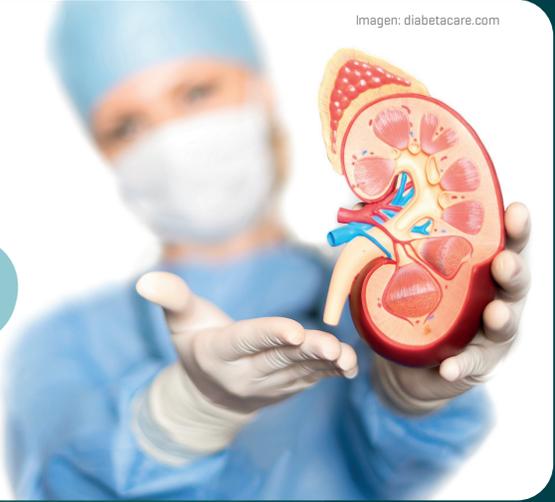
Lectura recomendada:

- Sarinic, Viola Macolic, et al. "Interaction between rosuvastatin and ticagrelor resulting in rhabdomyolysis." Drug Safety. vol. 40. no. 10. 5 the warehouse way, northcote 0627, auckland, new zealand: adis int ltd, 2018. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272966/WPN-2018-03-eng.pdf?ua=1>
- Vrkić Kirhmajer M, et al. Rosuvastatin-Induced Rhabdomyolysis – Possible Role of Ticagrelor and Patients' Pharmacogenetic Profile. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018 May 7.
- Oscanoa TJ, et al. Safety of statins. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. 2016;73(4):263-278. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Teodoro_Oscanoa2/publication/318573973_Safety_of_statins/links/5a60b669a6fdcc08a433b1a9/Safety-of-statin.pdf.





Seguridad de medicamentos con depuración renal: Fórmulas de estimación de función renal en personas mayores



Estudiosos del Centro de Investigación de Seguridad de la Medicamentos de la Facultad de Medicina de la Universidad de San Martín de Porres (Lima-Perú), conjuntamente con sus similares de la Universidad de Cambridge (Reino Unido) acaban de publicar, en abril del presente año, un estudio sistemático sobre la estimación de la función renal con fórmulas basadas en creatinina en la prestigiosa revista europea *Archives of Gerontology and Geriatrics*.

La evaluación de esta función es importante para el cálculo de la dosis de medicamentos que tienen eliminación renal así como para el diagnóstico de insuficiencia. Existen diversas fórmulas para la estimación de tasa de filtración glomerular; sin embargo, la sensibilidad y especificidad varían de acuerdo a diversos factores; el principal es la edad o el grupo etario de los pacientes. En personas mayores de 65 años, actualmente, las dos fórmulas, basadas en creatinina sérica de mayor fiabilidad para la estimación de la función renal, son CKD-EPIcr [*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration creatinine*] and BIS1 [*Berlin Initiative Study*].

El objetivo del estudio sistemático que se comenta fue comparar la exactitud de ambas fórmulas; el criterio de valoración fue la P30, que se define como la proporción de valores de tasa de filtración glomerular estimada que se encuentran dentro del 30% de filtración glomerular medida por métodos de referencia o estándar [medios radioisotópicos]. El trabajo incluyó 16 investigaciones que informaron la precisión de la fórmula CKD-EPIcr, de las cuales en solo cinco [31.3%] se hallaron puntuaciones $P30 \geq 80\%$ [P30 promedio fue 77.1 ± 7.711 rango 55.5-91.7] y de nueve pesquisas sobre la precisión con la fórmula BIS1, seis [66,7%] alcanzaron $\geq 80\%$ [la media de P30 fue de $83,88 \pm 9,37$, rango de 67,0 a 95,8]; por tanto, esta puede ser más precisa que CKD-EPIcr y debiera recomendarse su uso en personas mayores; ya que cuando se desea calcular la función renal, que a su vez sirve para diversos propósitos clínicos, como el cálculo de la dosis de un medicamento cuya eliminación es fundamentalmente por vía renal. Debe recordarse que de la exactitud de la fórmula empleada para el cálculo de la función renal, depende la seguridad del medicamento a prescribir en relación específicamente a su nefrotoxicidad.

Lectura recomendada:

- Oscanoa TJ, et al. Estimation of the glomerular filtration rate in older individuals with serum creatinine-based equations: A systematic comparison between CKD-EPI and BIS1. *Arch Gerontol Geriatr*. 2018 Mar - Apr; 75:139-145. [Internet][Citado el 26 de abril de 2018]. Disponible en: http://medicinainterna.net.pe/images/articulos_destacados/estimado_de_filtracion_glomerular_en_pacientes_ancianos.pdf