

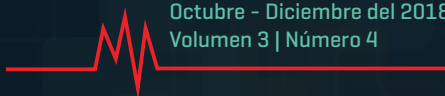


USMP

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE
MEDICINA HUMANA

Boletín institucional **Segurimed**

Octubre - Diciembre del 2018
Volumen 3 | Número 4



Centro de Investigación de
Seguridad de Medicamentos



Síguenos en
[idimedicinausmp](#)

Resolución Decanal N° 0105-2017-FMH-USMP

Editorial

El presente número del boletín está dedicado a reseñar la seguridad del Vemurafenib a propósito de la publicación del primer estudio de fase IV; se analiza, además, el lanzamiento de la señal de micosis fungoide y lupus inducido por fármacos asociados a Infliximab y, finalmente, el riesgo de agranulocitosis con el uso de metamizol.



Dr. Frank Lizaraso Soto
Director del Instituto de Investigación



Seguridad del vemurafenib: Resultados del primer estudio de fase IV

Vemurafenib es el primer inhibidor de la serina-treonina cinasa BRAF [V-RAF homólogo B1 del oncogén viral del sarcoma murino] aprobado por la FDA, en el 2011, para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación de BRAF V600 positiva. El gen BRAF sufre mutación en muchos tipos de cáncer, estas ocurren frecuentemente en el codón 600, y reemplaza la valina por el ácido glutámico [la mutación V600E]. Esta mutación tiene el efecto de aumentar la actividad de la quinasa e impulsar la proliferación de células cancerosas. Esta mutación se produce en, aproximadamente, la mitad de los casos de melanomas y tiene una prevalencia variable en muchos otros tipos de cánceres [colorrectal, papilar de tiroides, tiroides anaplásico, pulmón no de células pequeñas, gástrico, y de cabeza y cuello].

En julio de 2018, se publicaron los resultados de un estudio de fase IV [postcomercialización] sobre la seguridad del vemurafenib en el Japón, realizado por Uhara et al. del Departamento de Dermatología, Escuela Universitaria Shinshu de Medicina, Nagano, Japón. El estudio incluyó reportes de farmacovigilancia de 95 pacientes que tuvieron 118 reacciones adversas medicamentosas (RAM); entre las cuales, las más serias fueron hipersensibilidad, artralgia, fiebre y rash dérmico. En 7 pacientes, se desarrollaron severos trastornos dérmicos o hipersensibilidad [1 con Stevens-Johnson, 1 con eritema, multiforme y 5 con rash dérmico] y un paciente desarrolló carcinoma de células escamosas. Otras RAM observadas fueron alopecia, fotosensibilidad, síndrome de eritrodismestesia palmar-plantar, plaquetopenia y eritema nodoso. Los investigadores recomiendan el seguimiento de actividades de farmacovigilancia sobre este fármaco biológico.

Lectura recomendada:

- Uhara H, et al. Characteristics of adverse drug reactions in a vemurafenib early post-marketing phase vigilance study in Japan. Clin Transl Oncol. 2018 Feb;20[2]:169-175



Seguridad del infiximab: lanzamiento de señal de micosis fungoide y lupus inducido por fármacos



Imagen: iytimg.com

En diciembre de 2018, el boletín Medicines Safety Update del gobierno australiano actualizó la información sobre la seguridad del infiximab con respecto a las reacciones adversas de micosis fungoide y lupus inducido por fármacos. Infiximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano derivado de ratón, que se une al Factor Necrosis Tumoral (TNF) alfa -citoquina con actividad inmunorregulatoria y proinflamatoria que cuando esta sobreexpresada interviene en la fisiopatología de enfermedades inflamatorias crónicas- e inhibe su actividad. Infiximab actualmente está indicado en artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Micosis fungoide es un tipo de linfoma cutáneo de células T caracterizado por lesiones dérmicas o eritrodermia generalizada en piel no expuesta al sol; su pronóstico es variable, porque puede permanecer limitada a la piel o afectar a nódulos linfáticos, sangre o vísceras. Su etiología es desconocida; sin embargo, en el año 2016, se ha reportado un caso asociado con terapia con infiximab en un paciente con colitis ulcerativa; en el 2015, se ha descrito casos de este tipo de linfoma en pacientes con psoriasis y terapia con este fármaco biológico. El departamento de salud del gobierno australiano ha lanzado la señal, en razón del hallazgo de tres casos adicionales, pero en pacientes con diagnósticos diferente de psoriasis.

Lupus inducido por fármacos incluye a infiximab como un medicamento potencialmente causante de esta enfermedad, debido a que la deficiencia relativa de TNF alfa puede desencadenar el inicio de procesos autoinmunes como lupus; no obstante, su frecuencia es muy baja. La razón del lanzamiento de la señal es que se ha notado un notable y progresivo incremento de los reportes de Lupus inducido por infiximab desde el año 2015 en Australia. Así, los reportes en el año 2015, 2016 y 2017 fueron creciendo de 6, 9 a 21 casos respectivamente. El año 2018 hasta setiembre, ya se había recibido 15 reportes de casos, en 13 de los cuales el único fármaco sospechoso fue infiximab. En total, hasta el 11 de setiembre de 2018 hay 114 [103 casos como único fármaco sospechoso] en la base de datos de RAM del departamento de salud australiano.

Se ha recomendado la revisión exhaustiva retrospectiva y prospectiva con el fin de establecer la verdadera magnitud de la asociación de infiximab con micosis fungoide y lupus inducido por medicamentos.

Lectura recomendada:

- Infiximab safety information. Medicines Safety Update. Vol. 9, Number 4, December 2018. Accesible en: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/medicines-safety-update-volume-9-number-4-december-2018.pdf>
- Ganzetti G, et al. Mycosis fungoides- like eruption and infiximab. J Clin Gastroenterol 2016; 50: 610-611.
- He Y, et al. Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. Curr Opin Rheumatol. 2018 Sep;30(5):490-497.





Imagen: diabetescarecommunity.ca

Posible riesgo de agranulocitosis con el uso de metamizol

Metamizol es una pirazolona analgésica no ácida, no narcótica, con efectos analgésicos, antipiréticos y espasmolíticos; su mecanismo de acción no se ha investigado completamente. Algunos datos indican que el metamizol y el principal metabolito [metil-amino-antipirina] pueden tener un modo de acción combinado central [cerebro y médula] y periférico. A dosis supra-terapéuticas puede conseguirse un efecto antiflogístico, el cual puede resultar de una inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Metamizol está indicado en dolor [agudo postoperatorio o postraumático, de tipo cólico, de origen tumoral] así como en fiebre alta que no responda a otros antitérmicos. Su uso es aceptado tanto en adultos como en niños.

En relación a este medicamento, y basándose en una nota informativa emitida por el Agencia Española de Medicamentos, nuestra autoridad regulatoria, la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas [Digemid], en el mes de noviembre de 2018, emitió una alerta sobre la seguridad de este medicamento y el posible riesgo de desarrollar agranulocitosis [una condición médica en la que se presenta una reducción importante del número de granulocitos, un tipo de glóbulos blancos, se hace así susceptible al organismo para contraer infecciones y aumenta la dificultad de tratar esas infecciones que pueden progresar a estadios complicados].

En ese sentido, a los profesionales de la salud se nos brindan las siguientes recomendaciones en el tratamiento de los pacientes:

- utilizar metamizol en tratamientos de corta duración, dentro de sus indicaciones autorizadas y a las dosis mínimas eficaces;
- de ser necesario un tratamiento prolongado, realizar controles hematológicos periódicos;
- durante el tratamiento, vigilar la aparición de sintomatología indicativa de agranulocitosis;
- informar a los pacientes que en caso identifiquen algún síntoma de agranulocitosis, consultar con su médico inmediatamente;
- antes de prescribir metamizol, realizar una anamnesis detallada para evitar su uso en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad o hematológicas a metamizol, aquellos con tratamiento inmunosupresor o con medicamentos que pueden producir agranulocitosis;
- adoptar especial precaución en caso de pacientes de edad avanzada;
- no utilizar metamizol en pacientes en los que no sea posible realizar controles.

En la misma línea, publicaciones recientes reafirman esta posible relación entre el medicamento y el mencionado evento adverso, sugiriendo además la importancia de brindar al paciente una mejor información sobre los síntomas tempranos de agranulocitosis, pues esta pue, donde se suele requerir el recuento sanguíneo en casos de pacientes sometidos a tratamientos a largo plazo con metamizol; los pacientes deben ser monitoreados y tratados de acuerdo a la severidad de los síntomas.

Lectura recomendada:

- Stamer UM, et al. [Dipyrone (metamizole): Considerations on monitoring for early detection of agranulocytosis]. *Schmerz*. 2017 Feb;31(1):5-13.
- Shah RR. Metamizole [dipyrone]-induced agranulocytosis: Does the risk vary according to ethnicity? *J Clin Pharm Ther*. 2018 Oct 11.

Editor: Dr. Frank Lizaraso Soto.

Comité de redacción: Dr. Teodoro Oscanoa, QF Julio Luque y Dr. Arturo Pareja.

Corrección de estilo: Mgtr. Doris Medina Escobar.

Diseño, diagramación y difusión: Lic. Alex Acarley Leyva.

Centro de Investigación de Seguridad de Medicamentos

Av. Alameda del Corregidor 1531, Urb. Los Sirius, Las Viñas, La Molina.

Teléfonos: [051] 365-2300 / 365-3640 Anexo: 114.

www.medicina.usmp.edu.pe/investigacion