



USMP

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE
MEDICINA HUMANA

Resolución Decanal
N° 0105-2017-FMH-USMP

Boletín institucional

Segurimed

Enero - Marzo del 2019
Volumen 4 | Número 1

Centro de Investigación de
Seguridad de Medicamentos



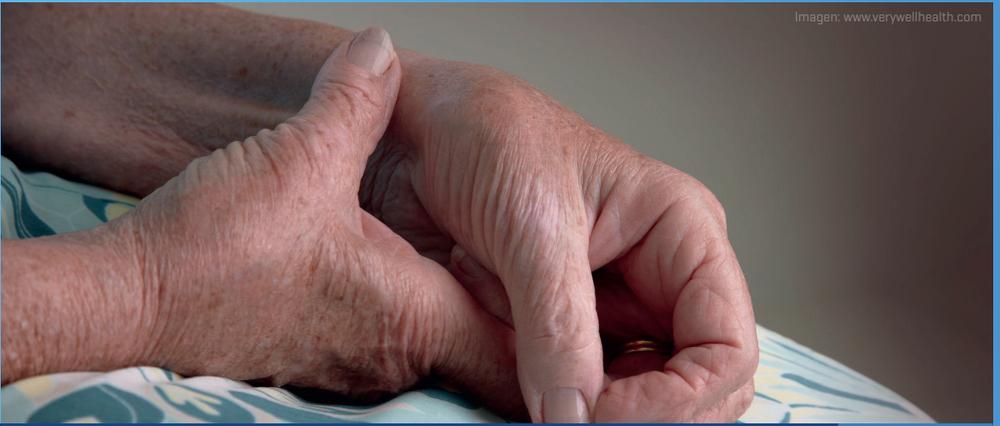
Síguenos en
idimedicinausmp

Editorial

En el primer número del año 2019 de nuestro boletín, se analiza el riesgo de miositis inmunomediada asociada a atezolizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado utilizado en cáncer de pulmón no microcítico. Además, se describen aspectos de seguridad de antipsicóticos, neutropenia asociada a clozapina y el síndrome DRESS [Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms] con el uso de antipsicóticos atípicos.



Dr. Frank Lizaraso Soto
Director del Instituto de Investigación



Riesgo de Miositis inmuno-relacionada a causa de Atezolizumab

El cáncer es una de las principales causas de muerte en los países desarrollados y en desarrollo económico, y se ha convertido en un importante problema de salud pública en el mundo. Con las terapias tradicionales como la cirugía, la quimio y radioterapia, todavía hay una gran proporción de progresión tumoral debido a sus características invasivas y metastásicas. Por lo tanto, la inmunoterapia es efectiva en varios tipos de cáncer y se ha convertido en una parte creciente de su tratamiento.

Atezolizumab, agente antineoplásico, es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1), Fc- modificado. En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial [CU] localmente avanzado o metastásico y también para pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia.

Al respecto, la autoridad canadiense de medicamentos informa que se han notificado casos de miositis relacionada con el sistema inmunitario, algunos con un desenlace fatal, en pacientes que recibieron atezolizumab. Por esa razón, esta agencia aconseja, a los profesionales de la salud, lo siguiente:

- mantener el tratamiento con atezolizumab en pacientes con miositis relacionada con el sistema inmunitario moderada o grave [Grados 2 o 3] hasta que los síntomas desaparezcan;
- interrumpir permanentemente el tratamiento con atezolizumab en pacientes con miositis recurrente, grave o potencialmente mortal [grado recurrente 3 y grado 4];
- administrar corticosteroides [1-2 mg/kg de metilprednisolona intravenosa o equivalente por día] a pacientes que desarrollen signos graves de miositis como debilidad que limita la movilidad, la función respiratoria o disfgaia;
- para los pacientes con miositis grave o potencialmente mortal [Grado 3 y Grado 4] que no mejoran después de la terapia con corticosteroides, considerar la administración de otros agentes inmunosupresores como se describe en la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Americana de Oncología Clínica.

Recientemente, se realizó un metaanálisis de estudios relevantes; este se basó en 14 ensayos clínicos con 3266 pacientes. El riesgo total de cualquier evento adverso alcanzó el 69%, mientras que la calificación de estos, de un grado ≥ 3 , ocurrió solo en el 13% de los participantes. La tasa global de mortalidad relacionada con el uso de atezolizumab fue de 0.17%. Los principales eventos adversos frecuentes incluyen fatiga [24,5%], disminución del apetito [13,2%], náuseas [12,3%], diarrea [10,8%], pirexia [10,7%], prurito [9,6%], tos [9,5%], edema periférico [8.6%] y erupción [8.4%]; mientras tanto, se encontró que el 6% de los pacientes alcanzó una respuesta completa y el 16%, solo parcial. En conclusión, atezolizumab tiene un potencial considerable en el tratamiento de cánceres con un perfil de riesgo aceptable.

Lectura recomendada:

- <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/69274a-eng.php>.
- Tie Y, Yang H, Zhao R, Zheng H, Yang D, Zhao J, et al. Safety and efficacy of atezolizumab in the treatment of cancers: a systematic review and pooled-analysis. Drug Des Devel Ther. 2019;13:523-38.

Neutropenia asociada al uso de clozapina

La esquizofrenia es una enfermedad mental de especial relevancia, afecta a casi el 1% de la población. Al ser una enfermedad mental, las consecuencias que conlleva en la vida diaria del paciente son realmente nefastas, pues la persona ve imposibilitado el desarrollo de actividades a nivel familiar, social y profesional, entre otros.



Imagen: psicologo-especialista-barcelona.com

La clozapina, una dibenzodiazepina desarrollada en 1961, es un antipsicótico atípico multirreceptorial aprobado para el tratamiento de la esquizofrenia resistente. Es un compuesto altamente lipofílico que experimenta un metabolismo extenso, con solo 2 a 5% del fármaco que se excreta sin cambios. Desde su introducción, sigue siendo el medicamento de elección en la esquizofrenia resistente al tratamiento, a pesar de una amplia gama de efectos adversos, ya que es muy eficaz en la práctica clínica cotidiana. Sin embargo, la clozapina no se considera un tratamiento de primera línea, porque a menudo puede ser difícil de tolerar para algunos pacientes, ya que algunos efectos adversos pueden ser particularmente molestos [sedación, aumento de peso, sialorrea, etc.] y otros efectos secundarios potencialmente peligrosos y mortales [miocarditis, convulsiones, agranulocitosis o granulocitopenia, hipomotilidad gastrointestinal, etc.].

La clozapina todavía se considera el estándar de oro en la esquizofrenia refractaria y en las psicosis presentes en la enfermedad de Parkinson, aunque se ha asociado con efectos adversos como la agranulocitosis [0,7%] y el aumento de peso, lo que empuja a la comunidad científica a encontrar nuevos fármacos tan efectivos como la clozapina, pero desprovisto de sus efectos secundarios.

A fines de 2018, Myles et al. presentaron un metaanálisis sobre estudios que reportaron resultados como neutropenia, granulocitopenia o agranulocitosis. Si un estudio reportó neutropenia o granulocitopenia como resultado, el valor que se tomó como referencia fue un recuento de neutrófilos inferior a 1500/uL; si se informó de agranulocitosis como resultado, el valor que se tomó como referencia fue un recuento de neutrófilos de <500/uL. La investigación tuvo como objetivo determinar la incidencia acumulada de neutropenia leve, moderada y grave, la incidencia de muerte relacionada con la neutropenia grave, la tasa de letalidad y la incidencia longitudinal de neutropenia después de la exposición a clozapina. Se incluyeron un total de 108 estudios.

Este metaanálisis reporta datos de más de 450 000 personas, los cuales fueron recopilados durante cuatro décadas e indica que el 3.8% de las personas expuestas a clozapina desarrollarán una neutropenia leve (ANC <1500) y el 0.9%, grave (ANC <500). La incidencia de neutropenia asociada a clozapina fue del 3,8% [IC 95%: 2,7-5,2%] y de neutropenia grave, del 0,9% [IC 95%: 0,7-1,1%]. La incidencia de muerte relacionada con la neutropenia después de la prescripción de clozapina fue del 0,013% [IC del 95%: 0,01-0,017%]. La tasa de letalidad de la neutropenia grave fue del 2,1% [IC del 95%: 1,6-2,8%] y la incidencia máxima se produjo al cabo de un mes de exposición y disminuyó a niveles insignificantes después de un año de tratamiento.

Los autores concluyeron que la neutropenia severa asociada con clozapina es un evento raro y ocurre temprano con una disminución sustancial en el riesgo después de un año de exposición. La muerte por neutropenia asociada a clozapina es extremadamente rara y ocurre a una tasa de 0.013%.

Lectura recomendada:

- Myles N, Myles H, Xia S, Large M, Kisely S, Galletly C, et al. Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia. *Acta Psychiatr Scand*. Agosto de 2018;138(2):101-9.
- Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med*. Julio de 1993;329(3):162-7.

Síndrome DRESS con el uso de antipsicóticos atípicos

Recientemente la agencia sanitaria de Canadá (Health Canada) publicó un comunicado de seguridad en el que advierte la relación entre el riesgo de DRESS (por sus siglas en inglés de Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) y el uso de los antipsicóticos atípicos: clozapina, quetiapina, risperidona, aripiprazol, paliperidona y lurasidona.



El síndrome de DRESS describe un grupo de efectos secundarios raros, pero graves y potencialmente mortales de los medicamentos como fiebre, erupción cutánea grave con rostro hinchado o descamación de la piel en grandes áreas del cuerpo, eosinofilia y afectación de órganos internos (hgado, riñón, pulmón). Estas reacciones, generalmente, ocurren de 2 a 8 semanas después de comenzar el tratamiento con el medicamento.

En Perú, se comercializan 7 antipsicóticos atípicos autorizados: clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol y paliperidona. El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de la DIGEMID nos informa que ha recibido un total de 902 notificaciones de sospechas de reacciones adversas asociadas al uso de estos antipsicóticos atípicos, entre los cuales se han reportado 4 casos que podrían estar relacionados con un riesgo de DRESS; sin embargo, debido a la limitada información de estos reportes no se pudo confirmar.

Por esta razón, la autoridad sanitaria del Perú (Digemid), realiza las siguientes recomendaciones relacionadas a los usuarios de estos fármacos antipsicóticos atípicos:

- si recibe alguno de los medicamentos mencionados y presenta fiebre con erupción e inflamación de los ganglios linfáticos o hinchazón en la cara, deben buscar atención médica de inmediato;
- no dejar de tomar el medicamento ni cambiar la dosis sin antes consultar con su profesional de la salud, ya que interrumpir el tratamiento de forma inesperada podría ser perjudicial.
- consulte con su médico o farmacéutico si tiene cualquier pregunta o inquietud sobre su tratamiento.

Cabe destacar que no solo los antipsicóticos atípicos son fármacos que pueden causar DRESS. En general, se sabe que pocos medicamentos lo causan. Los casos publicados fueron revisados recientemente. Los principales fármacos son alopurinol, anticonvulsivos (fenobarbital, carbamazepina, fenitoina, lamotrigina y valproato de sodio), minociclina, sulfasalzina, disulona, fluindiona, inhibidores de la bomba de protones y ranelato de estroncio. La amoxicilina puede causar este síndrome, pero con mayor frecuencia actúa como un factor agravante, como probablemente fue el caso en nuestro paciente. Este efecto agravante recuerda al exantema inducido por amoxicilina en pacientes con mononucleosis infecciosa.

Las características más típicas del síndrome de DRESS están relacionadas con el momento de las manifestaciones. Hay un intervalo prolongado de dos semanas a dos meses desde la exposición inicial al fármaco hasta el inicio de los síntomas. Además, estos persisten durante más de dos semanas. El tiempo de inicio es más corto después de volver a desafiar con el mismo medicamento. El resultado suele ser favorable después de la interrupción del fármaco causal, aunque la resolución completa de los síntomas requiere al menos dos semanas y pueden producirse brotes. El síndrome de DRESS puede imitar una variedad de afecciones virales y bacterianas, enfermedades del tejido conectivo, enfermedad de Still y las hematológicas; los pacientes deben ser entrevistados cuidadosamente sobre la exposición a los medicamentos para permitir la interrupción temprana del agente causal.

Lectura recomendada:

- http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Alertas/2019/ALERTA_03-19.pdf
- <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/atypical-antipsychotics-assessing-potential-risk-drug-reaction-eosinophilia-systemic-symptoms.html>
- Descamps V, Ranger-Rogez S. DRESS syndrome. Joint Bone Spine. Enero de 2014;81(1):15-21.