



USMP

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE
MEDICINA HUMANA

Resolución Decanal

N° 0105-2017-FMH-USMP

Boletín institucional

Segurimed

Octubre - Diciembre del 2019

Volumen 4 | Número 4

Centro de Investigación de
Seguridad de Medicamentos



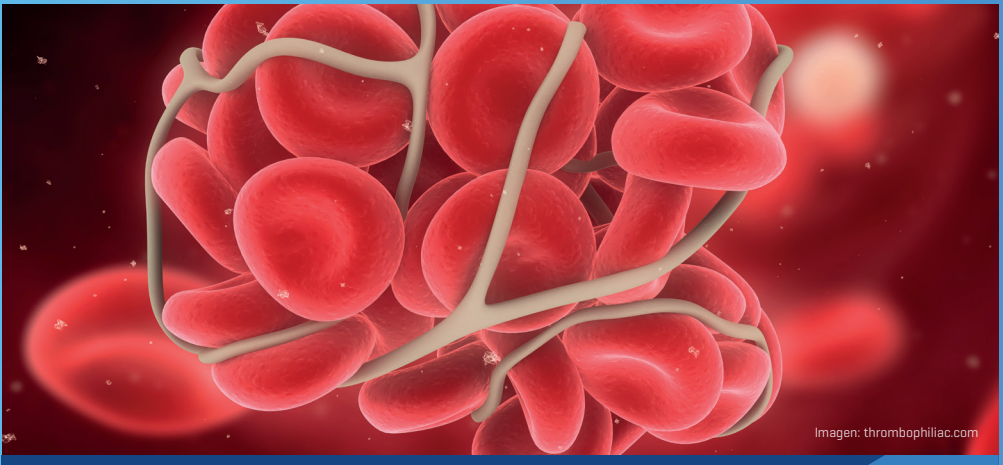
Síguenos en
idimedicinausmp

Editorial

El último número del año 2019 del Boletín Segurimed informa aspectos de seguridad de los nuevos anticoagulantes de acción directa, nivolumab, pembrolizumab y tofacitinib. Se reporta el incremento de riesgo de eventos trombóticos con rivaroxabán y otros anticoagulantes de acción directa, la tuberculosis asociada a pembrolizumab y nivolumab y el riesgo de tromboembolismo pulmonar asociado a tofacitinib.



Dr. Frank Lizaraso Soto
Director del Instituto de Investigación



Incremento de riesgo de eventos trombóticos con rivaroxabán y otros anticoagulantes de acción directa.

La agencia reguladora británica de medicamentos [MHRA, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency] y la Agencia Europea de Medicamentos [EMA] han lanzado la alerta sobre un incremento del riesgo de eventos trombóticos recurrentes en pacientes con síndrome antifosfolípido, con rivaroxabán y otros anticoagulantes de acción directa.

El síndrome antifosfolípido es una enfermedad que se caracteriza por el alto riesgo de hacer trombosis venosa arterial [trombofilia adquirida autoinmune], abortos y trombocitopenia, y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos [anticoagulante lúpico o anticardiolipina]. El tratamiento del estado trombofílico es con anticoagulación. Actualmente, existen dos grupos farmacológicos para la anticoagulación, los antagonistas de la vitamina K [VKAs] como warfarina y los anticoagulantes de acción directa [DOACs] como apixabán, dabigatrán etexilate, edoxabán y rivaroxabán. Comparado los VKAs con los DOACs, los primeros tienen ciertas desventajas como ser de rango terapéutico estrecho, farmacocinética y farmacodinamia poco predecible por interacción farmacológica y mecanismo dependiente del metabolismo relacionado al citocromo p450, influencia del consumo de vitamina K en la dieta y necesidad de utilizar heparina al inicio; aunque los VKAs tienen la ventaja de tener un antídoto eficaz [vitamina K] ante un evento hemorrágico.

La alerta del EMA se basa en los resultados de un ensayo clínico randomizado multicéntrico de Pengo et al., quienes compararon rivaroxabán y warfarina en pacientes con síndrome antifosfolípido. Dicho estudio fue interrumpido prematuramente, porque se detectó un exceso de eventos trombóticos en el grupo rivaroxabán comparado con warfarina [19% vs. 3%]. Adicionalmente, un reciente metanálisis que incluyó 60 estudios, encontró evidencias de falta de eficacia de los DOACs en la prevención secundaria de trombosis en paciente con síndrome antifosfolípido.

En mayo de 2019, la Agencia de Medicamentos Europea [EMA] ha comunicado que los anticoagulantes orales de acción directa [rivaroxabán/apixabán/edoxabán/dabigatrán etexilate] no sean administrados a pacientes con historia de trombosis y síndrome antifosfolípido; especialmente, en aquellos triples positivos [anticoagulante lúpico, anticuerpo anticardiolipina y anticuerpos antibeta-2 glicoproteína I], se recomienda la anticoagulación con los VKAs.

Lecturas recomendadas:

- European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Direct-acting oral anticoagulants (DOACs): apixaban; dabigatran etexilate; edoxaban; rivaroxaban – Recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. 6 May 2019 | EMA/PRAC/219985/2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-april-2019-prac-meeting_en.pdf
- Pengo V et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018 Sep 27;132(13):1365-1371
- Sanchez-Redondo J, et al. Recurrent Thrombosis With Direct Oral Anticoagulants in Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Clin Ther*. 2019 Sep;41(9):1839-1862.



Imagen: medbooking.com

Tuberculosis asociada a pembrolizumab y nivolumab

Nivolumab y pembrolizumab son anticuerpos monoclonales que pertenecen al grupo denominado inhibidores de puntos de control inmunitario [o inhibidores de puntos de chequeo o IPC], cuyo mecanismo de acción es la inhibición de las vías de CTLA-4 [(Antígeno 4 asociado a linfocito citotóxico T) y PD-1/PD-L1. Los anticuerpos que inhiben PD-1 (Programmed Death) de la interacción con sus ligandos PDL1/2 son pembrolizumab y nivolumab. Estos fármacos están indicados en el tratamiento de melanoma maligno irreseccable, cáncer pulmonar a células no-pequeñas recurrentes y recaída o casos refractarios de linfoma de Hodgkin clásico.

En junio de 2019, la Agencia regulatoria de medicamentos del Japón (PMDA, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) ha emitido una señal sobre tuberculosis como reacción adversa asociada a Nivolumab y pembrolizumab, y ha recomendado incluirla en el inserto a dicha reacción adversa. Las bases para esta decisión están en el reporte de 10 casos en el sistema de farmacovigilancia japonés, incidencia de tuberculosis 4.3 veces más alto en pacientes japoneses [58.2 vs. 13.3 por 100 000], estudios en ratones deficientes en PD-1 con disminución de la sobrevivencia, comparado con ratones sin esta deficiencia. Adicionalmente, ya en el 2016 se había reportado casos con esta reacción adversa por Fujita et al.

Las hipótesis que podrían explicar estos hallazgos, es decir, un efecto paradójico de los fármacos IPC, que teóricamente deberían mejorar la reacción inmune celular frente al *Mycobacterium tuberculosis*, se pueden recurrir a antecedentes de modelos en ratones deficientes en PD-1, reportados por Lázár-Molnár et al., que mostraron una extrema sensibilidad al *M. tuberculosis* y murieron precozmente hasta 39 días después de la administración en aerosol con una masiva proliferación en los pulmones. Por otro lado, en estos mismos modelos animales, se ha reportado una susceptibilidad muy importante para desencadenar varias enfermedades autoinmunes como artritis lupu-like y glomerulonefritis, asociadas a la administración de estos fármacos.

Reungwetwattana T et al. han llamado la atención a esta reacción adversa, sugiriendo su investigación exhaustiva en países subdesarrollados donde la tuberculosis es un problema de salud pública.

Lecturas recomendadas:

- Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Japan. Summary of Investigation Results Anti-PD-1 antibody drugs June 4, 2019. Disponible en: <https://www.pmda.go.jp/files/000229845.pdf>
- Fujita K, et al. Anti-PD1 Antibody Treatment and the Development of Acute Pulmonary Tuberculosis. J Thorac Oncol. 2016 Dec;11(12):2238-2240
- Reungwetwattana T, et al. Anti-PD-1 Antibody Treatment and the Development of Acute Pulmonary Tuberculosis. J Thorac Oncol. 2016 Dec;11(12):2048-2050.
- Lázár-Molnár, Eszter, et al. "Programmed death-1 (PD-1)-deficient mice are extraordinarily sensitive to tuberculosis." Proceedings of the National Academy of Sciences 107.30 (2010): 13402-13407.

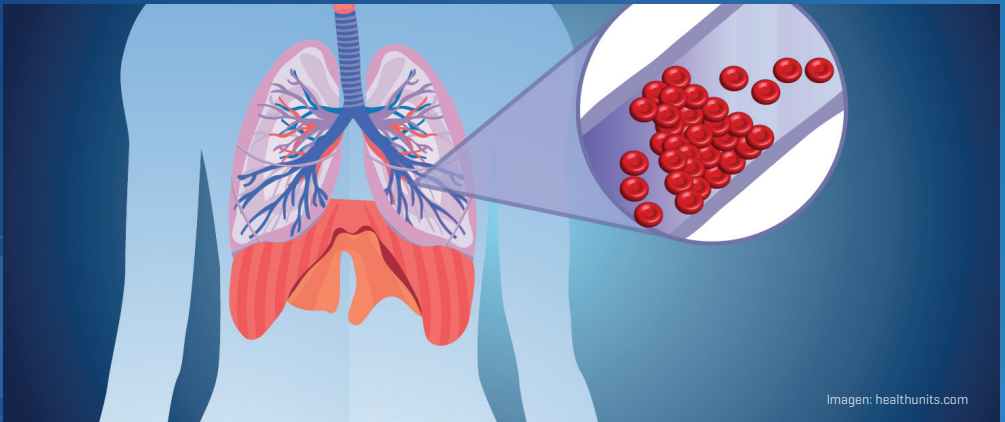


Imagen: healthunits.com

Tofacitinib y riesgo de tromboembolismo pulmonar

Tofacitinib [o tasocitinib] es un fármaco perteneciente a la clase de los inhibidores de la Janus [JAK] quinasa [inhibidores de JAK o jakinibs]. Su mecanismo de acción es a través de la inhibición de la vía de señalización JAK-STAT, de manera que se previene la activación del gene de transcripción; el resultado es la disminución de la producción de citoquinas y modulación de la respuesta inmune. A diferencia de la terapia biológica, la cual actúa directamente sobre dianas extracelulares (v. gr. citoquinas solubles, TNF), tofacitinib actúa a nivel intracelular, está indicado como fármaco de segunda línea para el tratamiento de artritis reumatoidea moderada a severa, en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a metotrexate; adicionalmente, se ha extendido su uso a artritis psoriásica con inadecuada respuesta o intolerancia a este medicamento u otros fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad y colitis ulcerativa severa con inadecuada respuesta o intolerancia a bloqueadores TNF.

En noviembre de 2019, la Agencia Europea de Medicamentos, a través de la PRAC [Pharmacovigilance Risk Assessment Committee], ha lanzado la alerta sobre el hallazgo de un incremento de riesgo dosis dependiente de tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa profunda, en pacientes que toman tofacitinib. Los fundamentos, para esta decisión, fueron los resultados del ensayo clínico de Wollenhaupt et al., publicado en abril de 2019, en el cual se triplicó el riesgo de tromboembolismo pulmonar en paciente que tomaban tofacitinib 5mg bid; el riesgo fue seis veces mayor en aquellos con 10mg bid. El estudio incluyó pacientes mayores de 50 años, los cuales tenían al menos un factor de riesgo cardiovascular; por otro lado, en el grupo con tofacitinib 10mg bid se disminuyó la dosis a 5 mg bid a causa de la señal de tromboembolismo pulmonar y mortalidad por todas las causas.

La PRAC ha recomendado evaluar exhaustivamente el riesgo de trombosis venosa profunda en paciente candidato a terapia con tofacitinib, independientemente de la dosis. Entre los factores de riesgo están falla cardíaca, cáncer, trastornos heredados trombofílicos, terapia anticonceptiva o de reemplazo hormonal, cirugía mayor e inmovilidad (v. gr. pacientes con fractura de cadera), diabetes mellitus, obesidad, tabaquismo e hipertensión.

En paciente con colitis ulcerativa con conocidos factores de riesgo de trombosis venosa profunda, no se recomienda dosis de 10mg bid, a menos que no haya posibilidad de otro tratamiento. La cantidad recomendada en artritis reumatoidea y artritis psoriásica es de 5mg bid.

Lecturas recomendadas:

- Drug Safety Update, MHRA, 17 May 2019 (www.gov.uk/mhra) [See WHO Pharmaceuticals Newsletter n.º 3, 2019: Increased risk of blood clots in lungs and death in Europe; n.º 2, 2019: Increased risk of blood clots in the lungs and death in USA]
- Wollenhaupt J, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther.* 2019 Apr 5;21(1):89.
- EMA. EMA confirms Xeljanz to be used with caution in patients at high risk of blood clots. 15/11/2019. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-confirms-xeljanz-be-used-caution-patients-high-risk-blood-clots>