



USMP

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE
MEDICINA HUMANA

Resolución Decanal

N° 0105-2017-FMH-USMP

Boletín institucional

Segurimed

Enero - Marzo de 2020

Volumen 5 | Número 1

Centro de Investigación de
Seguridad de Medicamentos



Síguenos en
idimedicinausmp

Editorial

El primer número de 2020 del boletín Segurimed contiene información relevante respecto al retiro del mercado de lorcarserina por riesgo de cáncer. Por otro lado, se presenta informe que advierte sobre el estreñimiento inducido por clozapina y, finalmente, acerca de los trastornos respiratorios asociados con gabapentina y pregabalina, en especial con el uso combinado con depresores del sistema nervioso central.



Dr. Frank Lizaraso Soto
Director del Instituto de Investigación



Imagen: alimiente.elconfidencial.com

Retiro del mercado de Lorcaserina en Estados Unidos por riesgo de cáncer.

La obesidad es una enfermedad crónica causada por sistemas neurohormonales disfuncionales que provocan un exceso de peso, adiposopatía y un mayor riesgo de muchas comorbilidades como enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, etc. Su prevalencia mundial ha aumentado en los últimos 40 años; está fuertemente asociada con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. El grado de obesidad se correlaciona directamente con el número de años de vida perdidos. Su tratamiento reduce el riesgo de comorbilidades y mortalidad general ^[1].

La lorcaserina es un medicamento de venta con receta médica aprobado por la FDA en 2012 para, con una dieta reducida en calorías y con un aumento de la actividad física, facilitar el adelgazamiento en adultos que son obesos, tienen sobrepeso o sufren problemas médicos relacionados con el peso.

Cuando fue aprobada por la FDA, en 2012, en ese entonces la autoridad solicitó al fabricante que realizara un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar el riesgo de problemas cardiovasculares. Este se realizó en 12 000 pacientes durante 5 años y mostró que más pacientes que tomaban lorcaserina ($n = 462$; 7.7 %) fueron diagnosticados con cáncer en comparación con aquellos que tomaban placebo ($n = 423$; 7.1 %). Se reportaron distintos tipos de cáncer, con mayor frecuencia en el grupo de lorcaserina, que incluyeron los pancreáticos, colorrectales y pulmonares.

En febrero de este año, la FDA ha solicitado que el fabricante retire voluntariamente este medicamento del mercado estadounidense. Además, exhorta a los profesionales de la salud que dejen de recetar y dispensar lorcaserina a los pacientes, ponerse en contacto con quienes actualmente la toman, informarles sobre el aumento de la aparición de cáncer, según el ensayo clínico, y pedirles que dejen de tomar el medicamento. Finalmente, se sugiere discutir con los pacientes sobre fármacos o estrategias alternativas para bajar de peso ^[2].

Al respecto, en 2018, Bohula et al. publicaron los resultados de un ensayo clínico en el cual asignaron al azar a 12 000 pacientes con sobrepeso u obesidad, con enfermedad cardiovascular aterosclerótica o múltiples factores de riesgo cardiovascular para recibir lorcaserina [10 mg dos veces al día] o placebo. Si bien el resultado [outcome] primario de seguridad fueron los eventos cardiovasculares [muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular], los autores concluyeron que en una población de pacientes con sobrepeso u obesidad de alto riesgo, la lorcaserina facilitó la pérdida de peso sostenida sin una tasa más alta de eventos cardiovasculares que con el placebo; sin embargo, es importante mencionar que hubo mayor cantidad de casos de cáncer en el grupo de lorcaserina que con el grupo placebo ^[3].

Lecturas recomendadas:

- [1] Tchang BG, Abel B, Zecca C, Saunders KH, Shukla AP. An up-to-date evaluation of lorcaserin hydrochloride for the treatment of obesity. Expert Opin Pharmacother. Enero de 2020; 21(1):21-8.
- [2] FDA requests the withdrawal of the weight-loss drug Belviq, Belviq XR [lorcaserin] from the market [Internet]. FDA. FDA; 2020. Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requests-withdrawal-weight-loss-drug-belviq-belviq-xr-lorcaserin-market>.
- [3] Bohula EA, Wiviott SD, McGuire DK, Inzucchi SE, Kuder J, Iim K, et al. Cardiovascular Safety of Lorcaserin in Overweight or Obese Patients. N Engl J Med. 20 de 2018;379(12):1107-17.

Estreñimiento inducido por clozapina.

La clozapina es un medicamento que se ha utilizado durante más de 40 años para tratar la esquizofrenia en pacientes cuyos síntomas no se controlan con el tratamiento estándar.



Imagen: www.savoir-vivre.pl

La FDA está poniendo mayor énfasis en la advertencia ya existente de que el estreñimiento causado por esta puede, con poca frecuencia, progresar a complicaciones intestinales graves que llevaría a la hospitalización o incluso a la muerte si no se diagnostica y trata rápidamente. El estreñimiento es un efecto secundario frecuente y conocido de la clozapina, pero se siguen reportando casos graves y fatales.

La clozapina afecta el funcionamiento de los intestinos en la mayoría de los pacientes, produce efectos que van desde el estreñimiento, que es una ocurrencia común, hasta problemas intestinales graves, pero poco comunes, que incluyen el bloqueo completo de los intestinos. Este riesgo es mayor que con los otros medicamentos para la esquizofrenia -aumenta aún más con dosis más altas- y cuando se prescribe conjuntamente con anticolinérgicos y otros medicamentos que causan estreñimiento, incluidos los opioides, pues pueden retrasar el movimiento en los intestinos. Entre los años 2006 a 2016, la FDA identificó 10 casos que describen el estreñimiento que progresó a problemas intestinales graves y que resultaron en hospitalización, cirugía o muerte. Estos incluyeron enterocolitis necrotizante, isquemia intestinal, necrosis intestinal y la distensión abdominal que conduce a la obstrucción.

En ese sentido, se requiere a los profesionales de la salud evaluar la función intestinal antes de comenzar a administrar clozapina y evitar su prescripción conjunta con otros medicamentos anticolinérgicos que pueden causar hipomotilidad gastrointestinal. Asimismo, informar a los pacientes sobre el riesgo significativo de estreñimiento y problemas intestinales que amenazan la vida y la necesidad de mantenerse hidratado para prevenirlo ^[1].

En 2018, Chougule et al. publicaron un estudio, respecto al estreñimiento, como un efecto adverso común, pero potencialmente mortal y que está poco estudiado. El objetivo fue estudiar la prevalencia y los factores asociados con el estreñimiento en aquellos que recibieron clozapina en comparación con los sujetos de control. Cincuenta pacientes en el grupo de 18 a 55 años que recibieron clozapina se compararon con 50 en el mismo grupo etario que tomaron medicamentos distintos. Entre los pacientes tratados con clozapina, 28 (56%) presentaron estreñimiento en comparación con 11 (22%) en los sujetos control ($P < 0.001$); la probabilidad de desarrollar estreñimiento fue de 4.5. El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier mostró que la mediana del tiempo hasta el inicio del estreñimiento en pacientes tratados con clozapina fue de 60 días y la dosis media fue de 300 mg/día. Los autores concluyeron que el estreñimiento, en más de la mitad de los pacientes que recibieron clozapina, fue prevalente, grave y que tardaron más tiempo en recuperarse.

Lecturas recomendadas:

- [1] FDA strengthens warning that untreated constipation caused by schizophrenia medicine clozapine (Clozaril) can lead to serious bowel problems [Internet]. FDA. FDA; 2020. Disponible en: www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-strengthens-warning-untreated-constipation-caused-schizophrenia-medicine-clozapine-clozaril-can
- [2] Chougule A, Praharaj SK, Bhat SM, Sharma PSVN. Prevalence and Factors Associated With Clozapine-Related Constipation: An Observational Study. J Clin Psychopharmacol. febrero de 2018;38(1):42-6.



Trastornos respiratorios asociados con gabapentina y pregabalina, en especial con el uso combinado con depresores del sistema nervioso central.



Imagen: www.i.siteapi.org

Los gabapentinoides [gabapentina y pregabalina] están indicados para el tratamiento de una variedad de afecciones, incluidas las convulsiones y el dolor neuropático. Otros usos aprobados incluyen fibromialgia y síndrome de piernas inquietas. La FDA advierte que pueden ocurrir serias dificultades respiratorias en pacientes que los usan y que tienen factores de riesgo de tipo respiratorio. Estos comprenden el uso de analgésicos opiáceos y otros medicamentos que deprimen el sistema nervioso central, y afecciones como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]. Los ancianos también corren un mayor riesgo. Los gabapentinoides a menudo se combinan con depresores del SNC –estos incluyen opiáceos, ansiolíticos, antidepresivos y antihistamínicos–, lo que aumenta el riesgo de depresión respiratoria.

La FDA revisó varias fuentes de datos, incluidos informes de casos presentados a la FDA o publicados en la literatura médica, investigaciones observacionales, ensayos clínicos y estudios en animales. Los reportes de farmacovigilancia presentados a la FDA y los datos de la literatura médica muestran que pueden ocurrir serias dificultades cuando los pacientes con factores de riesgo respiratorio preexistentes pueden tomar gabapentinoides. Entre los 49 reportes de casos presentados durante el período de 2012 a 2017, 12 personas murieron por depresión respiratoria con gabapentinoides, todos los cuales tenían al menos un factor de riesgo. También revisaron los resultados de ensayos clínicos y estudios observacionales que mostraron que usar pregabalina sola o con un analgésico opiáceo puede deprimir la función respiratoria.

En tal sentido, la autoridad regulatoria solicita que se agreguen nuevas advertencias sobre el riesgo de depresión respiratoria en relación a los gabapentinoides; y, a los fabricantes, que realicen ensayos clínicos para evaluar aún más su potencial de abuso y uso indebido de estos productos, particularmente en combinación con los opiáceos, ya que su uso conjunto puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria. Los profesionales de la salud deben comenzar a emplear gabapentinoides con la dosis más baja y monitorear a los pacientes para detectar síntomas de depresión respiratoria y sedación al recetar conjuntamente estos medicamentos con un opiáceo u otro depresor del SNC ⁽¹⁾.

En 2017, Gomes et al. publicaron un estudio que tuvo como objetivo investigar si la prescripción conjunta de opiáceos y gabapentina se asocia con un mayor riesgo de mortalidad accidental relacionada con los opiáceos. El diseño del estudio fue de casos [1256] y controles anidados [4619]. La exposición primaria fue el uso concomitante de gabapentina en los 120 días anteriores a la fecha índice. Encontraron que entre los pacientes que reciben opiáceos recetados, el tratamiento concomitante con gabapentina se asoció con un aumento sustancial en el riesgo de muerte relacionada con los opiáceos. Los médicos deben considerar cuidadosamente si continúan prescribiendo esta combinación de productos y, cuando su uso se considere necesario, deben monitorear de cerca a sus pacientes y ajustar la dosis de opiáceos ⁽²⁾.

Lecturas recomendadas:

- [1] FDA warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin (Neurontin, Gralise, Horizant) and pregabalin (Lyrica, Lyrica CR). FDA [Internet]. 30 de enero de 2020. Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-serious-breathing-problems-seizure-and-nerve-pain-medicines-gabapentin-neurontin>
- [2] Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, van den Brink W. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: A population-based nested case-control study. *PLoS Med.* octubre de 2017;14(10):e1002396.