



USMP

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE
MEDICINA HUMANA

Resolución Decanal

N° 0105-2017-FMH-USMP

Boletín institucional

Segurimed

Abril - junio de 2021
Volumen 6 | Número 2

Centro de Investigación de
Seguridad de Medicamentos



Síguenos en
idimedicinausmp

Editorial

La presente edición de nuestro boletín contiene tres comunicaciones muy significativas. La primera es la aprobación del aducanumab, por la FDA (The US Food and Drug Administration), como nuevo tratamiento de la enfermedad de Alzheimer; se comenta sobre los aspectos de seguridad de este fármaco, específicamente el ARIA (anomalías en las imágenes relacionadas con el amiloide) sintomático, importante para el seguimiento de los pacientes. Los dos temas restantes están relacionados con pregabalina, que en adelante sería considerado estupefaciente, para fines de control de abuso en Francia y la probable asociación con severidad de COVID-19 con el uso prolongado de inhibidores de bomba de protones.



Dr. Frank Lizaraso Soto
Director del Instituto de Investigación

Aducanumab y su asociación con ARIA sintomático.



Imagen: www.amenteesmaravillosa.com

El 6 de junio de 2021 la FDA aprobó el aducanumab [Aduhelm] para su indicación en enfermedad de Alzheimer; el costo del tratamiento es de \$56 000.¹ El fármaco es un anticuerpo monoclonal humano recombinante IgG1κ dirigido al β -amiloide ($A\beta$); su mecanismo de acción es que ingresa al cerebro, se une al $A\beta$ parenquimatoso y reduce el $A\beta$ soluble e insoluble de una manera dependiente de la dosis. Según la hipótesis de la cascada amiloide, la causa del padecimiento es la deposición extracelular de amiloide- β ($A\beta$) en forma de placas en el cerebro. El $A\beta$ oligomérico induce disfunción en la transmisión excitadora en las sinapsis neurales y también es vinculado a cambios significativos en la actividad de las redes neuronales, que se han relacionado con el deterioro cognitivo. Los inhibidores de la secretasa β y gamma y los agentes inmunoterapéuticos reducirían las concentraciones de $A\beta$ y clínicamente disminuirían el deterioro cognitivo asociado a esta enfermedad.²

El ARIA [amyloid-related imaging abnormalities] es una reacción adversa de clase de medicamentos que son anticuerpos antimonoclonales anti amiloide-b [anti-Ab], como el aducanumab, y se refiere a hallazgos en imágenes de resonancia magnética cerebral, que constan de edema vasogénico subyacente [ARIA-E] y la hemorragia intracerebral [ARIA-H].³ Actualmente, la frecuencia e importancia del ARIA está en investigación para verificar si es clínicamente relevante o es un signo de depuración de amiloide.

VandeVrede et al., recientemente, ha descrito el caso de un varón de 66 años, incluido en el ensayo clínico de Fase III ENGAGE [Early Alzheimer's Disease] con aducanumab, quien presentó un ARIA sintomático asociado al tratamiento con anticuerpo antimonoclonal.⁴ El paciente manifestó cefalea, encefalopatía, déficits neurológicos focales, hipertensión maligna y actividad epileptiforme que, finalmente, disminuyó después del tratamiento con metilprednisolona, nicardipina y levetiracetam. Los síntomas y ARIA-E se resolvieron en 6 meses, mientras que ARIA-H persistió. La reacción adversa más frecuente en los ensayos clínicos de Fase III EMERGE [Early Alzheimer's Disease] y ENGAGE fue ARIA-E.⁵ La incidencia está asociada con la dosis de aducanumab, así como de los otros monoclonales anti-Ab.⁶ Penninkilampi et al., en un estudio metaanalítico con 14 ensayos clínicos se encontró que el uso de inmunoterapia antiamiloide- β , en la enfermedad de Alzheimer, aumenta en cinco [5] veces la posibilidad de ARIA.⁷

La descripción del ARIA sintomático es una señal importante sobre la seguridad de los anticuerpos antimonoclonales antiamiloide-b [anti-Ab], como aducanumab, no solo para su detección durante la realización dentro de los ensayos clínicos de Fase III, sino también para estudios de Fase IV, es decir, cuando ya se utilicen en la práctica clínica diaria, donde probablemente sea necesario la toma de múltiples observaciones de RMN para el control y diagnóstico de los pacientes, los costos del seguimiento y atención de los pacientes se elevarán.

Referencias bibliográficas:

- [1] FDA. FDA's Decision to Approve New Treatment for Alzheimer's Disease. .[Internet]. [06/07/2021]. [Ingresado el 12/6/2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fdas-decision-approve-new-treatment-alzheimers-disease>.
- [2] Sevigny J, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 2016;537:50.
- [3] Gleason A, et al. Unblinded by the light: amyloid-related imaging abnormalities in Alzheimer's clinical trials. *Eur J Neurol*. 2021 Jan;28(1):e1. doi: 10.1111/ene.14484. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32808453.
- [4] VandeVrede L, et al. Symptomatic amyloid-related imaging abnormalities in an APOE ϵ 4/ ϵ 4 patient treated with aducanumab. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2020 Oct 9;12(1):e12101.
- [5] Van Dyck CH. Anti-Amyloid- β Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise. *Biol Psychiatry*. 2018 Feb 15;83(4):311-319. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.08.010. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28967385; PMCID: PMC5767539
- [6] Penninkilampi R, et al. Safety and Efficacy of Anti-Amyloid- β Immunotherapy in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2017 Mar;12(1):194-203. doi: 10.1007/s11481-016-9722-5. Epub 2016 Dec 26. PMID: 28025724.

Pregabalina será considerada estupefaciente para fines de control de abuso en Francia.



Imagen: www.artritispr.com

El 24 de mayo de 2021, la Agencia Nacional para la Seguridad de los Medicamentos y Productos Sanitarios de Francia cambió la condición de la pregabalina; en adelante, su uso deberá ser controlado como un estupefaciente [assimilee stupéfiant].¹ Pertenece al grupo de los gabapentinoides [que incluye gabapentina], cuya indicación, aprobada por la FDA, es para epilepsia y neuralgia posherpética, mientras que la pregabalina tiene indicaciones adicionales para el dolor neuropático y la fibromialgia.

Evoy et al., en enero de 2021, publicaron un metaanálisis sobre los gabapentinoides, donde incluyeron 55 estudios de EE. UU., Europa, Asia y Australia, y encontraron que su uso indebido/abuso y automedicación se han incrementado de manera significativa, que a menudo se emplean, concomitantemente, con otros estupefacientes, y que el trastorno por uso de opioides es el mayor factor de riesgo para su abuso. El hallazgo más preocupante fue el incremento de la utilización de atención hospitalaria y de la mortalidad; lo más importante es que es un fenómeno global y reciente.²

Según Fonseca et al., en un estudio publicado en abril de 2021, en relación al abuso de gabapentinoides, el de mayor poder adictivo sería la pregabalina, probablemente porque produciría mayor euforia que la gabapentina;³ las diferencias entre las dos sustancias podrían explicarse por las disímiles características farmacocinéticas de ambas moléculas; la primera tiene una absorción más rápida; además, la concentración plasmática máxima se alcanza más rápidamente con pregabalina [1 h en comparación con 4-5 h] y tiene una vida media más prolongada.³ Por otro lado, las reacciones son mayores, entre las cuales están coma, disnea, convulsiones y trastornos de la conducción.³

Tambon et al. considera que la adictovigilancia de los gabapentinoides, con énfasis en pregabalina, es una tarea ineludible de los países, por los resultados adversos del abuso, hospitalización por efectos neurológicos, psiquiátricos o cardíacos graves, solicitudes de apoyo adictológico y mortalidad. Es de destacar, que el gobierno Francés es el primero en el mundo en practicar la adictovigilancia de este fármaco.

Referencias bibliográficas:

- [1] ANSM. Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de prégabaline [Lyrica et ses génériques]. [Internet]. [citado 21 may 2021] Disponible en: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/nouvelles-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-des-specialites-a-base-de-pregabaline-lyrica-et-ses-generiques>
- [2] Evoy KE, et al. Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin: A Systematic Review Update. *Drugs*. 2021 Jan;81(1):125-156. doi: 10.1007/s40265-020-01432-7. PMID: 33215352
- [3] Fonseca F, et al. Non-medical Use of Prescription Gabapentinoids [Gabapentin and Pregabalin] in Five European Countries. *Front Psychiatry*. 2021 Apr 28;12:676224. doi: 10.3389/fpsy.2021.676224. PMID: 33995154; PMCID: PMC8113698
- [4] Tambon M, ; French Addictovigilance Network [FAN], et al. Gabapentinoid Abuse in France: Evidence on Health Consequences and New Points of Vigilance. *Front Psychiatry*. 2021 Feb 3;12:639780. doi: 10.3389/fpsy.2021.639780. PMID: 33613345; PMCID: PMC7886797.

Inhibidores de la bomba de protones y severidad de COVID-19.



Imagen: www.commalaga.com

Los inhibidores de la bomba de protones [IBP] se prescriben comúnmente para el tratamiento de trastornos relacionados con el ácido gastrointestinal [ERGE y úlcera péptica]. Sus efectos adversos se han documentado, durante la última década, en pacientes con neumonía asociados al ventilador e incluso con la mortalidad ^[1,2].

Al respecto, recientemente, se publicó un estudio de cohorte nacional coreano que tuvo el objetivo de medir las posibles asociaciones del uso actual de IBP con las tasas de infección por COVID-19 entre los pacientes que se sometieron a la prueba del SARS-CoV-2. Se incluyeron 132 316 pacientes mayores de 18 años. Los criterios de valoración fueron positividad para el SARS-CoV-2 [primario] y resultados clínicos graves de COVID-19 [secundario: ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos, administración de ventilación invasiva o muerte]. En toda la cohorte, hubo 111 911 no usuarios, 14 163 usuarios actuales y 6 242 anteriores de IBP. Entre los pacientes con COVID-19 confirmado, su uso actual confirió un riesgo 79% mayor de resultados clínicos grave y a partir de los 30 días anteriores se asoció con un 90% más, mientras que la relación con el uso anterior de IBP fue insignificante. Los autores concluyeron que los pacientes que toman IBP tienen un mayor riesgo de sufrir resultados clínicos graves. Los médicos tratantes deben evaluar el riesgo-beneficio en el manejo de pacientes con estas condiciones gástricas en el contexto de pandemia ^[3].

Posteriormente, se ha publicado una revisión sistemática y metaanálisis que tuvo como objetivo abordar el interés actual de si la administración de IBP podría aumentar la susceptibilidad y el riesgo de un resultado desfavorable en COVID-19. En la búsqueda bibliográfica, el hallazgo principal fue deficiente que comprendía mortalidad y gravedad; el secundario fue la susceptibilidad, basado en la cohorte que comparó participantes positivos y negativos. Hubo un total de 290 455 pacientes de 12 estudios. El uso de IBP se asoció con mayor severidad del COVID-19. En conclusión, mostró una posible asociación entre el uso de IBP y un resultado deficiente; en teoría, el riesgo de un resultado desfavorable en los pacientes con COVID-19 que reciben IBP podría deberse a una lesión renal; por ello, se ha asociado con el riesgo de mortalidad por enfermedad renal crónica ⁽⁴⁾.

Referencias bibliográficas:

- [1] Xie Y, et al. Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: cohort study. *BMJ*. 29 de mayo de 2019;365:l1580.
- [2] Ma C, et al. Interpreting Reported Risks Associated With Use of Proton Pump Inhibitors: Residual Confounding in a 10-Year Analysis of National Ambulatory Data. *Gastroenterology*. febrero de 2020;158(3):780-782.e3.
- [3] Lee SW, et al. Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching. *Gut*. enero de 2021;70(1):76-84.
- [4] Pranata R, et al. Proton pump inhibitor on susceptibility to COVID-19 and its severity: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Rep*. 2021 Apr 11:1-8. doi: 10.1007/s43440-021-00263-x. Epub ahead of print.