



USMP

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE
MEDICINA HUMANA

Resolución Decanal
N° 0105-2017-FMH-USMP

Boletín institucional

Segurimed

Octubre - diciembre de 2021
Volumen 6 | número 4

Centro de Investigación de
Seguridad de Medicamentos



Síguenos en
[idimedicinausmp](#)

Editorial

En la presente edición de nuestro boletín, se analizan los aspectos de seguridad del erenumab, un anticuerpo monoclonal recientemente aprobado, para su uso en prevención de migraña. Además, se describen las reacciones adversas en mucosa oral de los bifosfonatos y las interacciones farmacológicas con rivaroxabán, un anticoagulante oral directo.



Dr. Frank Lizaraso Soto
Director del Instituto de Investigación

Seguridad de erenumab en migraña.



Imagen: www.reclaimingthemission.com

La migraña es un trastorno neurológico común que afecta, en el mundo, al 12% de la población adulta, aproximadamente; los pacientes requieren tratamiento farmacológico para prevenirla y detenerla ^[1]. Para aquellos con incapacidad para tolerar las terapias preventivas convencionales y para los que alcanzan un control inadecuado, recientemente, se ha introducido el uso de anticuerpos monoclonales.

La European Headache Federation y la American Headache Society recomiendan iniciar el tratamiento con una nueva terapia dirigida al péptido relacionado con el gen de la calcitonina [CGRP] o su receptor; este es un péptido liberado de las fibras nerviosas perivasculares meníngeas y trigémino que desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de la migraña, contribuye a la dilatación de los lechos vasculares, la inflamación neurogénica y la sensibilización periférica de las aferentes nociceptivas, modula así las señales de dolor en el tronco del encéfalo ^[2].

Un ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, concluyó que erenumab, administrado por vía subcutánea, en una dosis mensual de 70 o 140 mg, redujo significativamente la frecuencia de este trastorno, sus efectos en las actividades diarias y el uso de medicación específica para la migraña aguda durante un período de 6 meses ^[3].

Actualmente, erenumab es uno de los anticuerpos monoclonales aprobados que antagoniza los efectos del CGRP sobre su receptor, con una relación beneficio/riesgo favorable; sin embargo, se ha observado una alta variabilidad en las estimaciones de la incidencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) inducidas por el fármaco, lo que sugiere la presencia de factores no identificados para la aparición de estas entre los pacientes tratados. Se han realizado estudios metaanalíticos previos sobre su seguridad, pero ninguno apuntó a identificar estos factores más allá de la mencionada heterogeneidad ^[4].

Respecto a la seguridad del medicamento, se ha publicado recientemente un metaanálisis que tuvo como objetivo evaluar la incidencia de RAM en ensayos clínicos en los que se administró como tratamiento preventivo. Además, se utilizaron métodos metarregresivos para identificar los factores asociados con la heterogeneidad. Las RAM más frecuentemente reportadas fueron dolor de espalda, influenza, nasofaringitis e infección del tracto respiratorio superior [ITRS]. La mayor parte de la heterogeneidad observada se atribuye a la duración del tratamiento para el dolor de espalda ($p = 0,045$), influenza ($p < 0,001$) e ITRS ($p < 0,001$), y, significativamente, al índice de masa corporal [IMC] para la nasofaringitis ($p < 0,001$). Los autores concluyeron que hubo una heterogeneidad significativa en las estimaciones de incidencia de dolor de espalda, influenza, nasofaringitis e ITRS. El IMC y la duración del tratamiento fueron los factores de riesgo que la explicaron ^[5].

Es así como se evidencia la importancia de reportar los eventos adversos a las autoridades regulatorias para, de esa manera, tener un mejor conocimiento del perfil de seguridad de los fármacos en la fase postcomercialización, en especial de aquellos recientemente puestos en el mercado.

Referencias bibliográficas:

- [1]. Burch RC et al. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neuro Clin*. noviembre de 2019;37(4):631-49.
- [2]. Edvinsson L et al. CGRP as the target of new migraine therapies- successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. junio de 2018;14(6):338-50.
- [3]. Goadsby PJ et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med*. 30 de noviembre de 2017;377(22):2123-32.
- [4]. Zhu C et al. Erenumab safety and efficacy in migraine: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine [Baltimore]*. diciembre de 2019;98(52):e18483.
- [5]. Pellesi L et al. A systematic review, meta-analysis and meta-regression evaluating the adverse reactions to erenumab in the preventive treatment of migraine. *Expert Opin Drug Saf*. abril de 2021;20(4):467-74.

Reacciones adversas en mucosa oral de los bifosfonatos



Imagen: es.dralexjimenez.com

Los bifosfonatos [BP] son fármacos análogos sintéticos del pirofosfato, son inhibidores de la calcificación y la resorción ósea, y están indicados en el tratamiento de trastornos esqueléticos caracterizados por un aumento de la resorción ósea, incluida la enfermedad ósea de Paget, metástasis óseas, mieloma múltiple, osteoporosis y varios trastornos hereditarios de la infancia ^[1]. El grupo de los bifosfonatos está conformado por alendronate, etidronato, minodronato, ibandronato, ácido zoledrónico y risedronato.

Psimma et al., del centro de investigación en Odontología en Holanda, han publicado recientemente un estudio sistemático que tuvo el objetivo de revisar las reacciones adversas de los bifosfonatos orales en la mucosa oral de adultos con enfermedades de reabsorción ósea [no relacionado con los huesos mandibulares], publicadas desde 1999 hasta el 2020 ^[2]. Se revisaron 26 artículos con un total de 55 pacientes. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron ulceraciones, también descritas con los términos estomatitis y mucositis, eritema multiforme menor y reacción liquenoide oral, ampollas en y alrededor de la boca, hinchazón, vesículas en la boca y petequias. La localización más habitual fue la lengua y el labio inferior, seguida del paladar y la mucosa bucal. En la mayoría de los casos, el tratamiento incluyó la retirada del bifosfonato oral, seguido por la administración de una forma alternativa de este. Los regímenes complementarios incluyeron la aplicación local de corticosteroides, uso de bencidamina en aerosol bucal.

Los errores cometidos por los pacientes fueron que la tableta se succionó, masticó o se dejó disolver en la mucosa oral antes de tragarla. En más de la mitad de los casos, la causa de la reacción adversa fue el uso incorrecto del fármaco, que se atribuyó a discapacidad física o mental; mientras que en otros, se relacionó con dificultad para tragar comprimidos, distracción, hábito, error en la administración de la cuidadora o instrucción errónea dada por el médico.

Los autores de la revisión sistemática, recuerdan a los médicos prescriptores dar indicaciones precisas a los pacientes cuando van a tomar bifosfonatos por vía oral una vez a la semana; recomiendan que la tableta se ingiera en ayunas y seguida de un vaso con agua, mínimo con más 8 onzas [240 ml]; después, el paciente debe permanecer en posición erguida o ponerse de pie hasta que pasen -al menos- 30 minutos y haya consumido sus primeros alimentos. Al prescribirlo, el médico debe asegurarse de que el paciente tenga la capacidad cognitiva para comprender el método de administración recomendado, la capacidad física para mantener una posición sentada y una función de deglución suficiente. Es importante recordar que al igual que con otros agentes antirresortivos, los bisfosfonatos están asociados a osteonecrosis de los maxilares relacionada con la medicación [MRONJ], donde promueven la necrosis avascular del tejido óseo, se caracteriza por la aparición de hueso expuesto o como una cavidad de extracción dental que no cicatriza y su incidencia, aparentemente, aumenta cuando la terapia dura más de 3 años.

Referencias bibliográficas:

- [1]. Cremers S, et al. Pharmacology of bisphosphonates. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(6):1052-1062. doi:10.1111/bcp.13867
- [2]. Psimma C, et al. Oral bisphosphonates: Adverse effects on the oral mucosa not related to the jaw bones. A scoping review. *Gerodontology.* 2021 Nov 2. doi: 10.1111/ger.12590. Epub ahead of print. PMID: 34725854.

Reacciones adversas por interacciones farmacológicas con rivaroxabán.

Rivaroxabán es el anticoagulante oral directo (ACOD), cuyo mecanismo de acción es la inhibición del factor Xa altamente selectivo; este interrumpe las vías, intrínseca y

extrínseca, de la cascada de la coagulación de la sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como de trombos. Actualmente, forma parte de inhibidores directos del factor Xa conjuntamente con apixaban, edoxabán y betrixabán, indicados para prevenir y/ o tratar la tromboembolia venosa (TEV) así como la aparición de accidente cerebrovascular isquémico y embolia en personas con fibrilación auricular no valvular (FANV) [1].



Imagen: www.konsultasyon.net

Investigadores de la Universidad de Ginebra, Suiza, recientemente han publicado una revisión sistemática sobre las interacciones fármaco-fármaco (DDI) y reacciones adversas del rivaroxabán, basados en el análisis de publicaciones sobre el tema y reportes espontáneos en la base de datos de la OMS sobre RAM [VigiBase]. El estudio ha evidenciado una variación significativa en su farmacocinética y en los informes de casos se destacó un mayor riesgo de hemorragia o eventos tromboembólicos debido a la DDI. El triplete (DDI y RAM) reportado con mayor frecuencia fue rivaroxabán-acido acetilsalicílico (ASA)-hemorragia digestiva alta (HDA), seguido de rivaroxabán-ASA-HDA, rivaroxabán-clopidogrel-HDA y GI antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

El principal hallazgo del estudio es que el fármaco (y potencialmente la inhibidores directos del factor Xa, por su efecto de clase), posee un potencial DDI, en particular con los inhibidores de CYP3A / P-gp e inductores de CYP3A / P-gp; por otro lado, se hace un llamado a reportar dichas RAM con el fin de conocer mejor las DDI para una evaluación adecuada del riesgo versus beneficio.

Referencias bibliográficas:

- [1]. Vazquez S et al. Direct oral anticoagulants (DOACs). Vasc Med. 2015 Dec;20(6):575-7. doi: 10.1177/1358863X15600256. Epub 2015 Aug 18. PMID: 26285587.
- [2]. Fernandez S et al. Drug-Drug Interactions Leading to Adverse Drug Reactions with Rivaroxaban: A Systematic Review of the Literature and Analysis of VigiBase. J Pers Med. 2021 Mar 30;11(4):250. doi: 10.3390/jpm11040250. PMID: 33808367; PMCID: PMC8066515