



USMP
UNIVERSIDAD DE
SAN MARTÍN DE PORRES
Centro de Investigación de Seguridad de Medicamentos

Instituto de Investigación
Facultad de
Medicina Humana

Resolución Decanal
N° 0105-2017-FMH-USMP

Boletín institucional

Segurimed

Julio - setiembre del 2022
Volumen 7 | número 3



Síguenos en
idimedicinausmp

Editorial

En la presente edición del año 2022 del boletín Segurimed, se detallan evidencias sobre el uso seguro de la metformina en diabetes gestacional; además, se comenta sobre dos señales recientemente descritas: la hipoglicemia asociada a terapia con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa y la asociación de venetoclax a una reacción adversa conocida como síndrome de lisis tumoral.

Comité de redacción.



Uso seguro de metformina en diabetes gestacional



Imagen: espanol.medscape.com

En enero de 2022, Brand et al. de la University of Oulu en Finlandia publicaron los resultados del estudio de cohorte más grande, realizado hasta el momento [10 129 niños con exposición materna a metformina y/o insulina], sobre la seguridad del uso de metformina en diabetes gestacional ^[1]. En el estudio, encontraron que el medicamento no se asoció con un mayor riesgo a largo plazo de obesidad, hipoglucemia, hiperglucemia, diabetes o trastornos en el desarrollo motor-social en comparación con la insulina; por consiguiente, su uso en diabetes gestacional es seguro ^[1].

En diabetes gestacional, el fármaco de elección siempre ha sido insulina, porque a diferencia de metformina, no atraviesa la barrera placentaria. El hecho de que esta atraviese la placenta y que, potencialmente, pueda tener concentraciones plasmáticas comparables en la madre y el niño al nacer, ha sido motivo de diversos estudios con el objetivo de verificar sus efectos sobre el feto. Los resultados han evidenciado, paradójicamente, que este medicamento puede estar asociado con un menor riesgo, mayor peso e hipoglucemia neonatal, en comparación con la terapia con insulina. Por otro lado, lo que ha quedado claro es que no se ha observado asociación para el riesgo de anomalías congénitas mayores ^[1].

La diabetes mellitus gestacional aumenta el riesgo de un resultado adverso durante el embarazo y el parto, así como los de un desarrollo –posterior– de diabetes tipo 2, en las madres, y de secuelas metabólicas a largo plazo, en la descendencia. Al respecto, en marzo de 2022, Paavilainen et al. publicaron un estudio que comparó la antropometría, metabolismo de los lípidos y la glucosa en los hijos de 9 años de madres tratadas con metformina o insulina ^[2]; los investigadores encontraron que el tratamiento con el primer fármaco, se asocia con un crecimiento de la descendencia y un metabolismo de la glucosa similares, pero con un perfil de lípidos más favorable a la edad de 9 años, en comparación con el tratamiento con el segundo.

Como resultado de este y otros estudios previos, el organismo regulador británico [Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; MHRA] actualizará la información sobre metformina, con el objetivo de permitir su uso durante el embarazo y la fase periconcepcional, ya sea como complemento o alternativa a la insulina, si es clínicamente necesario ^[3].

Referencias bibliográficas:

- [1]. Brand et al. Metformin in pregnancy and risk of adverse long-term outcomes: a register-based cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022 Jan; 10(1):e002363. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002363. PMID: 34987051; PMCID: PMC8734020.
- [2]. Paavilainen et al. Metformin versus insulin therapy for gestational diabetes: Effects on offspring anthropometrics and metabolism at the age of 9 years: A follow-up study of two open-label, randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Mar;24(3):402-410. doi: 10.1111/dom.14589. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34738701; PMCID: PMC9299154.
- [3]. Drug Safety Update, MHRA, 15 March 2022. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/metformin-in-pregnancy-study-shows-no-safety-concerns>. Ingresado el 5 octubre 2022.

Venetoclax asociado a síndrome de lisis tumoral (TLS).

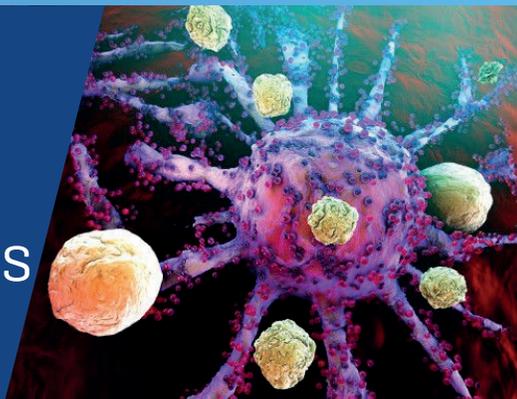


Imagen: www.docred.com

Durante el 21.º Congreso Mundial de ISOP [International Society of Pharmacovigilance] realizado del 20 al 23 de septiembre de 2022 en Verona, Italia, Giorgio et al. presentaron un estudio sobre venetoclax y su asociación con síndrome de lisis tumoral (TLS), basado en minería de datos, de la base del sistema de notificación de eventos adversos (FAERS) de la FDA.

Venetoclax es un fármaco mimético de BH3 [B-cell lymphoma 2, Bcl-2, Homology 3] que antagoniza selectivamente BCL-2 [linfoma de células B 2] e induce la apoptosis de las células de leucemia linfocítica crónica (CLL); se usa en el tratamiento de esta y, también, de leucemia mieloide aguda (LMA).^[1] Es de administración oral y ha demostrado ventajas clínicas significativas por su eficacia en la reducción de la masa tumoral; sin embargo, en algunos, esta reducción rápida del tumor puede conducir a un riesgo relacionado con el tratamiento de una afección aguda conocida como síndrome de lisis tumoral (SLT), causada por la liberación abrupta de componentes celulares en el torrente sanguíneo; los hallazgos característicos de este incluyen hiperuricemia, hiperfosfatemia, hiperpotasemia, hipocalcemia y uremia, todos los cuales pueden provocar arritmia cardíaca, convulsiones, insuficiencia renal y muerte súbita. Recientemente, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Italiana de Medicamentos (AIFA) han emitido una advertencia sobre el riesgo de TLS en pacientes tratados con venetoclax^[3].

El estudio incluyó los datos del FAERS de la FDA de 2016 al 2020, donde se identificaron un total de 11'800, 647 reportes; 15.933 [0,13%] de estos mencionaron venetoclax. Hubo 2.978 [0,02 %] notificaciones de SLT, de las cuales 353 [11,8 %] se atribuyeron al tratamiento con el medicamento en mención. La mayoría de estos reportes se refirieron a pacientes de 65 a 85 años [41 %] y hombres [61,18 %] en comparación con otros medicamentos ^[1].

Se ha recomendado la prevención de SLT mediante la evaluación previa de múltiples factores que pueden incrementar el riesgo de la reacción adversa, entre las cuales están la función renal reducida, la carga tumoral y el tipo de malignidad. La esplenomegalia también puede aumentar el riesgo de TLS en pacientes con LLC/LMA. Por lo tanto, es necesario evaluar el riesgo de todos los pacientes y proporcionar la profilaxis adecuada para TLS, incluida la hidratación y la administración previa de antihiperuricémicos. Asimismo, monitorizar los niveles sanguíneos de creatinina, ácido úrico, calcio y fósforo; y tratar las alteraciones con prontitud. Utilizar las medidas más intensivas [hidratación intravenosa, monitoreo frecuente, hospitalización] a medida que aumenta el riesgo general.

Referencias bibliográficas:

- [1]. Giorgio et al. Venetoclax and Tumor Lysis Syndrome [TLS]: Data Mining of the FDA Adverse Event Reporting System [FAERS] Database. Drug Saf. 2022 Sept;45[10]: 1111 - 1327.
- [2]. Williams et al. Tumor Lysis Syndrome. Arch Pathol Lab Med. 2019 Mar;143[3]:386-393. doi: 10.5858/arpa.2017-0278-RS. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30499695.
- [3]. Italian Medicines Agency [Internet]. Important AIFA alert note about Tumor Lysis Syndrome [TLS] caused by Venetoclax [cited 2022 May 11]. Available from: <https://www.aifa.gov.it/-/notainformativa-importante-su-venclxyto-venetoclax-compresserivestite-con-film>.
- [4]. Venclexta hcp [Internet]. Venetoclax and Tumor Lysis Syndrome [TLS] [citado 2022 Sept]. Disponible en: <https://www.venclextahcp.com/cll/dosing/risk-assessment.html>

Hipoglicemia asociada a terapia con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa.



Imagen: www.rheumatology.org

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral [TNF]- α , actualmente comercializados, incluyen infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab; estos medicamentos se desarrollaron originalmente para el tratamiento de la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoide, pero después fueron autorizados para tratar la espondilitis anquilosante, la psoriasis y la colitis ulcerosa ^[1].

Las reacciones adversas a medicamentos más frecuentes de los inhibidores del TNF- α son agudas a la infusión, trastornos sanguíneos, infecciones y trastornos autoinmunitarios, dermatológicos, cardíacos y neurológicos ^[2]. Por el contrario, la hipoglucemia se ha constituido más bien como un efecto secundario poco conocido con el uso de inhibidores de TNF- α en ensayos clínicos y en la literatura, porque en general al 2022 solo se habían descrito algunos reportes de casos y series de casos de hipoglucemia relacionada con inhibidores de TNF- α . Este es un efecto secundario importante y podría ignorarse fácilmente por dos razones principales: primero, porque la diabetes mellitus es común en pacientes con enfermedades inflamatorias y reumáticas, y el riesgo de hipoglucemia con estos productos es difícil de percibir debido al efecto hipoglucemiante de los medicamentos para esta enfermedad y, en segundo lugar, los eventos de hipoglucemia en pacientes no diabéticos tratados con inhibidores de TNF- α tienden a ser de grado bajo a medio, lo que indica que se pueden ignorar más reportes de hipoglucemia asintomática. Sin embargo, es importante señalar que esta, como reacción adversa medicamentosa, puede afectar negativamente a los sistemas nervioso central y cardiovascular, lo que lleva a afecciones que incluyen disfunción cognitiva y arritmia, y muerte súbita ^[3].

Zhou et al. Publicaron, en junio de 2022, un estudio basado en reportes de reacciones adversas de la FAERS (US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System), el objetivo fue detectar y caracterizar señales de seguridad relevantes de la asociación entre hipoglucemia y el uso de inhibidores del TNF- α . La metodología utilizada fue el análisis de desproporcionalidad, con el objetivo de detectar un aumento de reportes de hipoglucemia asociada con TNF- α en comparación con todos los demás informes con la misma indicación durante el mismo lapso ^[3]; los investigadores encontraron desproporción significativa, cuando estos fármacos se indicaban en psoriasis. Por otro lado, cuando se hizo el análisis específico por tipo de TNF-alfa, encontraron que la asociación de hipoglicemia fue mayor con adalimumab, especialmente cuando se indicaba en espondilitis anquilosante, psoriasis y artritis reumatoide, e infliximab en psoriasis.

Los autores explican que el probable mecanismo de la asociación mencionada es que las citocinas proinflamatorias pueden aumentar la resistencia y reducir la sensibilidad a la insulina en pacientes con enfermedades inflamatorias y reumáticas, lo que puede provocar hipoglucemia cuando se recetan inhibidores del factor de necrosis tumoral [TNF]- α .

Referencias bibliográficas:

- [1]. Aggarwal et al. (2012). Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood*, 119(3), 651–665.
- [2]. Shivaji, et al. (2019). Review article: managing the adverse events caused by anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 49(6), 664–680.
- [3]. Zhou et al. (2022). Anti-tumor Necrosis Factor-Alpha Therapy and Hypoglycemia: A Real-World Pharmacovigilance Analysis. *Drug safety*, 45(9), 951–959.