

Índice

1. Prevención de la migraña: Nuevos medicamentos biológicos
2. Fibrosis retroperitoneal por medicamentos ¿Infranotificación en España?
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos



2013-2023
Diez años de notificaram.es



Información de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano

Suscripción gratuita en:
<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>
o en
<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>

Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo, Amparo Gil López-Oliva,
Carmen Ibáñez Ruiz

Prevención de la migraña: Nuevos medicamentos biológicos

1

La migraña es el motivo de consulta más frecuente en Neurología, con una prevalencia en estudios poblacionales del 5-8% en varones y del 15-20% en mujeres. En España hay más de cuatro millones de pacientes migrañosos, más de tres millones son mujeres en edad fértil. Cuatro de cada cinco pacientes con migraña sufre algún grado de discapacidad relacionada con esta cefalea, con gran repercusión sobre su calidad de vida¹.

Según la clasificación de la International Headache Society (IHS) de 2018, se distinguen tres subtipos principales: la migraña sin aura, la migraña con aura y la migraña crónica (antes dentro de las complicaciones de la migraña). Tanto la migraña sin aura como con aura pueden cursar de forma episódica (≤ 14 días/mes de cefalea) o crónica (≥ 15 días/mes de cefalea en los últimos 3 meses)¹.

El tratamiento preventivo de la migraña está indicado en pacientes con ≥ 3 crisis de migraña/mes, pacientes con < 1 crisis/semana pero que dura varios días, intensas y con pobre respuesta o intolerancia a medicación sintomática, pacientes que precisan medicación sintomática ≥ 2 días a la semana por el riesgo de evolución a migraña crónica, pacientes con auras prolongadas, o auras con hemiparesia, afasia o clínica de tronco (coma, diplopía), pues el aura no responde a tratamiento sintomático, y pacientes con crisis epilépticas en el seno de una crisis de migraña. Su objetivo fundamental es reducir la frecuencia de las crisis, el número de días con cefalea y hacer que éstas sean más leves y, por tanto, más fáciles de manejar¹.

A los diversos medicamentos utilizados en el tratamiento

preventivo de la migraña, como betabloqueantes (propranolol, metoprolol), neuromoduladores (topiramato, ácido valproico), antagonistas del calcio (flunarizina), antidepresivos (amitriptilina, venlafaxina) o antihipertensivos (candesartán y lisinopril), desde 2018 se ha añadido un nuevo grupo terapéutico, los anticuerpos monoclonales que inhiben el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)^{1,2}.

El CGRP es un neuropéptido que se ha relacionado con la fisiopatología de la migraña, sus niveles aumentan durante las crisis y se normalizan al mejorar la cefalea. Durante las crisis, las terminaciones nerviosas del trigémino liberan CGRP y se produce una vasodilatación de los vasos cerebrales y meníngeos. El CGRP también es un potente vasodilatador arterial sistémico².

Hasta el momento hay cuatro inhibidores de CGRP autorizados, tres de ellos se administran por vía subcutánea una vez al mes: erenumab (▼Aimovig®), fremanezumab (▼Ajovy®), que también tiene una pauta de administración trimestral) y galcanezumab (▼Emgality®) y el último incorporado que se administra por vía IV cada 12 semanas: eptinezumab (▼Vypti®)^{1,2,3}.

El erenumab bloquea el receptor del CGRP, mientras que fremanezumab, galcanezumab y eptinezumab se unen directamente al CGRP e impiden su actividad biológica^{2,3}. Aunque están autorizados para la profilaxis de la migraña en adultos con ≥ 4 días de migraña/mes, en nuestro país se financian para pacientes con ≥ 8 días de migraña/mes (migraña episódica de alta frecuencia o migraña crónica)

tras el fracaso de ≥ 3 tratamientos preventivos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos 3 meses, siendo uno de ellos toxina botulínica en el caso de migraña crónica^{2,3,4}.

Las reacciones adversas más frecuentes en administración subcutánea fueron las reacciones en la zona de inyección (dolor, eritema y prurito) y el estreñimiento, que puede ser grave, y con eptinezumab las reacciones en el lugar de perfusión, erupción cutánea y prurito. En el tratamiento con galcanezumab se observó vértigo y, con erenumab, espasmos musculares. Con la dosis más alta de fremanezumab se produjeron reacciones adversas oculares, que no fueron relevantes con las pautas autorizadas. Con respecto a la inmunogenicidad, la frecuencia de aparición de anticuerpos en los ensayos clínicos de corta duración fue del 2,6% para erenumab; del 0,4% para fremanezumab; y del 4,8% para galcanezumab². Con eptinezumab la presencia de anticuerpos anti-fármaco y de anticuerpos neutralizantes parece ser transitoria⁴. El desarrollo de anticuerpos no afectó a su eficacia ni a su seguridad, aunque los datos son escasos para extraer conclusiones^{2,4}.

No se dispone de datos de toxicidad a largo plazo, ni en personas mayores de 65 años. Preocupan especialmente los efectos adversos cardiovasculares (enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y arterial periférica), pues una inhibición crónica de la vasodilatación puede favorecer la hipertensión arterial (HTA) y la isquemia. Además, los pacientes con antecedentes cardiovasculares agudos recientes y los que tenían enfermedad cardiovascular grave, cerebrovascular o periférica fueron excluidos de los estudios. Por otra parte, los pacientes con migraña tienen un riesgo aumentado de acontecimientos adversos cardiovasculares². El bloqueo de CGRP teóricamente también podría suponer un riesgo en sujetos con enfermedades gastrointestinales (úlceras, síndrome del intestino irritable) y problemas cutáneos (eritema, inflamación, cicatrización de heridas, etc)⁴.

Tabla 1. Notificaciones espontáneas en FEDRA con los tres inhibidores de CGRP

	ERENUMAB	FREMANEZUMAB	GALCANEZUMAB
Nº casos	145	59	173
Graves n (%)	47 (31%)	21 (35%)	39 (23%)
Origen SEFV n (%)	68 (47%)	26 (44%)	72 (41%)
Edad media (rango)	48 (18-90)	47 (18-72)	46 (20-74)
Edad desconocida	35 (24%)	5 (8%)	36 (20%)
Mujeres (%)	116 (80%)	49 (83%)	143 (83%)
Sexo desconocido	6 (4%)	1 (2%)	7 (4%)

Los planes de gestión de riesgos (PGR) incluyen los efectos cardiovasculares como riesgos potenciales de los cuatro antagonistas del CGRP, las reacciones de hipersensibilidad grave con galcanezumab y fremanezumab, y la hipertensión en el embarazo y preeclampsia con galcanezumab y eptinezumab. En todos se hace constar la falta de información de uso en mujeres embarazadas y de seguridad a largo plazo^{2,4}.

NOTIFICACIONES EN FEDRA

Hasta el 08/05/2023 se han cargado en la base nacional del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) 375 notificaciones espontáneas en las que figura como sospechoso alguno de estos medicamentos: 145 con erenumab, 59 con fremanezumab, 173 con galcanezumab y ninguna con eptinezumab. En una notificación figuran como sospechosos los 3 medicamentos, en otra 2 de ellos. Además, se han incluido en la base 85 notificaciones procedentes de estudios.

En este artículo se revisan las notificaciones espontáneas recibidas con los tres inhibidores de CGRP con los que se han recibido casos: erenumab (E), fremanezumab (F) y galcanezumab (G). Se han recibido casos en todas las comunidades autónomas, menos de la mitad enviados directamente a los centros de farmacovigilancia por los profesionales sanitarios o ciudadanos, la mayor parte llegan a través de los laboratorios titulares de autorización de comercialización. Proceden de profesionales sanitarios el 65% de las notificaciones (243), de

ciudadanos el 18% (68) y otro 17% (64) son casos que han sido notificados tanto por un profesional sanitario como por un ciudadano. El 28% de los casos se consideraron graves. La mayor parte de los pacientes son adultos, no se ha recibido ningún caso en niños y solo 12 en mayores de 65 años. La distribución por edad y sexo es muy similar con los tres medicamentos, la mitad se encuentra entre los 40 y los 55 años y son mujeres 4 de cada 5 casos, aunque la edad no consta en el 20% de los casos. En la Tabla 1 figuran los datos desagregados por medicamento.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son las cutáneas (sobre todo urticaria y prurito), los trastornos generales (principalmente trastornos asténicos) y problemas en la zona de administración (especialmente eritema, prurito y dolor en la zona de inyección) y los trastornos del sistema nervioso (destacando 4 accidentes cerebrovasculares y 1 accidente isquémico transitorio).

En la Tabla 2 figuran los casos notificados con cada uno de los medicamentos por órgano afectado y el % que suponen de los casos notificados con el medicamento, y en la última columna el % que ese órgano supone en el total de casos de FEDRA. Hay que tener en cuenta que en un mismo caso puede notificarse más de una reacción adversa de órganos diferentes y que una misma reacción adversa puede figurar en más de un órgano.

Entre lo que se notifica con mayor frecuencia que en el conjunto de la base, se encuentran los trastornos vasculares en los que cabe destacar, además de los accidentes



Tabla 2. Distribución de las notificaciones espontáneas en FEDRA con los tres inhibidores de CGRP por órgano/tipo de trastorno

ORGANO/TRASTORNOS	ERENUMAB	FREMANEZUMAB	GALCANEZUMAB	% en la BASE
Piel y tejido subcutáneo	43	33	68	
	29,7%	55,9%	39,3%	22,8%
Generales y en lugar de administración	45	20	60	
	31,0%	33,9%	34,7%	40,1%
Sistema nervioso	39	14	51	
	26,9%	23,7%	29,5%	27,3%
L. traumáticas, intoxicaciones y complicaciones proced. terapéuticos	12	16	43	
	8,3%	27,1%	24,9%	20,0%
Vasculares	35	13	37	
	24,1%	22,0%	21,4%	15,3%
Gastrointestinales	40	9	36	
	27,6%	15,3%	20,8%	20,5%
Sistema inmunológico	22	11	25	
	15,2%	18,6%	14,5%	11,3%
Cardíacos	15	6	20	
	10,3%	10,2%	11,6%	12,3%
Oído y laberinto	4	2	19	
	2,8%	3,4%	11,0%	1,2%
Musculoesqueléticos y tejido conjuntivo	14	4	18	
	9,7%	6,8%	10,4%	15,7%
Psiquiátricos	11	11	11	
	7,6%	18,6%	6,4%	7,8%
Exploraciones complementarias	5	2	10	
	3,4%	3,4%	5,8%	3,8%
Respiratorios, torácicos y mediastínicos	10	6	8	
	6,9%	10,2%	4,6%	10,4%
Aparato reproductor y mama	5	1	7	
	3,4%	1,7%	4,0%	4,6%
Sangre y sistema linfático	2	1	5	
	1,4%	1,7%	2,9%	7,1%
Metabolismo y nutrición	8	2	5	
	5,5%	3,4%	2,9%	5,7%
Infecciones e infestaciones	6	3	4	
	4,1%	5,1%	2,3%	6,1%
Endocrinos	4	0	3	
	2,8%	0,0%	1,7%	3,4%
Renales y urinarios	7	1	3	
	4,8%	1,7%	1,7%	3,0%
Embarazo, puerperio y enf. perinatales	1	1	2	
	0,7%	1,7%	1,2%	0,9%
Oculares	6	2	1	
	4,1%	3,4%	0,6%	3,6%
Hepatobiliares	0	0	1	
	0,0%	0,0%	0,6%	2,3%
Problemas relativos a productos	0	1	0	
	0,0%	1,7%	0,0%	1,4%

cerebrovasculares ya comentados, 9 trastornos vasculares hipertensivos (6 E, 2 F, 1 G), 7 casos de fenómeno de Raynaud (2 E, 1 F, 4 G) y 4 casos de isquemia miocárdica (1 E, 3 G). También los trastornos gastrointestinales, sobre todo a expensas del estreñimiento (34 casos) y de las náuseas y vómitos (21 casos) y los del sistema inmunológico, principalmente enfermedades alérgicas (51 casos), casi la mitad urticarias.

También se encuentran sobrerrepresentados los trastornos del oído y laberinto (17 vértigos, 15 de ellos y 1 enfermedad de Menière con G) y los trastornos psiquiátricos, con 6 síntomas amnésicos (2 E, 2 F, 2 G), 5 trastornos depresivos (2 E, 3 G) y 3 comportamientos suicidas o autolesivos, (2 ideaciones suicidas G y 1 intento de suicidio F).

Las reacciones locales, los trastornos gastrointestinales, las reacciones de hipersensibilidad y el vértigo son reacciones adversas conocidas con estos medicamentos. Los trastornos cardiovasculares en pacientes con antecedentes relevantes (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, angina inestable e hipertensión mal controlada) o con alto riesgo de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares se recogen como riesgo potencial importante en los PGR. Está en seguimiento por la EMA (European Medicines Agency) una señal sobre la posible relación causal entre estos anticuerpos monoclonales y la aparición o empeoramiento del fenómeno de Raynaud a través de los Informes Periódicos de

Seguridad^{2,5}. Los trastornos psiquiátricos no están recogidos ni en las fichas técnicas ni en los planes de gestión de riesgo de estos medicamentos.

Los antagonistas del CGRP constituyen una nueva clase terapéutica en el tratamiento preventivo de la migraña, por lo que su efectividad y seguridad a largo plazo todavía no están bien establecidas. Aunque erenumab, fremanezumab y galcanezumab son medicamentos de Diagnóstico Hospitalario de prescripción por especialistas en neurología/migraña y eptinezumab es de Uso Hospitalario, tanto los médicos de atención primaria como el resto de especialistas tienen un papel fundamental en la detección de las posibles reacciones adversas a estos medicamentos.

Por tanto, animamos a todos los profesionales sanitarios a notificar al Centro de Farmacovigilancia, a través de www.notificaram.es, cualquier problema que sospechen relacionado con los antagonistas del CGRP, independientemente de su gravedad y de que sean o no conocidos, al estar sujetos a seguimiento adicional.

Bibliografía

1. Santos S y Pozo P, ed. Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones Diagnóstico-Terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020. Ediciones SEN/Luzán 5 Health Consulting, 2020.
2. Nuevos medicamentos biológicos en la profilaxis de la migraña. Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya. 2022; 20(2):1-5.
3. Fichas técnicas de medicamentos. Disponibles en <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
4. AEMPS. Informes de Posicionamiento Terapéutico. Disponibles en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/informes-de-posicionamiento-terapeutico/>
5. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) PRAC recommendations on signals Adopted at the 2-5 May 2022 PRAC meeting. EMA/PRAC/242991/2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-2-5-may-2022-prac-meeting_en.pdf