

# BOLETIN

DE LA  
TARJETA  
AMARILLA

Número treinta. Mayo de 2011. Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León

## SUMARIO

### 1 Editorial

1.1. Menos es más.

### 2 Artículos

2.1. Medicamentos biológicos y reacciones adversas extrañas.  
2.2. Bifosfonatos y fracturas ¿Protección o riesgo?

### 3 Comentarios Breves

3.1. Vacunas frente a la gripe pandémica.  
3.2. X Jornadas de Farmacovigilancia de Valladolid.

### 4 XI Jornadas de Farmacovigilancia

## EDITORIAL

### Menos es más

La mayor esperanza de vida y la abundancia de medicamentos han contribuido a un aumento paralelo del número de personas tratadas con varios fármacos. Es cierto que hay una correlación entre el aumento de la edad y el número de enfermedades. Pero esto no significa que todas las personas mayores tengan alguna enfermedad ni que todos los problemas de salud deban ser tratados con medicamentos.

Los fármacos que de manera individual han demostrado ser útiles para una enfermedad pueden no serlo cuando se asocian con otros. A la posibilidad de la falta de eficacia habría que añadir la

posibilidad de aparición de reacciones adversas e interacciones. Estas aumentarían con el número de fármacos. La lógica de la polimedicación alcanzaría su paroxismo cuando cada especialista impusiera su tratamiento con respeto escrupuloso al resto de tratamientos del paciente.

La figura del anciano polimedicado suscita preocupación. Han sido numerosas las iniciativas dedicadas a su estudio. Se han publicado los resultados de un estudio, en *Archives of Internal Medicine* (Garfinkel y Mangin. Arch Intern Med 2010; 170: 1648), donde mediante un algoritmo simple se valora a pacientes polimeditados y se intenta retirar aquella medicación que se considera innecesaria o incluso perjudicial; el resultado es que en la mayor parte de las ocasiones los pacientes mejoraban. Por lo que parece, menos puede ser más.

## Medicamentos biológicos y reacciones adversas extrañas

Mientras que los medicamentos tradicionales, obtenidos mediante síntesis química, suelen ser estables, la regla de las moléculas de origen biológico es su inestabilidad, complejidad y su heterogeneidad. Así por ejemplo, las moléculas sintetizadas por las células pueden variar su grado de glicosilación; pueden introducirse modificaciones no previstas en el proceso de extracción y purificación desde las células o desde el propio medio de cultivo y, finalmente, también en el proceso de formulación y almacenamiento. Existe, por tanto, la posibilidad de que se produzcan impurezas durante cualquiera de los pasos de la fabricación de estos nuevos medicamentos; de tal modo que, en la práctica, la inmunogenicidad es el problema de seguridad más importante de estos productos.

Aunque en la mayor parte de los casos las respuestas alérgicas que aparecen no presentan mayores problemas, en otros casos estas respuestas revisten una enorme gravedad y se asocian a una elevada letalidad. En general, pueden producirse dos tipos de respuesta de inmunidad, la primera, debida a la producción de an-

ticuerpos por los linfocitos T, tendría lugar de manera rápida y neutralizaría los efectos de la medicación; la segunda respuesta, de instauración más lenta, estaría mediada por linfocitos B, y en este caso se producirían anticuerpos frente a proteínas endógenas debido al efecto inmunomodulador de estos medicamentos biológicos.

En la tabla se presentan algunas reacciones inmunológicas de características muy diversas, a veces sorprendentes y extrañas que han aparecido con estas sustancias. Entre estas últimas se encuentra la leucoencefalopatía multifocal progresiva -una enfermedad devastadora que incapacita y mata a los pacientes- que provocó en su día la retirada del efalizumab (Rapitva®), un anticuerpo monoclonal para el tratamiento de la psoriasis.

En resumen, los medicamentos biológicos se suelen utilizar para procesos graves y se asocian a un número elevado de problemas; estos problemas suelen revestir un carácter distinto a los habituales. Cabría añadir que la caducidad de las patentes de estos productos ha dado lugar a la aparición de los llamados biosimilares que no guardan un paralelismo con los genéricos y que exigen la comprobación de su eficacia y su seguridad.

### Reacciones asociadas al uso de medicamentos biológicos que han motivado intervenciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ([www.aemps.es](http://www.aemps.es))

producto	indicaciones	reacción	medidas adoptadas
vacuna frente al VPH, Gardasil®	prevención de lesiones genitales relacionadas con el VPH	convulsiones	recordar que la aparición de síncope puede acompañarse de convulsiones
natalizumab, Tysabri®	esclerosis múltiple remitente-recidivante muy activa en determinados pacientes	leucoencefalopatía multifocal progresiva	recordar las medidas de precaución al respecto
epoetinas	anemia en la insuficiencia renal crónica	incremento de la morbilidad cardiovascular y mortalidad global	fijar los niveles de hemoglobina entre 10 y 12 g/dl
insulina inhalada, Exubera®	diabetes	cáncer de pulmón	retirada del mercado
hormona de crecimiento	déficit de la hormona	uso indebido	paso a uso hospitalario
epoetina alfa, Eprex® / Epopen®	anemia en la insuficiencia renal crónica	aplasia pura de células rojas	contraindicar la vía subcutánea
palivizumab, Synagis®	prevención de enfermedades respiratorias graves	anafilaxia	recordar las medidas de precaución al respecto
infliximab, Remicade®	Enfermedad de Crohn y artritis reumatoide	aumento del riesgo de infecciones, especialmente tuberculosis	realización de pruebas para identificar tuberculosis

## Bifosfonatos y fracturas ¿Protección o riesgo?

El pasado mes de abril la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una nota informativa en la que se advertía del riesgo de fracturas atípicas de fémur tras el uso prolongado con bifosfonatos. Desde el año 2005 se han conocido casos, y se han publicado estudios, de pacientes que desarrollaban este tipo de fracturas. La supresión del recambio óseo que provocan los bifosfonatos parece ser el mecanismo por el cual se incrementaría la fragilidad del hueso, aún cuando la densidad ósea aumente. En un número anterior del Boletín de la Tarjeta Amarilla, de junio de 2009, ya se comentaba esta asociación. Algunos estudios publicados han mostrado un aumento del riesgo de fracturas atípicas tras el consumo de bifosfonatos; aunque este riesgo parece ser pequeño, no debe despreciarse dado el gran número de pacientes que son tratados con estos medicamentos y la gravedad que conllevan estas fracturas.

Los ensayos clínicos iniciales con estos fármacos mostraban una reducción en el número de fracturas osteoporóticas, principalmente de fracturas vertebrales y en prevención secundaria. Sin embargo, estos ensayos clínicos no duraban más de 4 años, lo que plantea dudas acerca de la eficacia y la seguridad de los bifosfonatos a largo plazo, sobre todo sabiendo que estas moléculas tienen una vida media de años y pueden permanecer en el hueso durante un tiempo aún indefinido. Los bifosfonatos son utilizados por millones de personas, sobre todo mujeres. En ocasiones, sería el caso de las mujeres, sólo por haber alcanzado la menopausia y sin tener en cuenta otros factores de riesgo considerados necesarios para indicar este tratamiento. Un porcentaje alto de pacientes podría comenzar, de esta manera, el tratamiento con bifosfonatos a edades relativamente tempranas y, puesto que el grado de osteoporosis aumentaría con la edad, se deberá mantener el tratamiento de por vida; esto podría suponer exposiciones a estos fármacos de más de 15 años. Si el riesgo de fracturas aumenta con la edad, como parece ocurrir, podría darse la paradoja de que en los pacientes mayores -cuando más necesario sería el tratamiento- el tratamiento prolongado con bifosfonatos no sólo no será efectivo sino que, además, al riesgo basal de fracturas osteoporóticas se añadiría el riesgo de sufrir fracturas atípicas.

## *Datos del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H).*

El SEFV-H ha recibido, hasta mayo de 2011, 26 notificaciones espontáneas de fracturas relacionadas con bifosfonatos. En todos los casos los pacientes eran mujeres. Las edades de las pacientes oscilaron entre los 55 y los 86 años, siendo la mediana de 73 años. En 17 casos la indicación fue osteoporosis, uno de ellos por tratamiento con corticoides; en dos casos la indicación fue osteopenia; en 1 caso fue menopausia prematura y en 6 casos no se conocía la indicación. El bifosfonato implicado fue el alendronato en 20 casos, en 4 de ellos la paciente había tomado además otro bifosfonato y en 1 había tomado además teriparatida; la duración de los tratamientos variaba desde los 2 hasta los 15 años (mediana, 9). Veinte de los casos notificados presentan características de fracturas atípicas; 6 de los cuales sustentados en datos radiográficos. De los 6 casos restantes, en 3 de ellos la información recogida parece indicar que se trata de fracturas osteoporóticas. De los 26 casos de fracturas, 4 presentaron retraso en la consolidación de la fractura, problema que también se ha asociado con los bifosfonatos. Algunos de los pacientes presentaban otros factores que podían haber contribuido a la aparición de las fracturas (diabetes, artritis reumatoide y medicación concomitante como corticoides, inhibidores de la bomba de protones, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y heparinas). Teniendo en cuenta la infranotificación a los sistemas de farmacovigilancia, cabe esperar que el número de fracturas atípicas tras la utilización de bifosfonatos sea mayor.

La idea de que los bifosfonatos puedan aumentar el riesgo de fracturas resulta desconcertante y exige revisar las indicaciones y la forma en la que estos medicamentos se prescriben. Otras reacciones adversas graves han ido conociéndose desde su comercialización. Las fracturas atípicas son, no obstante, una reacción de baja incidencia por lo que es fundamental su notificación a los sistemas de farmacovigilancia ya que su detección por medio de estudios específicos resulta difícil.

## COMENTARIOS BREVES

### Vacunas antigripales

Los posibles riesgos asociados con las vacunas frente a la gripe pandémica A/H1N1 han causado preocupación

desde su puesta en el mercado durante la pandemia del año 2009. Con el fin de conocer algo más sobre la seguridad de estas vacunas se ha llevado a cabo en Castilla y León un estudio observacional de seguimiento de pacientes vacunados. Los resultados de este estudio se

han comparado, además, con los casos de sospechas de reacciones adversas espontáneos notificados al Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León. La conclusión del trabajo publicado es que las reacciones adversas observadas para las vacunas de la gripe pandémica A/2009/H1N1 se encuentran dentro del perfil de seguridad esperable y se trata de acontecimientos ya conocidos para otras vacunas antigripales. Mientras que la notificación espontánea detecta reacciones de baja incidencia, un estudio de seguimiento *ad hoc* contribuye a caracterizar con detalle las reacciones más frecuentes. Los dos se complementan y son necesarios.

Carvajal A, García Ortega P, Sáinz M, Velasco V, Salado I, Martín Arias LH, Eiros JM, Pérez Rubio A, Castrodeza J. Adverse events associated with pandemic influenza vaccines: comparison of the results of a follow-up study with those coming from spontaneous reporting. *Vaccine*. 2011 Jan 10;29(3):519-22.

## X Jornadas de Farmacovigilancia de Valladolid

El pasado septiembre se celebraron las Jornadas de Farmacovigilancia en el Museo de la Ciencia de Valladolid. Asistieron más de 300 personas y se presentaron 136 comunicaciones. La nueva normativa y la proyección social de la farmacovigilancia –en particular, la notificación por parte de los pacientes– fueron dos de los grandes motivos de las Jornadas. Estas X Jornadas de Farmacovigilancia fueron consideradas de interés sanitario por la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León y contaron con la colaboración y el apoyo de la Junta de Castilla y León, la Universidad de Valladolid, el Instituto de Farmacoepidemiología, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y el Ministerio de Sanidad y Política social.

Se puede encontrar información sobre estas comunicaciones y sobre algunas de las ponencias en [www.aemps.es/actividad/actCongresos/docs/2010/Jornadas\\_FV/LIBO\\_X\\_JORNADAS\\_FARMACOVIGILANCIA.pdf](http://www.aemps.es/actividad/actCongresos/docs/2010/Jornadas_FV/LIBO_X_JORNADAS_FARMACOVIGILANCIA.pdf)

## XI JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA

El SEFV-H va a celebrar en Bilbao los días 29 y 30 de septiembre de 2011 las XI Jornadas de Farmacovigilancia, organizadas por la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco. Las Jornadas están dirigidas a todos los profesionales sanitarios interesados por la farmacovigilancia y por el problema de las reacciones adversas a los medicamentos. Os animamos a participar, como asistentes o con la presentación de comunicaciones sobre temas relacionados con la farmacovigilancia o la farmacoepidemiología.

**Notas Informativas de la AEMPS: disponibles en [www.aemps.es](http://www.aemps.es)**

Se ruega a todos aquéllos que deseen recibir la versión electrónica de este Boletín, envíen una petición en este sentido: [farmacovigilancia@ife.uva.es](mailto:farmacovigilancia@ife.uva.es)



**Junta de  
Castilla y León**  
Consejería de Sanidad



CENTRO REGIONAL DE  
FARMACOVIGILANCIA  
DE CASTILLA Y LEÓN  
Facultad de Medicina  
VALLADOLID



agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

Sistema Español de Farmacovigilancia Humana

### BOLETÍN

Consejo de redacción: Alfonso Carvajal García-Pando, María Sáinz Gil, Luis H. Martín Arias y Pilar García Ortega  
Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León. Instituto de Farmacoepidemiología. Avda. Ramón y Cajal, s/n. 47005 Valladolid  
Tfno: 983 26 30 21 – Fax: 983 25 49 24 – e-mail: [farmacovigilancia@ife.uva.es](mailto:farmacovigilancia@ife.uva.es); [ife@ife.uva.es](mailto:ife@ife.uva.es). [www.ife.uva.es](http://www.ife.uva.es)



Impreso en Papel 100% Reciclado y Ecológico  
GRYFICVS GERMINVL, S. Coop. Ltda.