

# BOLETIN

DE LA  
TARJETA  
AMARILLA

Número treinta y cinco. Junio 2015. Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León

## SUMARIO

### 1 Editorial

Prescripción. Antes y después

### 2 Artículos

2.1. Osteonecrosis de los maxilares asociada a denosumab

2.2. Seguridad de la nueva terapia farmacológica frente a la hepatitis C

### 3 Alertas de Seguridad de Medicamentos

## EDITORIAL

### Prescripción. Antes y después

Los estudios históricos en que se compara lo que ocurre en un momento dado con lo que ocurrió con anterioridad, no son fiables. Se entiende que las circunstancias en que se producen los hechos, es decir, se generan los resultados, no son las mismas. Por lo que respecta a la Medicina, el pronóstico de las enfermedades cambia con el tiempo; de promedio, cada tres años aumenta 1 la supervivencia de la población. Las razones de este aumento en la supervivencia serían múltiples. No obstante, solemos contrastar el presente con el pasado para tratar de conocer los avances conseguidos. A este respecto, y por lo que nos compete, cabría preguntarse por las mejoras habidas en la prescripción de medicamentos, ¿hemos avanzado en este campo? ¿Se prescribe mejor que antes?

Para contestar a esta pregunta necesitaríamos datos y referentes; se nos antoja en cualquier caso una tarea hercúlea e incierta. Es indudable que contamos con más fármacos y con más información, pero también que su utilización al parecer, y por el contrario, no es la más apropiada. Además, su uso no es inocuo ni gratis. La carga de enfermedad que suponen las reacciones adversas es enorme. Como enorme es el interés que, en paralelo, suscita este problema. Veamos la evolución de las publicaciones sobre este particular: para los años 90 se recuperan en *PubMed* alrededor de 2000 publicaciones anuales sobre reacciones adversas a medicamentos; a partir del año 2000, esta cifra aumenta y en el año 2014 llega casi a las 5000 publicaciones. En resumen, sólo unos pocos medicamentos de los muchos que se comercializan representan un progreso verdadero; para estos pocos, se necesitaría además un uso apropiado. El uso apropiado no garantiza la inocuidad.

## Osteonecrosis de los maxilares asociada a denosumab

En el año 2010 la EMA aprobó el uso de denosumab para el tratamiento de la osteoporosis, el mieloma múltiple y las metástasis óseas. Se trata de un anticuerpo monoclonal humano (IgG2), que se une al ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANKL), e impide la activación de este receptor en la superficie de los osteoclastos; el resultado es la disminución de la resorción ósea. Este mecanismo lo comparte con los bifosfonatos. Las reacciones, especialmente las más graves como la

osteonecrosis de los maxilares, aparecen además con la misma frecuencia.

*Notificaciones en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) –FEDRA–*

En la base de datos FEDRA, y hasta 13 de abril del 2015, se han recogido 37 casos de osteonecrosis de los maxilares asociados al uso de denosumab de un total de 324 notificaciones para este fármaco, lo que representa el 11,4 % de los casos notificados para denosumab. La tabla 1 muestra las 10 reacciones adversas más notificadas, obsérvese que la osteonecrosis de los maxilares figura en primer lugar (3,6%), seguido por la hipocalcemia.

**Tabla 1. Frecuencia de notificación de las reacciones adversas recogidas en FEDRA para las que denosumab fue considerado fármaco sospechoso<sup>1</sup>**

Reacción adversa	Nº de notificaciones en las que aparece	%
osteonecrosis mandibular	37	3,6
hipocalcemia	26	2,5
dolor en una extremidad	24	2,3
artralgia	17	1,6
infección del tracto urinario	17	1,6
parestesia	16	1,5
celulitis	15	1,4
mialgia	15	1,4
fatiga	15	1,4
eritema	13	1,3
otras <sup>2</sup>	843	81,2
<b>total</b>	<b>1038</b>	<b>100,0</b>

(1) Datos procedentes de un total de 324 notificaciones. Una notificación puede contener varias reacciones adversas.

(2) Otras, se incluyen las reacciones adversas que aparecen en menos de 13 notificaciones.

Se han publicado recientemente dos meta-análisis sobre la osteonecrosis de los maxilares asociada al consumo de denosumab, ambos llegan a conclusiones similares.<sup>1,2</sup> En pacientes con cáncer (número de ensayos, 7; número de pacientes, 8963) la incidencia total de esta reacción adversa es de 1,7%; además, el uso de denosumab se asoció con un incremento del riesgo de osteonecrosis de maxilares mayor aún que el de los bifosfonatos (RR 1,61, 95 % CI: 1,05–2,48)<sup>1</sup>. Los factores de riesgo encontrados en ambos estudios fueron: extracción dental, pobre higiene dental, aparatos dentales removibles y quimioterapia. El

manejo de esta reacción adversa, aparte de suspender el fármaco, consistiría en la eliminación de los factores de riesgo, evaluación bianual, terapia antibiótica para el tratamiento de la infección conjuntamente con debridación y resección ósea. El Comité Europeo de Farmacovigilancia (PRAC), en relación con la prevención de la osteonecrosis de mandíbula asociada a denosumab y bifosfonatos, recomienda a los pacientes informar sobre los problemas dentales a sus médicos y enfermeras antes de iniciar el tratamiento, mantener una buena higiene dental durante el tratamiento, informar a su dentista del tratamiento con

estos fármacos y ponerse en contacto con el médico y dentista si se producen problemas bucales o dentales durante el tratamiento.<sup>3</sup>

En la actualidad, las intervenciones para la prevención de la fractura de cadera en las personas mayores, están dirigidas a la prevención de las caídas más que al tratamiento farmacológico de la osteoporosis exclusivamente<sup>4</sup>, las nuevas guías así lo recogen<sup>5</sup>. Según un estudio metaanalítico publicado en el 2012, la adición al tratamiento de medidas no farmacológicas (ejercicios como Tai chi, programas multifactoriales como tratamiento de problemas visuales como las cataratas, retirada de medicamentos asociados a caídas, uso de protectores de cadera, nutrición con alimentos ricos en calcio, etcétera) y vitamina D (en las personas que tienen bajos niveles de esta vitamina) son más efectivas que las intervenciones farmacológicas exclusivamente (bifosfonatos, ranelato de estroncio,

calcitonina, raloxifeno y péptidos de hormona paratiroidea); la ventaja de las intervenciones no farmacológicas es que, adicionalmente, disminuyen la frecuencia de caídas que se saldan con fracturas de cadera.<sup>6</sup>

En conclusión, los aspectos de seguridad más relevantes del denosumab, especialmente en lo referente a osteonecrosis de los maxilares, no parecen ser diferentes de los ya conocidos con bifosfonatos. La selección de uno u otro antiresortivo dependerá básicamente del análisis específico de coste-efectividad comparada entre estos dos grupos farmacológicos en terapia adyuvante del cáncer. Por otro lado, de acuerdo a las nuevas guías de práctica clínica, y por motivos de seguridad con los fármacos antiresortivos, deberían primarse las intervenciones no farmacológicas en la prevención de las fracturas de cadera, especialmente en las personas mayores.

## Referencias

1. Qi WX, Tang LN, He AN, et al. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol*. 2014 Apr;19(2):403-10.
2. Boquete-Castro A, Gómez-Moreno G, Calvo-Guirado JL et al. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clin Oral Implants Res*. 2015 Feb 2.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Medicamentos que contienen bifosfonatos y osteonecrosis de mandíbula. Boletín Marzo de 2015.
4. Järvinen TL, Sievänen H, Khan KM, et al. Shifting the focus in fracture prevention from osteoporosis to falls. *BMJ*. 2008 Jan 19; 336(7636):124-6.
5. Centre for Clinical Practice at NICE.UK. "Falls: Assessment and Prevention of Falls in Older People." (2013).
6. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, Lamb SE. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;9:CD007146.

## Seguridad de la nueva terapia farmacológica frente a la hepatitis C

Se estima que la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) afecta a 130-150 millones de personas en todo el mundo, con una incidencia de 3-4 millones de casos nuevos al año. La terapia farmacológica de la hepatitis C hasta el año 2011, se basaba en un régimen combinado de interferon y ribavirina (PEG + RIV) con un perfil amplio de efectos adversos que van desde síndrome pseudogripal (fiebre, cansancio, mialgias...), náuseas, vómitos, anemia y trombopenia hasta alteraciones psiquiátricas como la depresión, sin pasar por alto el perfil teratogénico de la ribavirina. Este perfil de reacciones adversas motiva el abandono del tratamiento en no pocas ocasiones.

En el año 2011, se comercializa la primera generación de inhibidores de la proteasa del VHC, telaprevir y boceprevir. Ambos fármacos se usan en adición al régimen de PEG + RIV. Si bien las tasas de respuesta al tratamiento llegan a alcanzar un 70 % en algunas poblaciones, la incidencia de reacciones adversas, incluidas las graves, obligan a muchos pacientes a suspender el tratamiento. La adición de boceprevir supone un aumento de la respuesta de entre un 20-30%, pero presenta efectos adversos graves siendo la anemia y la disgeusia los más frecuentes. Por otro lado, la adición de telaprevir a la doble terapia permite acortar el tiempo de tratamiento de 48 a 24 semanas en el 60% de los pacientes, pero a cambio presenta una toxicidad importante, con tasas de efectos adversos graves del 6,9% (frente al 2,9% en los pacientes

tratados con placebo). De entre sus efectos adversos, cabe destacar el riesgo de erupciones exantemáticas graves –incluidos casos de Síndrome de Stevens Johnson–, anemia y hemorroides y prurito anal.

Tras la primera generación de inhibidores de la proteasa del VHC, en 2014 se han comercializado nuevos agentes que mejoraban las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas: simeprevir, daclatasvir y sofosbuvir. De los datos obtenidos en los ensayos clínicos, se observa que los nuevos fármacos, además de una mayor eficacia, aportan un perfil de seguridad diferente a lo disponible hasta el momento. El tratamiento con simeprevir puede realizarse bien combinado con PEG + RIV o, combinado con sofosbuvir con o sin RIV. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron exantema y prurito, elevación de bilirrubina en sangre, reacciones de fotosensibilidad y disnea. Daclatasvir puede utilizarse en un régimen combinado con sofosbuvir con o sin RIV, o combinado con PEG + RIV. Los efectos adversos notificados con más frecuencia fueron cansancio, cefalea y náuseas para la combinación con sofosbuvir. El perfil de seguridad de la combinación con PEG + RIV fue similar al observado para la doble terapia clásica. El tratamiento con sofosbuvir ha sido aprobado para utilizarse conjuntamente con RIV, o en algunos casos, asociado además a PEG, con una duración de tratamiento variable. La principal ventaja que aporta sofosbuvir es que, además de unos buenos datos de tasa de respuesta, añade un beneficio clínico a la terapia estándar dado su perfil de seguridad. Los efectos adversos que se describen en los ensayos clínicos para la combinación sofosbuvir + RIV son fatiga, cefalea, náuseas e insomnio, los cuales se sabe son relacionados con la RIV. Para la combinación sofosbuvir + PEG+ RIV, se describen fatiga, hiporexia, síndrome pseudogripal, depresión y neutropenia, todos ellos atribuibles al interferón.

Además de todos los agentes citados anteriormente, ya está autorizada por la EMA y la FDA la combinación ledipasvir + sofosbuvir cuyos efectos secundarios más comunes son el dolor de cabeza leve y la fatiga; paritaprevir + ombitasvir asociados a ritonavir, y dasabuvir, con pauta habitual paritaprevir + ombitasvir + ritonavir ± dasabuvir ± RIV. Paritaprevir es responsable de la elevación de transaminasas que acontece durante el tratamiento y que es dosis-dependiente; presenta además un riesgo bajo de elevación de bilirrubina indirecta en sangre que aumenta si se combina con RIV. Ombitasvir carece de efectos adversos específicos. Dasabuvir tiene un mínimo efecto anemizante y produce prolongación del intervalo QT del electrocardiograma de manera dosis-dependiente.

Próximamente se espera la comercialización de la combinación grazoprevir + elbasvir, así como asunaprevir, vaniprevir y deleobuvir.

Este amplio abanico de posibilidades que se despliega con la reciente comercialización de éstos fármacos, hace necesaria una vigilancia especial tanto de la eficacia como de la seguridad de los nuevos tratamientos, ya que los datos de los ensayos clínicos proceden de grupos de pacientes estrechamente controlados a nivel clínico. La AEMPS ya ha publicado en abril de 2015 una primera nota informativa de seguridad relacionada con estos nuevos fármacos advirtiendo del riesgo de bradicardia severa y bloqueo cardiaco con la administración de Harvoni® (sofosbuvir y ledipasvir), y la combinación de Sovaldi® (sofosbuvir) y Daklinza® (daclatasvir), en pacientes que se encuentren en tratamiento previo con amiodarona.

No debemos olvidar que son fármacos muy nuevos, sin apenas tiempo en el mercado y es por este motivo, que el papel de la notificación espontánea de reacciones o acontecimientos adversos es de especial relevancia.

## ALERTAS DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

- Riesgo de bradicardia severa y bloqueo cardiaco asociado a la administración de ▼Harvoni®, y la combinación de ▼Sovaldi® más ▼Daklinza®, con amiodarona.
- Pomalidomida (▼Imnovid®): riesgo de toxicidad hepática grave, insuficiencia cardiaca y enfermedad pulmonar intersticial
- Riesgo cardiovascular de dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno: recomendaciones de uso
- Codeína: nuevas restricciones de uso como antitusígeno en pediatría
- Hidroxizina (Atarax®): nuevas restricciones de uso para minimizar su riesgo arritmogénico
- Micofenolato mofetilo y sódico: riesgo de bronquiectasias e hipogammaglobulinemiaNota
- Eligard® (leuprorelina): falta de eficacia clínica debida a errores durante el proceso de reconstitución y administración del medicamento
- Ivabradina (Corlantor®, Procoralan®): restricciones de uso en pacientes con angina de pecho crónica estable

El texto completo de estas alertas está disponible en la página web [www.agedmed.es](http://www.agedmed.es)

Si deseas recibir la versión electrónica de este Boletín, puedes solicitarlo en [farmacovigilancia@ife.uva.es](mailto:farmacovigilancia@ife.uva.es)

*Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es)*



### BOLETÍN

Consejo de redacción: Alfonso Carvajal García-Pando, María Sáinz Gil y Luis H. Martín Arias.  
Colaboran en este número: Teodoro J. Oscanoa-Espinoza, María Izquierdo Navarro.

Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León. Centro de Estudios sobre la Seguridad de los Medicamentos –CESME–.  
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  
GRÁFICAS GERMINAL, S. Coop. Ltda.