

Boletín Informativo

Nº22

Talidomida | Notificación desde Atención Primaria | Teriparatida y alopecia

Con este boletín pretendemos mostrar que:

1. La detección de problemas de seguridad con los fármacos cuando llegan a la población, recae sobre la notificación espontánea de los profesionales de la salud, por lo que revisamos el caso de la talidomida.
2. La notificación espontánea está disminuyendo (análisis de la notificación desde Atención Primaria).
3. El estudio de una asociación fármaco-reacción implica análisis complejos para conocer el mecanismo por el cual el medicamento produce la reacción.

Talidomida

La reciente sentencia nos invita a recordar esta tragedia y la importancia de la notificación

El RD 574/2023 de 4 de julio de 2023 regula las ayudas económicas a las víctimas de la talidomida, intentando así cerrar un ciclo que comenzó en 1957 con la comercialización del fármaco.

La talidomida se comercializó en los años cincuenta y sesenta del siglo pasado como calmante de las náuseas en los primeros meses de embarazo. Provocó miles de casos de malformaciones en recién nacidos.

La principal malformación fue la focomelia, una anomalía congénita caracterizada por la carencia o excesiva cortedad de las extremidades.

La relación causal:

Datos epidemiológicos:

El análisis de los datos previos a la comercialización no fue suficiente para detectar el potencial teratogénico de la talidomida.

Fue la sospecha de los profesionales sanitarios la que terminó señalando a la talidomida como causa de la "epidemia" de malformaciones que afectó a muchos países.

Aunque no existen estimaciones precisas del número total de afectados en el mundo, las más aceptadas sitúan la cifra en cerca de 10.000 en medio centenar de países, la mitad de los cuales fallecieron en los primeros meses de vida.

Mecanismo de acción:

El fármaco es un sedante hipnótico no barbitúrico activo a nivel central.

Pero además la talidomida es inhibidor de la angiogénesis, del factor de necrosis tumoral alfa (TNF) y produce degradación del ARN mensajero, lo que conlleva que este fármaco tenga efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores.

Todo esto hace plausible su capacidad teratogénica.

También disminuye la fagocitosis monocitaria, estimula las células T e influye sobre la quimiotaxis leucocitaria.

El panorama actual:

Actualmente el medicamento está comercializado como tratamiento para pacientes con mieloma múltiple.

Talidomida se prescribe y dispensa conforme al Programa de Prevención de Embarazo de Talidomida .

Como consecuencia de esta tragedia se puso de manifiesto la importancia del desarrollo de sistemas de detección de riesgos debidos a los medicamentos, basados no solo en estudios y en la información proporcionada por las compañías farmacéuticas, sino en su uso en situaciones reales y en la actividad de los profesionales sanitarios mediante la notificación espontánea: la farmacovigilancia

Notificación desde Atención Primaria

Un descenso preocupante

La actividad de Farmacovigilancia en Atención Primaria resulta fundamental para el conjunto de la seguridad de medicamentos por dos cuestiones principalmente:

- Se usan todo tipo de medicamentos en todo tipo de pacientes, en combinación con otros medicamentos y en situaciones de uso que pueden haber sido insuficientemente estudiadas previamente a la comercialización.
- La cercanía y accesibilidad de los pacientes a este entorno sanitario lo hacen ideal para recoger información sobre reacciones adversas (RAM) que si bien no parecen graves, pueden tener un gran impacto sobre la calidad de vida de los usuarios.

NOTIFIQUE SUS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

922 677 281

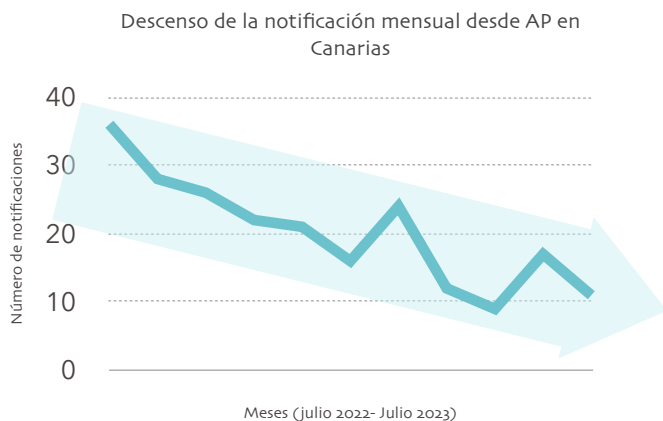


farmacovigilancia@gscanarias.com



www.farmacovigilanciacanarias.org

Por todo ello resulta preocupante el descenso de notificaciones que se aprecia en el siguiente gráfico:



Cuando notificar

Todos aquellos casos en los que aparecen síntomas no deseados en un paciente que recibe algún medicamento y no pueden atribuirse estos síntomas a alguna otra causa diferente a los medicamentos deberían ser notificados como sospecha de RAM, independientemente de si ya es conocida o no.

Así, la legislación española (RD 577/2013) recoge que “Los profesionales sanitarios tienen la obligación de notificar las sospechas de RAM.”

Esta notificación resulta inexcusable si se trata de:

- un medicamento de seguimiento adicional ▼.
- RAM es desconocida.
- RAM grave.

Como notificar

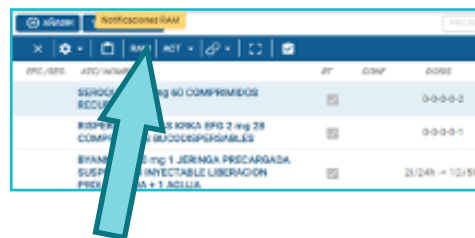
Para facilitar la tarea de notificar, el SCS ha incorporado en el módulo de prescripción REC la posibilidad de notificar las RAM al cerrar una prescripción.

El sistema automatiza muchos de los pasos para evitar que el notificador tenga que prestarle atención, esto se traduce en que la información que recibe el Centro de Farmacovigilancia puede ser incoherente o incompleta, sobre todo en lo referente a:

- Fechas de inicio y fin de la RAM. En especial esta última suele hacerse coincidir con la fecha de la consulta, en la que se recoge la información sobre la RAM y que figura por defecto como fecha de inicio de la misma y que también es la fecha en la que se cierra la prescripción.
- Selección del fármaco sospechoso de causar la RAM, que el sistema asigna automáticamente y puede no coincidir con el medicamento que realmente habría seleccionado el Notificador.

Estas circunstancias deben tenerse en cuenta y pueden ser aclaradas usando el campo de observaciones que contiene la notificación desde REC.

En el caso de que se quiera notificar sobre medicamentos pero sin alterar su prescripción puede hacerse desde REC, accediendo directamente al formulario de notificación desde un icono situado en la barra de herramientas.



Notificación de RAM desde REC sin alterar el plan terapéutico

Finalmente, en el caso de que el medicamento no esté en el plan terapéutico del paciente o el notificador sea un profesional sanitario sin acceso a DRAGO o REC recomendamos usar el formulario de notificación desarrollado por el Centro de Farmacovigilancia de Canarias (farmacovigilanciacanarias.org), también optimizado para su uso desde dispositivos móviles.

Formulario de notificación del Centro de Farmacovigilancia.



SIEMPRE que hay un MEDICAMENTO

+

DESCARTADAS OTRAS CAUSAS

NOTIFICAR

Señal alopecia-teriparatida

La importancia del análisis de un mecanismo causal

Se entiende como señal la posible asociación causal no descrita previamente, entre un acontecimiento adverso y un medicamento.

Para establecer esta relación causal son necesarios unos datos cuantitativos (que haya un número suficiente de notificaciones), un análisis cualitativo de los datos y que exista un mecanismo que explique dicha relación.

Esta señal relaciona la alopecia con la administración de teriparatida, basándose en un mecanismo causal sólido, datos cuantitativos suficientes y el correspondiente análisis cualitativo.

Origen y datos cuantitativos y cualitativos de la señal

Mujer de 61 años que a los dos meses de recibir teriparatida presenta alopecia.

La búsqueda en FEDRA arrojó 96 casos de esta asociación siendo 15 de ellos válidos para desarrollar estadísticamente la señal, con una Reporting Odds Ratio (ROR) de 1,79 (intervalo de confianza de 1,01 a 2,98, significativo), Componente de Información (CI) de 0,76 (intervalo de confianza de 0,05 a 0,47, significativo) y la Chi² de Yates 5,07 (también significativa).

Estos datos son reproducibles en la base de la OMS, Vigibase, donde los casos observados superan a los esperados con significación estadística.

Los datos para el análisis epidemiológico cualitativo eran escasos, pero mostraban un predominio del problema en mujeres con más de 60 años.

Además los casos se distribuyen por todos los Centros Autonómicos.

La evolución del número de casos por fecha de notificación muestra una completa dispersión de casos a lo largo de toda la vida comercial del fármaco, desde 2008 hasta la actualidad.

El mecanismo: sistema RANK/RANKL/OPG

El sistema de regulación que mantiene el equilibrio entre formación y resorción de hueso es el RANK/RANKL/OPG:

- El RANK es el Receptor Activador Nuclear K: proteína de membrana expresada en la superficie de los osteoclastos y en las células dendríticas.

- El RANKL es el ligando del receptor RANK de los osteoblastos, sintetizadas por las células del estroma y los linfocitos T.

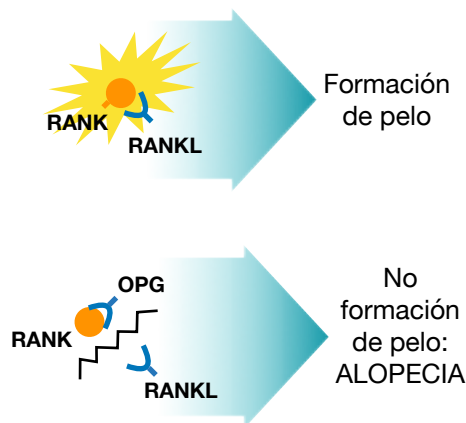
La interacción del RANK-RANKL activa al osteoclasto y favorece la resorción ósea.

- La OPG (OsteoProteGerina) es una proteína de la familia del factor de necrosis tumoral, que actúa como competidor del RANKL para ligarse al RANK, evitando que ambos se unan y activen al osteoclasto, disminuyendo así la resorción ósea. La OPG es sintetizada por los osteoblastos

La administración discontinua de teriparatida potencia la OPG y disminuye así la resorción ósea y la osteoporosis.

El sistema RANK-RANKL-OPG también está involucrado en el crecimiento del pelo:

La teriparatida actúa sobre el sistema de regulación de la renovación ósea RANK/RANKL/OPG potenciando la OPG



La hipótesis planteada en esta señal es que los fármacos antiosteoporóticos, como teriparatida, cuyo mecanismo de acción potencia la acción de la OPG, podrían interferir en la fase anágena del ciclo de regeneración capilar, al impedir la unión del RANKL con el RANK y con ello producir alopecia.

Esta señal fue presentada en el comité nº 164 del sistema español de Farmacovigilancia y recibió el visto bueno para pasar a ser evaluada a nivel europeo, donde se ha confirmado esta señal.

Bibliografía

Talidomida

Ficha técnica de Talidomida

Zafra Anta M., García Nieto V.M. Enfermedades pediátricas que han pasado a la historia (10). Síndrome de la talidomida: descubrimiento, tragedia y enseñanzas, *Pediatr Integral* 2022; XXVI (4):259.e1 - 259.e9

RD 574/2023 de 4 de julio, por el que se regula el procedimiento de concesión de ayudas a las personas afectadas por la talidomida en España durante el período 1950-1985.

Notificación desde Atención Primaria

Back Office de FEDRA. Acceso el 15 de agosto de 2023.

Base de datos del Centro Autonómico de Centro de Farmacovigilancia de Canarias: Sistema de Información de Reacciones Adversas a Medicamentos (SIRAM)

Teriparatida y alopecia

Chen J, Li J, Li J, Li Y, Li J, Zhao L, Tang X. OPG/RANKL/RANK axis involved in the mechanotransduction of osteoblasts during orthodontic tooth movement. *Exp Ther Med*. 2021 Jul; 22(1):834. doi: 10.3892/etm.2021.10325. PMID: 34055125; PMCID: PMC8148864.

Takehito Ono, Mikihiro Hayashi, Fumiyuki Sasaki and Tomoki Nakashima. RANKL biology: bone metabolism, the immune system, and beyond. *Inflammation and Regeneration* 2020; 40:2. <https://doi.org/10.1186/S41232-019-0111-3>.

Duheron V, et al. Receptor activator of NF- κ B (RANK) stimulates the proliferation of epithelial cells of the epidermal pilosebaceous unit. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:5342-7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1013054108>.

Choi SY, Kim HR, Yoo YS. The role of the RANKL/RANK/OPG signaling pathway in osteoclastogenesis and its regulation by phytochemicals. *Biomol Ther (Seoul)*. 2018 Jul 1; 26(4): 335-43. doi: 10.4062/biomolther.2018.021. PMID: 29739111; PMCID: PMC6039319.

Diao T, Zhang J, Sun X, Li J, Zhu S, Wang X, Wang Y, Chen Z, Zhang L, Tang Y, Cheng B. The role of the RANK/RANKL/OPG signaling pathway in osteoporosis therapy. *Life Sci*. 2022 Jan 15; 289: 120360. doi: 10.1016/j.lfs.2021.120360. PMID: 34774660.

Favier B, Fliniaux I, Théoleyre S, Provot S, Pierre M, Hot D, Huignard J, Audran M, Heymann D, Redini F. RANKL expression and activity are associated with hair growth in mice and humans. *Am J Pathol*. 2015 Jul;185(7):1933-48. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.03.011. Epub 2015 May 21. PMID: 26004233; PMCID: PMC4482459.

Kwon O, Kim S, Kim M, Lee S, Han J, Kim DW, Chung JH, Kim KH, Eun HC. Osteoprotegerin regulation by hypoxia in human dermal papilla cells: implications for androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol*. 2008 Aug; 128(8): 2036-8. doi: 10.1038/jid.2008.71. PMID: 18337727.

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya. Vol 6, n°4 julio-septiembre 2008.

Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. Volumen 22, n°1 marzo 2015

Phase 1 trial of denosumab safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in Japanese women with breast cancer-related bone metastases. Kan Yonemori,1,6 Yasuhiro ujiwara,1 Hironobu Minami,2 Koichi Kitagawa,2 Hirofumi Fujii,3 Tatsuhito Arai,3 Winnie Sohn,4 Masayuki Ohkura5 and Tomoko Ohtsu5. *Cancer Sci | June 2008 | vol. 99 | no. 6 | 1237-1242*.

Etzebarria-Foronda et al. Tratamiento farmacológico para la Osteoporosis y su influencia en el proceso de consolidación de las fracturas. *Rev. S. And. Traum. y Ort.*, 2016; 33 (1/4): 21-38

Anna-Mari Koski, Anu Siki, Terje Forslund. Teriparatide treatment complicated by malignant myeloma. *BMJ Case Reports* 2010; doi:10.1136/bcr.01.2010.2681

NOTIFIQUE SUS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS



922 677 281



farmacovigilancia@gscanarias.com



www.farmacovigilanciacanarias.org

