

# Boletín Farmacológico

Volumen 3, Número 2 / Diciembre 2012

## **Reacciones adversas a medicamentos biológicos: Importancia de su farmacovigilancia.**

**Dr. Alejandro Goyret**

Médico Farmacólogo - Internista. Prof. Agdo. Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, UdelaR.

Dado que los medicamentos biológicos (MB) poseen un mecanismo de acción por el cual reconocen selectivamente moléculas clave en la respuesta inmunitaria bloqueando su función o las células que las expresan, sería esperable lograr una reducción del espectro y frecuencia de las reacciones adversas (RAMs). Pero la selectividad en el mecanismo de acción no se correlaciona con efectos clínicos más selectivos, ni con un mejor perfil de seguridad, debido a que:

- a) El blanco de acción puede expresarse en otras células
- b) La modulación de una vía de señalización puede afectar otras vías, muchas veces no conocidas
- c) No hay correlación entre su perfil farmacocinético y la duración de los efectos tanto terapéuticos como adversos;
- d) Como sucede con cualquier otro fármaco, las diferentes formas de uso contribuyen al perfil epidemiológico de reacciones adversas. Las situaciones de uso fuera de registro ("off label") pueden favorecer la aparición de RAMs inesperadas, desconocidas, o modificar la frecuencia de las conocidas. Desde el punto de vista cualitativo el perfil de RAM de los MB es diferente al de los medicamentos de síntesis, tanto que se vuelve difícil aplicar la clasificación del tipo de RAM establecida por la OMS (tipo A, B, C, etc).

La modulación de la respuesta inmune (mecanismo de acción involucrado en la mayoría de los MB), dado que involucra un complejo sistema homeostático, tiene un enorme potencial de generación de RAMs, con frecuencias mayores al 30% de los pacientes (por ejemplo para las reacciones vinculadas a la administración) según consta en las fichas técnicas de la EMA para muchos de los anticuerpos monoclonales. Esto genera la necesidad de administrar medicación previa -"premedicación"- en forma rutinaria.

En contra de lo que podríamos pensar debido a la selectividad de su mecanismo de acción, la modulación inmune producida por los MB conlleva RAMs graves, por lo cual es comprensible la necesidad de su administración en ámbitos controlados y con personal entrenado. Tampoco se conocen datos respecto a los riesgos a largo plazo de estos medicamentos.

### **¿Cómo podemos sistematizar las RAMs a MB?**

Debido a su estructura química proteica o glicoproteica y su capacidad de modular el sistema inmune, la diferenciación entre reacciones vinculadas al mecanismo de acción (tipo A de la OMS), idiosincráticas y/o de hipersensibilidad (tipo B de la OMS), se hace difícil de establecer. A pesar de esto, y de la creciente disponibilidad de diferentes tipos de MB que complejiza su estudio y conocimiento, se puede razonar un perfil general de reacciones adversas:

a) Debidas a su estructura química:

- **Antigenicidad**, que determina una disminución de la acción farmacológica;
- **Reacciones de hipersensibilidad**, que puede ser aguda o tardía, localizada o sistémica, posee múltiples expresiones clínicas y su intensidad ser desde cuadros leves hasta los más graves y mortales como la anafilaxia.

b) Por su acción inmunomoduladora:

- Infecciones por patógenos u oportunistas, algunas graves;
- Reactivación de infecciones letentes (BK, herpes, hepatitis B o C, etc.);
- Enfermedades autoinmunes, por ejemplo psoriasis o síndrome lupus-like
- Carcinogénesis: se ha reportado linfomas en niños.
- Síndrome de lisis tumoral

c) Toxicidad órgano-selectiva: Varía según el fármaco, puede manifestarse como insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, neuro, hepato y/o nefrotoxicidad en sus diferentes formas;

d) Interacciones importantes (por ejemplo con la quimioterapia de síntesis)

### **¿Por qué es importante estudiar la seguridad de los medicamentos biológicos?:**

- Los datos de los estudios clínicos previos a su lanzamiento al mercado son limitados a una población estrictamente seleccionada y bajo control médico, en general subgrupos poblacionales de baja prevalencia.
- Las RAMs son frecuentes y pueden ser graves, pero su epidemiología (prevalencia, factores de riesgo, etc) no es del todo conocida.
- Algunas reacciones adversas, por su frecuencia e importancia clínica, requieren prevención o tratamiento farmacológico.
- Debemos conocer la epidemiología de los medicamentos en uso en nuestro país. La mayoría de los datos sobre seguridad surgen de observaciones en poblaciones diferentes a la nuestra.
- Los MB son de alto costo y baja frecuencia de uso, por tanto deben ser usados en forma racional, responsable, con el mayor conocimiento posible de su perfil de eficacia y seguridad. En ese sentido, puesto que en Uruguay disponemos del Fondo Nacional de Recursos (FNR) que facilita el acceso de muchos pacientes a

estos tratamientos y dado que este Fondo es financiado por toda la población, se vuelve perentorio que su uso sea responsable, racional.

- El desarrollo de medicamentos biosimilares o biocomparables hace sumamente necesario profundizar en el estudio de su seguridad. Uno de los puntos en debate actual respecto a los MB biosimilares, es si tienen el mismo perfil de seguridad, o uno propio. Por otra parte, dado que su registro en la mayoría de las agencias reguladoras se hace con datos obtenidos del original (que se apoyan en evidencias con menor cantidad de individuos expuestos que luego de su salida al mercado) y que no es procedente la bioequivalencia, se vuelve más importante demostrar si su eficacia y seguridad son iguales o diferentes. Para esto es necesario efectuar estudios de fase IV: estudios de utilización de medicamentos (EUM), de farmacovigilancia dirigida, y de farmacoeconomía.

Como ejemplo citamos a REMICADE (infliximab), un anticuerpo monoclonal inhibidor del FNT-alfa, registrado en la Unión Europea para artritis reumatoidea (AR), Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa crónica (CUC), espondilitis anquilosante (EA), psoriasis. La autorización para AR se basa en dos estudios premercado que involucraron a 1432 pacientes, y para Crohn se apoya en 4 estudios con 1096 pacientes.

Respecto a su seguridad, en la ficha técnica de la EMA se describen las reacciones adversas según su frecuencia y gravedad. Para evidenciar lo anteriormente expuesto destacamos:

- RAMs muy frecuentes (en más del 10% de los pacientes): infecciones víricas (respiratorias: 25%), cefaleas, dolor abdominal, náuseas, vómitos, reacciones a la perfusión o en sitio punción (15%).

- Frecuentes (1-10%): infecciones bacterianas, linfopenia, anemia, neutropenia, alergia, depresión, insomnio, vértigo, mareo, parestesia, taquicardia, palpitaciones, hipotensión, hipertensión, rubor, neumonía, hemorragia gastrointestinal, diarrea, alteraciones hepáticas, erupción, escalofríos, edema y fiebre.
- Graves: Reactivación de hepatitis a virus B, anafilaxia, insuficiencia cardíaca, infecciones graves, hipersensibilidad retardada, linfomas, alteraciones hepatobiliares, lupus, reacciones hematológicas, etc.

### **¿Cómo desarrollar la farmacovigilancia de los MB?**

Existen múltiples formas de trabajo en farmacovigilancia, que son complementarias entre sí para conocer mejor la seguridad de los medicamentos conocidos, cada una con sus ventajas y limitaciones.

Respecto a los estudios orientados a conocer y vigilar la seguridad de los MB podemos acotar lo siguiente:

- a) Los **datos de estudios premarketing** son una base primaria importante dado que surgen de poblaciones estrictamente definidas y controladas desde el punto de vista médico, pero limitados por el bajo número de individuos expuestos y un estrecho espectro de uso y comorbilidad. Dado que son confeccionados en base al fármaco original, su extrapolación a biosimilares o biocomparables es debatible;
- b) La **notificación espontánea**: por ser barata y fácil de implementar debe desarrollarse, pero teniendo siempre presente que sus principales limitantes son el subregistro y el sesgo de notificación;
- c) La notificación obligatoria, importante en el caso de medicamentos nuevos o con perfil no bien establecido;
- d) Los **estudios epidemiológicos observacionales** (casos-contrroles, cohortes, metanálisis) que aportan información con importante fuerza de evidencia pero con limitantes considerables como su costo, número de individuos necesario y tiempo de ejecución.
- e) Estudios de **farmacovigilancia intensiva y de farmacovigilancia hospitalaria**, dirigidos a obtener datos locales sobre determinado fármaco, o patologías de especial interés.
- f) **Bancos de datos**: estrategia útil en este tipo de medicamentos dado su uso restringido y en condiciones de mayor control médico, relativamente fácil de implementar con un adecuado protocolo de uso y administración, y mínima tecnología informática. Permite conocer tanto su efectividad en las diferentes situaciones de uso clínico, como su perfil de seguridad.
- g) **Estudios farmacoeconómicos**, fundamentalmente de costo-efectividad, para valorar con mayor profundidad su impacto en la sobrevida y en la calidad de vida.

Todos los involucrados en la cadena del medicamento tienen o debería tener una oficina o unidad de farmacovigilancia con personal entrenado en esta disciplina, para generar datos y conocimiento sobre seguridad de los medicamentos usados en nuestra población, así como para conocer y analizar los riesgos, para su gestión. En este sentido los MB generan un especial interés por su perfil farmacológico netamente diferente al de los medicamentos de síntesis, su uso en patologías importantes (muchas veces de baja frecuencia), y la necesidad de profundizar el conocimiento sobre su calidad, efectividad y seguridad.