

▶ En este número:

p 21 / I: Cerivastatina: reflexiones sobre una retirada **p 23 / III:** Reacciones adversas asociadas a doxazosina de liberación modificada (Carduran Neo®) **p 24 / IV:** Tarjeta amarilla (2001): Datos globales de actividad.

▶ Cerivastatina: reflexiones
sobre una retirada¹

En agosto pasado la retirada de la cerivastatina en todo el mundo, debido al riesgo de rhabdomiólisis, tuvo un gran eco en los medios de comunicación. Este episodio ha sido el resultado de una compleja interacción entre aspectos científicos, reguladores y mediáticos, sobre los que conviene un comentario.

▶ Aspectos científicos:
eficacia y toxicidad
de las estatinas

No todas las estatinas tienen las mismas pruebas de eficacia: los resultados de ensayos clínicos indican que simvastatina y pravastatina reducen la tasa de reinfarcto y la mortalidad en pacientes de ambos sexos menores de 70 años y con cifras elevadas de colesterol; para las demás, no hay pruebas de eficacia en la prevención secundaria crónica de la cardiopatía isquémica. Análogamente, pravastatina y lovastatina reducen la incidencia de cardiopatía isquémica en prevención primaria, pero no hay pruebas de este efecto sobre las demás (1).

En el síndrome coronario agudo, datos preliminares sugieren que la atorvastatina a dosis altas puede reducir la tasa de acontecimientos isquémicos (2).

Además de otros efectos adversos relativamente frecuentes (dolor abdominal, estreñimiento, náuseas, vómitos) y otros menos frecuentes (cefalea, erupción, vértigo, visión borrosa, disgeusia y aumento de las transaminasas), todas las estatinas pueden producir miopatía, que generalmente se manifiesta como mialgias y debilidad muscular y cursa con aumento de las CPK. Más raramente, pueden producir rhabdomiólisis grave, con mioglobinuria e insuficiencia renal. Se han propuesto diversos mecanismos (3). En cualquier caso, se trata de un efecto de clase, que depen-

de de la dosis (es un efecto de tipo A), y es más frecuente cuando se administran a dosis altas, con otros miotóxicos (como los fibratos), o con otros fármacos que inhiben su metabolización (véase Butll Groc 1999; 12: 9-11).

En abril de 2001, el Centro Andaluz de Farmacovigilancia presentó a la Agencia Española del Medicamento (AEM) un informe sobre las notificaciones recibidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia. Se destacaba una elevada proporción de notificaciones de rhabdomiólisis por cerivastatina, en comparación con otras estatinas (véase Alerta de Farmacovigilancia 2001; 25: 15-16). Unos días después, en una nota informativa, la AEM desaconsejaba el uso concomitante de cerivastatina y gemfibrozilo, debido a que el riesgo de rhabdomiólisis es más alto con la asociación. Después de diversas comunicaciones y reuniones entre autoridades reguladoras de la UE, el 2 de julio se comunicó la modificación urgente de las condiciones de uso de la cerivastatina, relativas a la dosis y al riesgo de interacciones con varios fármacos. Finalmente, el 8 de agosto, probablemente a sugerencia de la FDA norteamericana, Bayer retiró la cerivastatina del mercado en todo el mundo.

En España, hasta el mes de agosto de este año se habían registrado 82 casos de rhabdomiólisis asociados a cerivastatina, seis de los cuales fueron mortales; un 60% de los pacientes también recibían tratamiento con gemfibrozilo. La FDA había recibido notificación de 31 muertes en Estados Unidos por rhabdomiólisis grave asociada al uso de cerivastatina, en la mayoría de los casos a dosis altas, y en 12 de ellos tras tomarla junto con gemfibrozilo (en Estados Unidos estaba comercializada la presentación de 0,8 mg, el doble de la máxima recomendada y disponible en Europa) (4).

▶ Aspectos comerciales y reguladores: competir sin innovar

En España la cerivastatina fue comercializada en 1998, cuando ya había cinco estatinas disponibles: simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina y atorvastatina. Aunque no se había demostrado que la atorvastatina y la cerivastatina redujeran la mortalidad cardiovascular y la incidencia de infarto, sus ventas aumentaron de manera espectacular (5). El éxito comercial de la atorvastatina y la cerivastatina se basó en que estos fármacos reducen más las cifras de colesterol que las demás estatinas. No obstante, los datos disponibles indican que no se sabe hasta qué punto un mayor descenso relativo de la colesterolemia mejora más el pronóstico, ni hasta qué cifras hay que reducirla. El mercado del "colesterol" mueve miles de millones de dólares. Con el fin de obtener una cuota significativa, algunos fabricantes han "tirado de la cuerda", es decir, que han comercializado su fármaco a una dosis comparativamente alta, de manera que obtenían un efecto más profundo sobre las cifras de colesterol, pero a cambio de un aumento de la toxicidad.

La responsabilidad de esta situación irracional también la tienen el sistema y los métodos de la regulación de medicamentos. En la Unión Europea (UE) los criterios para la autorización de medicamentos son la calidad, la seguridad y la eficacia. No se consideran estos criterios en comparación con medicamentos ya disponibles, de manera que un fármaco "yo también" puede ser autorizado aunque acabe siendo menos eficaz o menos seguro que los ya disponibles. No se exigen estudios comparativos con otros fármacos ni sobre variables clínicamente más relevantes. ¿Cómo se puede enriquecer la investigación sin comparaciones directas entre alter-

1. Artículo publicado en (Butll Groc 2001;4:13-15) reproducido íntegramente con permiso de la Fundació Institut Català de Farmacologia.

LA ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios de Andalucía con el fin de informar sobre las actividades del Centro Andaluz de Farmacovigilancia y los resultados obtenidos en el Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a los Medicamentos en la Comunidad Autónoma Andaluza. La alerta de Farmacovigilancia es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios. Toda la correspondencia relativa a la publicación ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA se dirigirá al Centro Andaluz de Farmacovigilancia, Avda. M. Siurot, s/n H.U. "Virgen del Rocío", 41013, Sevilla. Tfno. y Fax: 955 013 176. Email: cafv@ivr.sas.junta-andalucia.es.

Los artículos y las notas publicadas en el boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

nativas terapéuticas?. Las directrices de la Conferencia Internacional para la Armonización celebrada el año pasado, que recomendaban que los medicamentos debían compararse con fármacos activos (más que con placebo), generaron una fuerte oposición de la industria farmacéutica (6).

► Aspectos mediáticos: el triste papel de algunos "expertos"

El proceso de la retirada ha estado envuelto de polémica y confusión. No es la primera vez que algunos profesionales (profesores de Universidad, jefes de servicios hospitalarios, presidentes o expresidentes de sociedades científicas, etc.) aparecen como "expertos" dispuestos a repetir los mensajes habituales de los fabricantes de medicamentos. Los meses de julio y agosto pudimos leer mensajes como los reproducidos más abajo. Después de la retirada, la AEM recomendaba a los pacientes que consultaran con su médico para que les cambiara la medicación (¿cómo se puede recomendar que pregunten a quien no ha sido informado?) y el mismo laboratorio insistía en que su fármaco contra el colesterol era seguro.

Alarma injustificada, según los "expertos":

- "No sabemos si las cuatro muertes y las 56 reacciones las ha provocado el medicamento o la propia enfermedad" (Correo Farmacéutico, 23-29/7/2001).
- "Es un fármaco bastante nuevo, pero muy estudiado y es bueno, tiene muchas ventajas, únicamente hay que vigilar la dosis y no recetarla con el gemfibrozilo" (La Vanguardia, 9/8/2001).
- "Hay riesgo de efectos secundarios, pero un control correcto del paciente con análisis de sangre permite evitarlos" (La Vanguardia, 9/8/2001).

► Reflexiones finales

Parece que la dosis recomendada de cerivastatina era proporcionalmente más alta que la de otras estatinas. Ello explica un efecto más profundo sobre las cifras de colesterol en comparación con otras estatinas, pero también implica un aumento del riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, como la miopatía y la rabdomiólisis. De hecho, el caso del triazolam

(reacciones neuropsiquiátricas) (7), el fenoterol (ataques graves e incremento de la mortalidad por asma) (8) o el piroxicam (hemorragia gastrointestinal) (9) son ejemplos similares de "enésimos" miembros de un grupo farmacológico que fueron comercializados a dosis excesivamente altas. En todos los casos, parece que la motivación fue sobre todo la competencia comercial, unida a la falta de atención de las autoridades reguladoras a la relación entre dosis y efecto beneficioso y efectos adversos. Como con otros fármacos "yo también", nos preguntamos si había un solo paciente que necesitara la cerivastatina cuando ésta fue comercializada. El "enésimo" miembro de un grupo como éste no se debería comercializar sin pruebas de algún tipo de superioridad real, en términos de prevención de la morbimortalidad, en relación con sus predecesores. Además, son necesarios ensayos clínicos y otros estudios comparativos con los fármacos ya disponibles con las mismas indicaciones. Comentando estas cuestiones, los autores de un artículo recientemente publicado en The Lancet sugieren que "el aumento del poder de la industria farmacéutica necesita un equilibrio compensatorio que garantice que los fármacos son beneficiosos para los pacientes, y no sólo un negocio provechoso" (6).

Cuando se considere indicado el tratamiento con una estatina para la prevención de la cardiopatía isquémica, es preferible escoger una que reduzca la mortalidad y la incidencia de infarto, como la pravastatina, la simvastatina o la lovastatina. Hay que tener en cuenta, no obstante, que los estudios con estatinas están hechos en poblaciones con una genética, dieta y clima diferentes, en países donde la morbimortalidad por cardiopatía isquémica es muy alta y donde la contribución de las dislipemias como factor de riesgo cardiovascular es más importante (10). Así, con las mismas cifras plasmáticas de colesterol, en los países anglosajones el riesgo es más alto que en los mediterráneos (y esto todavía es más acusado en España) (11). Dado que la mayoría de las tablas de riesgo y de recomendaciones de tratamiento provienen de estudios y de datos de morbimortalidad de países anglosajones y que no hay datos sobre poblaciones latinas, su aplicación en nuestro entorno puede comportar una sobreestimación del riesgo y, en consecuencia, una conducta excesivamente intervencionista.

En los últimos diez años en España ha aumentado de manera notable y constante el consu-

mo de hipolipemiantes, y sobre todo el de estatinas (5). Aunque hay una amplia variabilidad internacional en el patrón de uso de los hipolipemiantes, diversos estudios sugieren que los pacientes tratados con estos fármacos no son los que más se podrían beneficiar, ni reciben las dosis recomendadas (12). Hay que recordar que una hipercolesterolemia aislada no es motivo de tratamiento. Para decidir qué pacientes han de ser tratados, se deben considerar otros factores de riesgo cardiovascular, como el tabaquismo, la diabetes, la hipertensión arterial, la obesidad y el sedentarismo, algunos de los cuales tienen más peso específico que las cifras de colesterol en sangre. Cuando el aumento de las concentraciones de colesterol LDL se asocia a otros factores de riesgo, la probabilidad de que el paciente presente un acontecimiento coronario es superior y, por tanto, el tratamiento hipocolesterolemiante puede estar más indicado.

► Bibliografía

1. Anónimo *Butll Inf Ter SCS* 1999; 11: 11-13.
2. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al *JAMA* 2001; 285: 1711-8
3. Ucar M, Mjörndal T, Dahlqvist R *Drug Safety* 2000; 22: 441-57.
4. Charatan F *BMJ* 2001; 323: 359.
5. Siles Gutiérrez M, Goldaracena Tanco M, Ávila Muñoz L, Crespo Sánchez-Eznarriaga E, *Rev Esp Salud Pública* 2001; 75: 129-42.
6. Garatti S, Bertele V *Lancet* 2001; 358: 64-7.
7. Anónimo *Butll Groc* 1991; 4: 13-7.
8. Wong CS, Pavord ID, Williams J, Britton JR, Tattersfield AD *Lancet* 1990; 336: 1396-9.
9. Laporte JR, Carné X, Vidal X, Moreno V, Juan J *Lancet* 1991; 337: 85-9.
10. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, et al. *Lancet* 2000; 355: 675-87.
11. Verschuren WMM, Jacobs DR, Bloemberg BPM et al *JAMA* 1995; 274: 131-6.
12. Feely J, McGettigan P, Kelly A *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 438-41.

Nota: Los boletines Butll Inf Ter SCS y Butll Groc pueden consultarse a través de la página web de la Fundació Institut Català de Farmacologia (<http://www.icf.uab.es>)

▶ Reacciones adversas asociadas a doxacina de liberación modificada (Carduran Neo®)

A partir de la comunicación al Centro Andaluz de Farmacovigilancia de un cluster de 6 notificaciones asociadas a doxazosina de liberación modificada (Carduran Neo,[CN]), justo al inicio de su comercialización, en las que constaban 3 casos con buena tolerancia previa a la doxazosina de liberación rápida (Carduran,[C]), se han analizado todos los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) con los objetivos de: a) Comparar la tasa de notificación de RAM, particularmente cardiovasculares (CV) y/o graves entre C y CN; b) Caracterizar desde el punto de vista clínico las notificaciones para ambas formulaciones.

Para ello, se han comparado las notificaciones al SEFV (1-2-00 a 8-3-01) asociadas a CN (34 TA; 67 RAM) con las comunicadas (1-6-91 a 8-3-01) por C (161 TA; 203 RAM). La tasa de notificación se expresa en porcentaje y la OR e (IC95%) se ha estimado según el método caso-no caso. Se ha realizado un análisis de la evolución temporal de las notificaciones y del consumo para ambas formulaciones; así como, un análisis ajustado por las variables de control (antecedentes de buena tolerancia a C) y (haber considerado en la evaluación de la RAM, que la existencia de dichos antecedentes es *médicamente importante*).

El 44% de los pacientes con cualquier tipo de RAM asociada a CN, tenían antecedentes de buena tolerancia al C. El 65% presentaron la RAM durante la 1ª semana de tratamiento con CN, cuyo principal motivo de prescripción fue la hipertensión arterial (77%). El 29% de los casos notificados por CN presentaban alguna RAM de naturaleza cardiovascular. Dentro de éstos, el 50% tenían antecedentes de buena

tolerancia al C y el 60% sufrieron la RAM en la 1ª semana de tratamiento.

La comparación global (cruda) de proporciones para CN vs C respectivamente fue: para RAM CV (29%;14,3%) OR=2,5 (1,1-5,9); graves UE (23,5%;5%) OR=5,9 (2,0-17,1), siendo también mayor para otras RAM (sin alcanzar significación estadística): síncope (12%;4,3%), hipotensión/postural (12%;6,8%), HTA/empeoramiento (6%;0,6%), gravedad moderada o superior (44%;29,2%).

El análisis comparativo de la evolución temporal de la notificación y del consumo permite observar que los casos con antecedentes de exposición previa a C, tuvieron lugar entre febrero y noviembre del 2000, coincidiendo con un cambio masivo (absoluto) de la prescripción de C a CN durante dicho período (Figura 1).

En el análisis ajustado por las variables descritas en el apartado método, desaparece la significación estadística para la proporción de RAM CV y de graves UE. Por otra parte, la tenden-

cia del volumen de notificación de CN posterior a la ausencia de consumo de C, parece similar al volumen medio anual de notificación registrada para C entre 1992 y 1999 (media=16,9; DE=7,4).

En conclusión, estos datos sugieren que la mayor tasa de notificación de RAM observada inicialmente para CN se ha producido a expensas del fenómeno de cambio masivo de prescripción de C a CN y la consiguiente mala tolerancia que han presentado algunos pacientes cuando se ha efectuado el cambio de formulación, a pesar de haber seguido las recomendaciones posológicas indicadas en la ficha técnica. El sistema ha sido lo suficientemente *sensible* para detectar el problema y *específico* para identificar la causa que lo ha originado.

Nota. En el momento de editarse este Boletín acaba de comercializarse Carduran Neo® (8mg). En caso de observar cualquier efecto adverso asociado a esta nueva presentación, a pesar de haber seguido las recomendaciones posológicas que figuran en la ficha técnica, sería de interés su notificación al Centro Andaluz de Farmacovigilancia.

Evolución consumo y notificaciones de Carduran y Carduran Neo (2000)

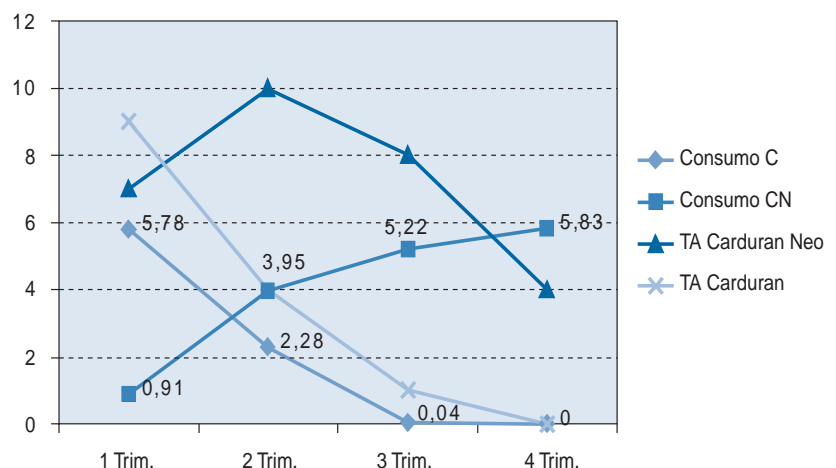


Fig. 1. Consumo (cientos de miles de unidades). Notificaciones (n.º de TA ordenadas por trimestre inicio RAM).

Nota. TA: Tarjeta amarilla; RAM: Reacciones adversas a medicamentos; HTA: Hipertensión arterial.

► Tarjeta amarilla: Datos globales de actividad

Durante el año 2001 se ha mantenido un volumen global de notificación similar al de años anteriores. En la tabla 1 se muestran algunos indicado-

res descriptivos de carácter general. Los dos colectivos en los que se ha observado un mayor incremento proporcional de nuevos notificadores han

Datos globales del programa de la Tarjeta amarilla

N.º Notificaciones	893
N.º Notificadores	371
Nuevos Notificadores	195
% Nuevos Notificadores	52,5%
Tasa de Notificación 100.000 hab./año	12,6
% Origen hospitalario	37%
% Origen extrahospitalario	63%
% Graves o médicamente importantes	20%
% Especial interés*	22%

Tabla 1. (*) Referida a la clasificación otorgada cuando se reciben las notificaciones con objeto de priorizar su evaluación (fármacos de reciente introducción, vacunas...

Notificadores antiguos y nuevos que han participado (2001) distribuidos por origen profesional

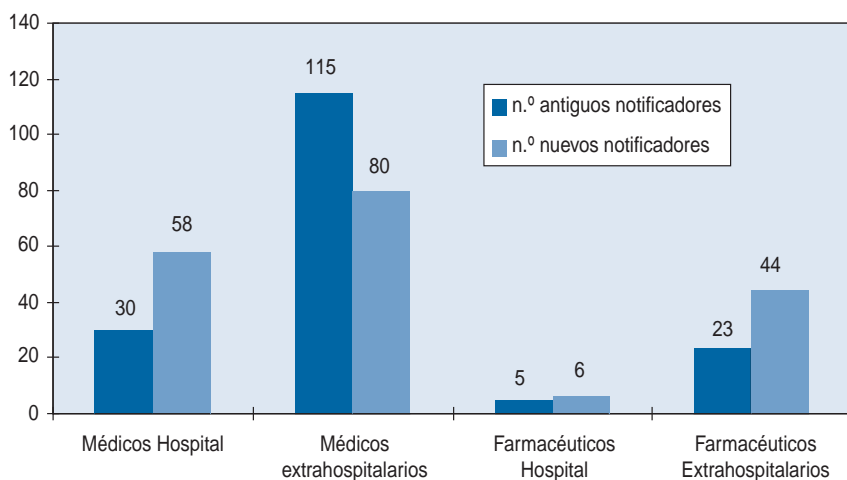


Fig. 1.

Evolución temporal de la tasa de notificación por provincias

	Tasa de notificación 100.000 Hab./Año		
	2001	2000	últimos 10 años
Almería	16,9	13,74	11,4
Cádiz	5,3	4,19	5,6
Córdoba	8,0	14,55	15,5
Granada	11,9	8,73	14,0
Huelva	7,8	9,23	3,8
Jaén	19,4	21,57	15,4
Málaga	10,0	7,09	6,9
Sevilla	18,4	13,7	12,0
Total	12,6	11,08	10,08

Tabla 2.

sido: médicos de hospital y farmacéuticos extrahospitalarios (Figura 1).

En la tabla 2 se pueden apreciar las tendencias en cuanto al grado de participación de las distintas provincias. Debe aclararse que si bien la tasa de notificación/100.000 hab./año es un parámetro más informativo sobre el grado de participación que el volumen global, su valor es tan sólo orientativo, pues puede verse afectado si en alguna provincia hay valores extremos (escasos notificadores pero hiperactivos).

Por último, señalar que hasta un 24% del volumen global de las notificaciones recibidas en el Centro Andaluz de Farmacovigilancia se han notificado mediante tarjetas amarillas incluidas en los talonarios de recetas del SAS, por lo que se valora positivamente el impacto de esta medida y se refuerza la idea de facilitar al máximo la posibilidad de notificar reacciones adversas por otros medios.

**SI NO TIENE TARJETAS A MANO
SI NO TIENE TIEMPO DE RELLENARLAS
SI NO TIENE UN BUZÓN CERCA...
AHORA TAMBIÉN PUEDE NOTIFICAR POR TELÉFONO/FAX AL NÚMERO:**

9 5 5 0 1 3 1 7 6