

També en aquest número:

Bupropió i risc de convulsions

pàg. 15

Cerivastatina: reflexions sobre una retirada

El passat mes d'agost la retirada de la cerivastatina a tot el món, a causa del risc de rabdomiòlisi, va tenir ampli ressò als mitjans de comunicació. Aquest episodi ha estat el resultat d'una complexa interacció entre aspectes científics, reguladors i mediàtics, sobre els quals convé un comentari.

Aspectes científics: eficàcia i toxicitat de les estatines

No totes les estatines tenen les mateixes proves d'eficàcia: els resultats d'assaigs clínics indiquen que simvastatina i pravastatina redueixen la taxa de reinfart i la mortalitat en pacients d'ambdós sexes de menys de 70 anys i amb xifres elevades de colesterol; per a les altres, no hi ha proves d'eficàcia en la prevenció secundària crònica de la cardiopatia isquèmica. Anàlogament, pravastatina i lovastatina redueixen la incidència de cardiopatia isquèmica en prevenció primària, però no hi ha proves d'aquest efecte sobre les altres.¹ En la síndrome coronària aguda, dades preliminars suggereixen que l'atorvastatina a dosis altes pot reduir la taxa d'esdeveniments isquèmics.²

A més d'altres efectes adversos relativament freqüents (dolor abdominal, restrenyiment, nàusees, vòmits) i d'altres de menys freqüents (cefalea, erupció, vertigen, visió borrosa, disgeusia i

augment de les transaminases), totes les estatines poden produir miopatia, que generalment es manifesta com a miàlgies i debilitat muscular, i cursa amb augment de les CPK. Més rarament, poden produir rabdomiòlisi greu, amb mioglobinúria i insuficiència renal. Se n'han proposat diversos mecanismes.³ En qualsevol cas, es tracta d'un efecte de classe, que depèn de la dosi (és un efecte de tipus A), i és més freqüent quan s'administren a dosis altes, amb altres miotòxics (com els fibrats), o amb altres fàrmacs que n'inhibeixen la metabolització (vegeu *Butll Groc* 1999; 12: 9-11).

El mes d'abril de 2001, el Centre Andalus de Farmacovigilància va presentar a l'Agència Espanyola del Medicament (AEM) un informe sobre les notificacions rebudes al Sistema Espanyol de Farmacovigilància. S'hi destacava una elevada proporció de notificacions de rabdomiòlisi per cerivastatina, en comparació d'altres estatines. Uns dies després, en una nota informativa, l'AEM desaconsellava l'ús concomitant de cerivastatina i gemfibrozil, degut a què el risc de rabdomiòlisi és més alt amb l'associació. Després de diverses comunicacions i reunions entre autoritats reguladores de la UE, el 2 de juliol es va comunicar la modificació urgent de les condicions d'ús de la cerivastatina, relatives a la dosi i al risc d'interaccions amb diversos fàrmacs. Finalment, el 8 d'agost, probablement a suggeriment de l'FDA

nord-americana, Bayer va retirar la cerivastatina del mercat a tot el món.

A Espanya, fins a l'agost d'enguany s'havien registrat 82 casos de rabdomiòlisi associats a cerivastatina, sis dels quals van ser mortals; un 60% dels pacients també rebien tractament amb gemfibrozil. L'FDA havia rebut notificació de 31 morts als Estats Units per rabdomiòlisi greu associada a l'ús de cerivastatina, en la majoria dels casos a dosis altes, i en 12 d'ells després de prendre-la en combinació amb gemfibrozil (als Estats Units estava comercialitzada la presentació de 0,8 mg, el doble de la màxima recomanada i disponible a Europa).⁴

Aspectes comercials i reguladors: competir sense innovar

A Espanya la cerivastatina va ser comercialitzada l'any 1998, quan ja hi havia cinc estatines disponibles: simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina i atorvastatina. Tot i que no s'havia demostrat que l'atorvastatina i la cerivastatina reduïssin la mortalitat cardiovascular i la incidència d'infart, les seves vendes van augmentar de manera espectacular.⁵ L'èxit comercial de l'atorvastatina i la cerivastatina es va basar en què aquests fàrmacs redueixen més les xifres de colesterol que les altres estatines. No obstant, les dades disponibles indiquen que no se sap fins a quin punt un major descens relatiu de la colesterolèmia millora més el pronòstic, ni fins a quines xifres cal reduir-la. El mercat del «colesterol» mou milers de milions de dòlars. Per enquistar-s'hi, alguns fabricants han «tibat la corda», és a dir, que han comercialitzat el seu fàrmac a una dosi comparativament alta, de manera que obtenien un efecte més profund sobre les xifres de colesterol, però a canvi d'un augment de la toxicitat.

La responsabilitat d'aquesta situació irracional també la tenen el sistema i els mètodes de la regulació de medicaments. A la Unió Europea (UE) els criteris per a l'autorització de medicaments són la qualitat, la seguretat i l'eficàcia. No es consideren aquests criteris en comparació amb medicaments ja disponibles, de manera que un fàrmac «jo també» pot ser autoritzat encara que acabi sent menys eficaç o menys segur que els ja disponibles. No s'exigeixen estudis comparatius amb altres fàrmacs ni sobre variables clínicament més rellevants. Com es pot enriquir la recerca sense comparacions directes entre alternatives terapèutiques? Les directrius de la Conferència Internacional per a l'Armonització celebrada l'any passat, que recomanaven que els medicaments s'havien de comparar amb fàrmacs actius (més que amb placebo), van generar una forta oposició de la indústria farmacèutica.⁶

Aspectes mediàtics: el trist paper d'alguns «experts»

El procés de la retirada ha estat envoltat de polèmica i confusió. No és la primera vegada que alguns professionals (professors d'Universitat, caps de serveis hospitalaris, presidents o expresidents de societats científiques, etc.) apareixen com a «experts» disposats a repetir els missatges habituals dels fabricants de medicaments. Els mesos de juliol i agost vam poder llegir missatges com els reproduïts al quadre. Després de la retirada, l'AEM recomanava als pacients que consultessin amb el seu metge perquè els canviés la medicació (com es pot recomanar que preguntin a qui no ha estat informat?) i el mateix laboratori insistia en què el seu fàrmac contra el colesterol era segur.

Alarma injustificada, segons els «experts»

- «No sabem si les quatre morts i les 56 reaccions les ha provocat el medicament o la mateixa malaltia» (*Correo Farmacéutico*, 23-29/7/2001).
- «És un fàrmac bastant nou, però molt estudiat i és bo, té molts avantatges, només s'ha de vigilar la dosi i no receptar-lo amb gemfibrozil» (*La Vanguardia*, 9/8/2001).
- «Hi ha risc d'efectes secundaris, però un control correcte del pacient amb anàlisis de sang permet evitar-los» (*La Vanguardia*, 9/8/2001).

Reflexions finals

Sembla que la dosi recomanada de cerivastatina era proporcionalment més alta que la d'altres estatines. Això explica un efecte més profund sobre les xifres de colesterol en comparació amb altres estatines, però també implica un augment del risc d'efectes adversos relacionats amb la dosi, com la miopatia i la rabdomiòlisi. De fet, el cas del triazolam (reaccions neuropsiquiàtriques),⁷ el fenoterol (atacs greus i increment de la mortalitat per asma),⁸ o el piroxicam (hemorràgia gastrointestinal)⁹ són exemples similars d'«enèsims» membres d'un grup farmacològic que van ser comercialitzats a dosis excessivament altes. En tots els casos, sembla que la motivació va ser sobretot la competència comercial, unida a la manca d'atenció de les autoritats reguladores a la relació entre dosis i efecte beneficiós i efectes adversos. Com amb altres fàrmacs «jo també», ens preguntem si hi havia un sol pacient que necessités la cerivastatina quan aquesta va ser comercialitzada. L'«enèsim» membre d'un grup com aquest no s'hauria de comercialitzar sense

proves d'algun tipus de superioritat real, en termes de prevenció de la morbiditat, en relació amb els seus predecessors. A més, calen assaigs clínics i altres estudis comparatius amb els fàrmacs ja disponibles amb les mateixes indicacions. Comentant aquestes qüestions, els autors d'un article recentment publicat a *The Lancet* suggereixen que «l'augment del poder de la indústria farmacèutica necessita un equilibri compensatori que garanteixi que els fàrmacs són beneficiosos per als pacients, i no sols un negoci profitós».⁶

Quan es consideri indicat el tractament amb una estatina per a la prevenció de la cardiopatia isquèmica, és preferible escollir-ne una que redueixi la mortalitat i la incidència d'infart, com la pravastatina, la simvastatina o la lovastatina. Cal tenir en compte, no obstant, que els estudis amb estatines són fets en poblacions amb una genètica, dieta i clima diferents, en països on la morbiditat per cardiopatia isquèmica és molt alta i on la contribució de les dislipèmies com a factor de risc cardiovascular és més important.¹⁰ Així, amb les mateixes xifres plasmàtiques de colesterol, als països anglosaxons el risc és més alt que als mediterranis (i això encara és més acusat a Espanya).¹¹ Atès que la majoria de les taules de risc i de recomanacions de tractament provenen d'estudis i de dades de morbiditat de països anglosaxons i que no hi ha dades sobre poblacions llatines, la seva aplicació al nostre entorn pot comportar una sobreestimació del risc i, en conseqüència, una conducta excessivament intervencionista.

En els darrers deu anys a Espanya ha augmentat de manera notable i constant el consum d'hipolipemians, i sobretot el d'estatines.⁵ Tot i que hi ha una àmplia variabilitat internacional en el patró d'ús dels hipolipemians, diversos estudis suggereixen que els pacients tractats amb aquests fàrmacs no

són els que més se'n podrien beneficiar, ni en rebent les dosis recomanades.¹² Cal recordar que una hipercolesterolèmia aïllada no és motiu de tractament. Per decidir quins pacients n'han de ser tractats, s'han de considerar altres factors de risc cardiovascular, com el tabaquisme, la diabetis, la hipertensió arterial, l'obesitat i el sedentarisme, alguns dels quals tenen més pes específic que les xifres de colesterol en sang. Quan l'augment de les concentracions de colesterol LDL s'associa a altres factors de risc, la probabilitat que el pacient presenti un esdeveniment coronari és superior i, per tant, el tractament hipocolesterolemiant hi pot estar més indicat.

Bibliografia

1. Anònim. *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 B. *Rev Esp Salud Pública* 2001; 75: 129-42.
6. Garattini S, Bertele V. *Lancet* 2001; 358: 64-7.
7. Anònim. *Butll Groc* 1991; 4: 13-17.
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.

Bupropió i risc de convulsions

El bupropió (Zytabac®, Quomem®) és un anti-depressiu comercialitzat per al tractament de la dependència del tabac. El mes de juny d'enguany l'Agència Espanyola del Medicament va publicar una nota informativa en la qual comunicava la modificació de la fitxa tècnica arran del risc de convulsions associat al seu ús.¹

Els efectes adversos més freqüents són gastro-intestinals (sequedat de boca, nàusea, anorèxia), neurològics (insomni, agitació, tremolor, cefalea) i cutanis (erupció, urticària). Pot produir exacerbació

de la hipertensió, sobretot en combinació amb tractament substitutiu amb nicotina, en pacients hipertensos. S'han descrit quadres d'hipersensibilitat, com eritema multiforme,² síndrome d'Stevens-Johnson, reaccions anafilàctiques i un quadre semblant a la malaltia del sèrum.³⁻⁶

El bupropió s'ha associat a un risc de convulsions relacionat amb la dosi, amb una incidència de 0,1% quan se'n prenen 300 mg al dia. És més freqüent en pacients amb antecedents de convulsions o amb factors de risc de patir-les. El risc de convulsions

Recomanacions sobre el tractament amb bupropió.

- Començar amb dosis de 150 mg al dia durant sis dies, que es poden augmentar fins a un **màxim de 300 mg al dia**, repartits en dues preses.
- Està **contraindicat** en pacients amb antecedents o diagnòstic actual d'epilèpsia, bulímia, anorèxia nerviosa o malaltia maníaco-depressiva, en cas de cirrosi hepàtica, tractament concomitant amb IMAO, tumor al sistema nerviós central i en els que estan en procés de deshabitació alcohòlica o de retirada de benzodiazepines.
- Abans d'iniciar tractament amb bupropió, cal descartar factors de risc de convulsions. Si, malgrat això, es decideix administrar el fàrmac a un pacient amb algun factor de risc (insuficiència renal o hepàtica, diabetis tractada amb hipoglucèmics o insulina, ús d'estimulants o anorexígens, ús excessiu d'alcohol) cal no excedir mai la dosi de 150 mg al dia.
- Cal tenir molta precaució quan s'administra juntament amb altres fàrmacs que disminueixen el llindar convulsiu (com antipsicòtics, antidepressius, teofil·lina, corticoides, antipalúdics, tramadol, quinolones o antihistamínics sedants).
- Cal retirar el fàrmac si el pacient pateix una convulsió.

associat als antidepressius, sobretot els tricíclics, és ben conegut. El bupropió inhibeix la recaptació de noradrenalina i serotonina; aquest mecanisme podria explicar que produeixi convulsions en alguns pacients.

El passat mes d'abril la premsa britànica es feia ressò d'alguns casos mortals suposadament relacionats amb bupropió, arran de les notificacions rebudes al sistema de farmacovigilància britànic. El Comitè de Seguretat dels Medicaments (CSM) britànic havia rebut, fins al 31 de març de 2001 un total de 4.986 notificacions, 35 de les quals van ser mortals (sobre un total estimat de 360.000 pacients tractats des de la seva comercialització). El CSM va considerar que no hi havia indicis d'alarma, ni que s'haguessin de prendre altres mesures diferents de les habituals per a fàrmacs de recent comercialització, perquè no tots els casos eren clars (8 pacients no estaven rebent el tractament en el moment de la seva mort) i en la majoria es van identificar causes alternatives de mort. El CSM no ha informat clarament sobre el nombre de casos mortals notificats atribuïts a convulsions. L'Agència Espanyola del Medicament va publicar una nota informativa en la qual afegia

que en els pocs casos en què es podia parlar d'una certa participació del fàrmac, els pacients tenien alguna contraindicació al seu ús. Per tant, aconsella seguir les precaucions i contraindicacions que consten a la fitxa tècnica del fàrmac (vegeu el requadre) i notificar qualsevol sospita de reacció adversa.

Bibliografia

1. Agencia Española del Medicamento. Bupropion y riesgo de convulsiones: cambios en la información de seguridad del producto. Ref: 2001/04, 5 de junio de 2001.
2. Lineberry TW, Peters GE, Bostwick JM. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 664-6.
3. Tripathi A, Greenberger PA. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 165-6.
4. Yolles JC, Armenta WA, Alao AO. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 931-3.
5. Peloso PM, Baillie C. *JAMA* 1999; 282: 1817.
6. McCollon RA, Elbe DHT, Ritchie AH. *Ann Pharmacother* 1999; 34: 471-3.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redacció i coordinació** Montserrat Bosch.

Comitè editorial Antònia Agustí, Josep Maria Arnau, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Glòria Cereza, Eduard Diogène, Albert Figueras, Lluïsa Ibáñez, Joan-Ramon Laporte, Roser Llop, Consuelo Pedrós, Antoni Vallano, Xavier Vidal.

Fundació Institut Català de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 427 46 46. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a **Butlletí Groc** no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense permís escrit.

ISSN 0214-1922 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Subscripcions. Espanya, 2.700 ptes. (16,23 €); estranger 14 \$.

Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia (envieu-nos la fotocòpia del carnet d'estudiant).

Aquesta publicació es realitza amb el suport del



Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.