

También en este número:

Bupropión y riesgo de convulsiones

pág. 15

Cerivastatina: reflexiones sobre una retirada

En agosto pasado la retirada de la cerivastatina en todo el mundo, debido al riesgo de rabdomiólisis, 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 reinfarto y la mortalidad en pacientes de ambos性 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 au-

mento 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 rabdomiólisis grave, con miogloburia e insuficiencia renal. Se han propuesto diversos mecanismos.³ En cualquier caso, se trata de un efecto de clase, que depende 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 rabdomiólisis por cerivastatina, en comparación con otras estatinas. Unos días después, en una nota informativa, la AEM desaconsejaba el uso concomitante de cerivastatina y gemfibrocilo, debido a que el riesgo de rabdomiólisis 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 rabdomiolisis asociados a cerivastatina, seis de los cuales fueron mortales; un 60% de los pacientes también recibían tratamiento con gemfibrocilo. La FDA había recibido notificación de 31 muertes en Estados Unidos por rabdomiolisis grave asociada al uso de cerivastatina, en la mayoría de los casos a dosis altas, y en 12 de ellos tras tomarla junto con gemfibrocilo (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 alternativas 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 ex-presidentes 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 en el cuadro. 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 preguntan 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» (*Correio 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 recetarlo 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 rabdomiolisis. 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 morbilidad, 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 a *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 morbilidad 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 morbilidad 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 consumo 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 hipocolesterolante 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 B. *Rev Esp Salud Pública* 2001; 75: 129-42.
6. Garattini S, Bertele V. *Lancet* 2001; 358: 64-7.
7. Anónimo. *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, Bloomberg BPM, et al. *JAMA* 1995; 274: 131-6.
12. Feely J, McGettigan P, Kelly A. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 438-41.

Bupropión y riesgo de convulsiones

El bupropión (Zyntabac®, Quomem®) es un anti-depresivo comercializado para el tratamiento de la dependencia del tabaco. En junio de este año la Agencia Española del Medicamento publicó una nota informativa en la que comunicaba la modificación de la ficha técnica a raíz del riesgo de convulsiones asociado a su uso.¹

Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales (sequedad de boca, náusea, anorexia), neurológicos (insomnio, agitación, temblor, cefalea) y cutáneos (erupción, urticaria). Puede producir exacerbación de la hipertensión, sobre todo en combinación con tratamiento sustitutivo con nicotina, en pacientes hipertensos. Se han descrito cuadros de hipersensibilidad, como eritema multiforme,² síndrome de Stevens-Johnson, reacciones anafilácticas y un cuadro similar a la enfermedad del suero.³⁻⁶

El bupropión se ha asociado a un riesgo de convulsiones relacionado con la dosis, con una inci-

Recomendaciones sobre el tratamiento con bupropión.

- Comenzar con dosis de 150 mg al día durante seis días, que se pueden aumentar hasta un **máximo de 300 mg al día**, repartidos en dos tomas.
- Está **contraindicado** en pacientes con antecedentes o diagnóstico actual de epilepsia, bulimia, anorexia nerviosa o enfermedad maniacodepresiva, en caso de cirrosis hepática, tratamiento concomitante con IMAO, tumor del sistema nervioso central y en los que están en proceso de deshabituación alcohólica o de retirada de benzodiacepinas.
- Antes de iniciar tratamiento con bupropión, hay que descartar factores de riesgo de convulsiones. Si, a pesar de ello, se decide administrar el fármaco a un paciente con algún factor de riesgo (insuficiencia renal o hepática, diabetes tratada con hipoglucemiantes o insulina, uso de estimulantes o anorexígenos, uso excesivo de alcohol) no se debe exceder nunca la dosis de 150 mg al día.
- Es preciso tener mucha precaución cuando se administra junto con otros fármacos que disminuyen el umbral convulsivo (como antipsicóticos, antidepresivos, teofilina, corticoides, antipalúdicos, tramadol, quinolonas o antihistamínicos sedantes).
- Hay que retirar el fármaco si el paciente sufre una convulsión.

dencia de 0,1% cuando se toman 300 mg al día. Es más frecuente en pacientes con antecedentes de convulsiones o con factores de riesgo de sufrirlas. El riesgo de convulsiones asociado a los antidepresivos, sobre todo los tricíclicos, es bien conocido. El bupropión inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina; este mecanismo podría explicar que produzca convulsiones en algunos pacientes.

En abril pasado la prensa británica se hacía eco de algunos casos mortales supuestamente relacionados con bupropión, a raíz de las notificaciones recibidas en el sistema de farmacovigilancia británico. El Comité de Seguridad de los Medicamentos (CSM) británico había recibido, hasta el 31 de marzo de 2001 un total de 4.986 notificaciones, 35 de las cuales fueron mortales (sobre un total estimado de 360.000 pacientes tratados desde su comercialización). El CSM consideró que no había indicios de alarma, ni que se tuvieran que tomar otras medidas diferentes de las habituales para fármacos de reciente comercialización, porque no todos los casos eran claros (8 pacientes no estaban recibiendo el tratamiento en el momento de su muerte) y en la mayoría se identificaron causas alternativas de muerte. El CSM no ha informado claramente sobre el número de casos

mortales notificados atribuidos a convulsiones. La Agencia Española del Medicamento publicó una nota informativa en la que añadía que en los pocos casos en que se podía hablar de una cierta participación del fármaco, los pacientes tenían alguna contraindicación a su uso. Por tanto, aconseja seguir las precauciones y contraindicaciones que constan en la ficha técnica del fármaco (véase el recuadro) y notificar cualquier sospecha de reacción adversa.

Bibliografía

1. Agencia Española del Medicamento. Bupropión 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. **Redacción y coordinación** Montserrat Bosch.

Comité 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 Farmacología. 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 Farmacología es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en **Butlletí Groc** no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88
Subscripciones. España, 2.700 ptas. (16,23 €); extranjero 14 \$.
Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacología (adjuntando fotocopia del carnet de estudiante)

Esta publicación se realiza con la ayuda del



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniqueu-ho a l'Institut Català de Farmacología.