



ÍNDICE

1. La seguridad de los medicamentos a debate
2. Noticias sobre seguridad de medicamentos
 - 2.1. Elidel® (pimecrolimus) y Protopic® (tacrolimus) y riesgo de tumores (4-4-2005)
 - 2.2. Administración de didanosina y tenofovir: nuevos datos de eficacia y seguridad desaconsejan su uso concomitante (2-3-2005)
 - 2.3. Anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2 y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso (18-2-2005)
 - 2.4. Hepatitis inducida por el tratamiento combinado de rifampicina con saquinavir/ritonavir: datos procedentes de un ensayo clínico (11-2-2005)
 - 2.5. Posible confusión en el cambio de una insulina rápida humana (Actrapid®, Humulina®, Humaplust®) por un análogo de insulina rápida (Novorapid®, Humalog®) (3-2-2005)
 - 2.6. Galantamina (Reminyl®): incremento de la mortalidad en pacientes con deterioro cognitivo leve. Datos preliminares de dos ensayos clínicos (26-1-2005)
 - 2.7. Suspensión de comercialización de la especialidad farmacéutica Meleril® (tioridazina) (18-1-2005)
 - 2.8. Atazanavir (Reyataz®): interacción farmacocinética con omeprazol (29-12-2004)
 - 2.9. Parecoxib (Dynastat®): riesgo cardiovascular en cirugía de derivación coronaria (bypass) y reacciones dermatológicas graves (27-12-2004)
 - 2.10. Laxantes con alto contenido en fosfatos: riesgo de hiperfosfatemia (21-12-2004)
 - 2.11. Nuevos datos sobre la seguridad cardiovascular de celecoxib (Celebrex®) (20-12-2004)
 - 2.12. Uso de medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en el tratamiento de trastornos depresivos en niños y adolescentes (17-12-2004)
 - 2.13. Cisaprida: suspensión de comercialización (22-11-2004)
3. VI Jornadas de Farmacovigilancia.

1

La seguridad de los medicamentos a debate

Ibáñez Ruiz C, Esteban Calvo C y Gil López-Oliva A

Durante el año 2004 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha emitido 17 notas comunicando a los profesionales sanitarios información sobre riesgos asociados al uso de los medicamentos, frente a las 10 notas informativas por año emitidas entre el 2001 y el 2003. Las 6 notas distribuidas entre enero y marzo de 2005 parecen confirmar que se está produciendo un cambio. Además, cada vez es más frecuente que la AEMPS considere necesario informar de riesgos asociados a errores de medicación o de riesgos asociados a medicamentos en condiciones de uso no autorizadas, pero que se sospecha que se están produciendo, aunque en ambos casos no hayan dado lugar a modificaciones o restricciones de las condiciones de uso aprobadas para esos medicamentos.

En el último año se ha procedido a la reevaluación de la relación beneficio/riesgo en cada una de las indicaciones aprobadas, o para las que se estaba estudiando su aprobación, de un conjunto de medicamentos, algunos con una notable prevalencia de uso, debido a la identificación y evaluación de diversos problemas de seguridad. Los casos de detección del incremento de riesgo de accidentes cardiovasculares asociados a **inhibidores selectivos de la COX-2** y a la **terapia hormonal sustitutiva**, del incremento de riesgo de acontecimientos cerebrovasculares asociados al uso de **risperidona** y **olanzapina** en pacientes con demencia o del incremento del riesgo de comportamiento suicida en niños y adolescentes con **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina** han originado un amplio debate en la

prensa biomédica que incluso ha trascendido a los medios de comunicación de todo el mundo. Se ha cuestionado la fiabilidad de los datos origen de las alertas, el resultado de su evaluación y las medidas adoptadas para gestionar cada uno de estos riesgos. Como consecuencia, la evaluación precomercialización de la seguridad de los medicamentos, la farmacovigilancia que se realiza una vez que éstos se comercializan, la accesibilidad de la información sobre los riesgos de los medicamentos, la independencia de los investigadores y de los evaluadores que participan en el desarrollo de los fármacos y de los Comités de Expertos que asesoran a las Agencias Reguladoras han sido motivo de una profunda reflexión.

En los ejemplos anteriores estos riesgos se han detectado mediante ensayos clínicos controlados randomizados cuyo objetivo principal era demostrar eficacia, aunque en la mayoría de las ocasiones se ha necesitado recurrir a la herramienta del metaanálisis y, por supuesto, las Agencias Reguladoras han procurado analizar toda la información disponible, estuviera o no publicada. En algunos casos, la información del ensayo clínico era contradictoria con la hipótesis generada previamente por estudios observacionales, aunque coherente con previos metaanálisis de ensayos clínicos¹. Para los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en niños y adolescentes los estudios observacionales apuntan en la misma dirección que los ensayos clínicos².

Son muchas las preguntas que estas alertas suscitan.

¿ES ADECUADA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO DE LOS MEDICAMENTOS PRECOMERCIALIZACION?

Todos los estudios realizados en seres humanos previamente a que se autorice la comercialización de un medicamento deben estar encaminados a probar su eficacia y su seguridad en una población determinada y unas condiciones concretas de uso. Los objetivos de seguridad son objetivos secundarios en la mayoría de estos estudios; no obstante, estos ensayos clínicos permiten detectar, cuantificar y describir adecuadamente los riesgos con frecuencias superiores al 1%, en personas sin comorbilidades ni politerapia, fundamentalmente de edades intermedias. Esta situación viene determinada por el interés en maximizar la probabilidad de detectar algún tipo de efecto beneficioso si éste existe. La demanda de la sociedad y las recomendaciones oficiales parecen apuntar a la exigencia de una mayor representación de poblaciones vulnerables, como ancianos, niños y mujeres, en las fases finales del desarrollo del medicamento. Se reclama una mayor duración de la evaluación del efecto del fármaco cuando se trate de medicamentos destinados a uso crónico o intermitente y un mayor número de personas expuestas cuando los datos previos de seguridad, con el fármaco en estudio o moléculas similares, sugieran un riesgo concreto. Parece necesario mejorar la recopilación de los datos de seguridad proporcionados por los estudios realizados precomercialización, en cuanto a calidad y cantidad, que permita su análisis conjunto. Se pide la accesibilidad a toda la información generada a partir de la investigación clínica, tanto la de eficacia como la de seguridad, así como mayor transparencia en los resultados de la evaluación de cada medicamento por parte de las Agencias Reguladoras. Estas mejoras conducirían a un conocimiento mayor de los riesgos asociados al uso de los medicamentos pero no cerrarían el proceso. Sólo las condiciones de uso en la práctica habitual son el marco en el que establecer la efectividad y seguridad real de un medicamento.

Los pacientes y los médicos prescriptores, la sociedad en general, parece estar dispuesta a asumir un cierto grado de incertidumbre en el conocimiento del riesgo de los medicamentos a cambio de un acceso rápido a nuevas alternativas terapéuticas, por lo que nunca será suficiente la información sobre los riesgos de los medicamentos en esta fase, haciendo imprescindible la existencia de una farmacovigilancia eficiente una vez que estos se comercialicen.

¿SON ADECUADOS LOS SISTEMAS DE FARMACOVIGILANCIA?

Una vez que el medicamento se comercializa, es utilizado en poco tiempo por cientos de miles de personas en todo el mundo en condiciones, que en ocasiones, difieren de las aprobadas por las autoridades sanitarias. La identificación de un nuevo riesgo, a partir de entonces, descansa fundamentalmente en los Programas de Notificación Espontánea de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos por parte de los profesionales sanitarios, directamente a los Centros de Farmacovigilancia (tarjeta amarilla) o a través de los laboratorios farmacéuticos. Esta información, junto a la generada por estudios formales realizados una vez que el medicamento se comercializa, es analizada periódicamente en lo que internacionalmente se conoce como Informes Periódicos de Seguridad, cada uno de los cuales debe contener una nueva reevaluación de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se echa en falta la existencia de una farmacovigilancia activa. Apenas se realizan rigurosos estudios postautorización, ensayos clínicos o estudios observacionales, con grupo control, con objetivos principales de seguridad y, de los que se realizan, son pocos los que se hacen públicos. Son excepcionales los registros de pacientes. La promoción de estudios de efectividad y seguridad por parte de los proveedores de salud o de las sociedades científicas es escasa, si no inexistente, en la mayoría de los países. Se espera de las Agencias Reguladoras que exijan y promuevan planes específicos de

farmacovigilancia postcomercialización, que se ajusten a las características del medicamento y de la población a la que está destinado.

¿A QUÉ POBLACIÓN AFECTA ESTOS PROBLEMAS?

Potencialmente toda persona expuesta a cualquier medicamento podría presentar una reacción adversa, pero cuando el riesgo de que se produzca ésta es bajo (<1:1000) parece que a nivel individual podría ser asumible. Sin embargo, desgraciadamente, cuando estos riesgos tan bajos nos preocupan suele ser porque aportan una importante morbilidad o conllevan incremento de mortalidad. A nivel de la población estos riesgos son además relevantes si se trata de medicamentos de uso muy prevalente. Aún es mayor el impacto sobre la salud de la población cuando el medicamento causa un incremento de riesgo de enfermedades prevalentes y de alta mortalidad, como enfermedad cardiovascular, cerebrovascular o cáncer, porque aunque este incremento de riesgo fuera pequeño, significaría aumentar notablemente el número de personas afectadas por la enfermedad.

En concreto, en relación con las alertas que se resumen en este boletín, por ejemplo, en Madrid³, cada día unos 700 pacientes recibían una dosis estándar de **tioridazina**, tratamientos que han debido ser revisados tras su retirada. En el caso de la **cisaprida** se estima que estaban expuestos unos 250 pacientes, de los que aproximadamente el 34% son menores de 15 años. Las notas informativas relacionadas con **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina** en niños y adolescentes han modificado su uso: Mientras que entre los meses de enero a marzo de 2004 se prescribieron inhibidores de recaptación de serotonina a aproximadamente 1000 pacientes de 14 o menos años de edad cada mes, entre octubre a diciembre esta cifra ha descendido a aproximadamente 700 pacientes cada mes. Será necesario que se reevalúe el tratamiento de aproximadamente 500 pacientes tratados

simultáneamente con **tenofovir y didanosina** y el de cerca de 300 tratados con **atazanavir**. Por el contrario, de los 3.507 pacientes a los que se les prescribió **galantamina** en los tres últimos meses de 2004, el 94% tenían más de 65 años, y sólo sería necesario replantearse el tratamiento si entre ellos hubiera algún paciente con deterioro cognitivo en vez de enfermedad de Alzheimer leve a moderada. En el mes de febrero de 2005 no menos de 2.103 pacientes recibieron tratamiento con pimecrolimus (1.338) o con tacrolimus (765); el 15% de estos pacientes tienen menos de 2 años, cuando en la ficha técnica de ambos medicamentos aparece explícitamente que la indicación es en pacientes de 2 o más años de edad. En el caso del celecoxib las cifras son más importantes, ya que estaríamos hablando de reevaluar la existencia de las contraindicaciones añadidas y, en los 6 últimos meses de 2004, cerca de 11.000 pacientes diferentes en la Comunidad de Madrid recibieron al menos una prescripción de celecoxib.

a un mayor interés y rigor en la valoración de los beneficios en relación con los riesgos de las actividades terapéuticas^{5, 6, 7} y por otra parte llama la atención las reticencias que existen incluso ante la actitud de información a la población sobre posibles daños de los medicamentos⁸.

Es posible que plantearse durante un juicio clínico que una enfermedad que atendemos puede estar producida por un medicamento, si previamente esto no se conoce, denote una gran astucia y habilidad. Una vez que esto ha sucedido, ponerlo en conocimiento de las personas que se encargan de identificar los nuevos riesgos de los medicamentos es una obligación legal además de ética. En ocasiones, decidir la opción terapéutica que presenta el mejor balance beneficio/riesgo en un paciente individual va más allá de los conocimientos científicos y entra en el terreno de los valores. Cuando esta situación se da, los pacientes tienen derecho a ser adecuadamente informados y manifestar sus preferencias⁹.

El objetivo final de todo el proceso de gestión de los riesgos asociados al uso de los medicamentos es minimizarlos. La información eficiente a los profesionales sanitarios forma parte del proceso, y sin ella se hace impensable la adopción de las medidas adecuadas. Pero forma parte de esta reflexión si no sería necesario promover un mayor conocimiento y concienciación de estos riesgos entre la población. Nadie lo pone en duda cuando se trata de prevenir las graves consecuencias de una hipoglucemia en un diabético o una hemorragia en un paciente anticoagulado o un shock anafiláctico en un paciente con antecedentes de reacción de hipersensibilidad a una penicilina.

Garantizar a la sociedad que los medicamentos disponibles en el mercado aportan mayores beneficios que los riesgos que conlleva su uso en las condiciones autorizadas, al igual que colaborar con el uso más seguro posible de estos recursos terapéuticos es una tarea en la que todos estamos implicados.

¿ESTAMOS ANTE UNA CULTURA DE UN USO SEGURO DE LOS MEDICAMENTOS?

Toda administración de medicamentos conlleva algún tipo de riesgo de que se produzca un acontecimiento adverso. Sin embargo, la percepción de este riesgo parece diferente entre los pacientes que entre los prescriptores, incluso es diferente entre los distintos tipos de médicos prescriptores⁴. Es posible que incluso no sea la misma entre los expertos que evalúan los medicamentos y los que evalúan la relación beneficio/riesgo cuando ya se ha suscitado un problema de seguridad. El afán de los profesionales porque no haya pacientes a los que no se les ofrezca una alternativa terapéutica farmacológica conculca paradójicamente en ocasiones el principio del "*primum non nocere*", cuando se prefiere administrar un medicamento con un riesgo potencial de producir daño, aunque su eficacia sea dudosa o no se haya demostrado. Reconforta la actitud que se aprecia entre los expertos en la evaluación de la información clínica, respecto

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Mc Pherson K, Hemminki E. Synthesising licensing data to assess drug safety. *BMJ* 2004; 328:518-520.
- 2 Report of the CSM expert working group on the safety of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. En <http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/SSRIfinal.pdf>. Consulta realizada el 29/03/2005.
- 3 Datos elaborados y facilitados por la Subdirección General de Asistencia Farmacéutica. Dirección General de Farmacia y productos Sanitarios de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.
- 4 Montastuc JL, Bongard V, Lapeyre-Mestre M. Perception of the risk of gastrointestinal adverse drug reactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs (including coxibs): differences among general practitioners, gastroenterologists and rheumatologists. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;59(8-9):685-8.
- 5 Cuervo LG, Clarke M. Balancing benefits and harms in health care. *BMJ* 2003; 327:65-6.
- 6 CONSORT Group. Better Reporting of Harms in Randomized Trials: An Extension of the CONSORT Statement. *Ann Intern Med* 2004; 141:781-788.
- 7 ISDB EU: Berlin Declaration on Pharmacovigilance. http://www.isdbweb.dspace.it/pdf/Berlin_Declaration_on_Pharmacovigilance_January_2005.pdf
- 8 Anon. Statement Regarding FDA Decision on Two Eczema Medications by American Academy or Dermatology. <http://www.medicalnewstoday.com> 11 de marzo de 2005.
- 9 Blasco Oliete M. Cuando el riesgo supera el beneficio. *Aten Primaria*. 2004 Mar 15;33(4):218.