

# R. A. M.

## Reacciones Adversas a Medicamentos

Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid

Volumen 4 N.º 3

Diciembre 1.996

## Indice

- 1.- RIESGO CARDIOVASCULAR Y USO DE DIHIDROPIRIDINAS.
- 2.- RESULTADOS DEL PROGRAMA DE <<TARJETA AMARILLA>>. AÑO 1996.
- 3.- ACTITUD DE LOS MEDICOS ANTE EL PROGRAMA DE NOTIFICACION ESPONTANEA: A PROPOSITO DE UNA ENCUESTA.
- 4.- BREVES: CAMBIO DE NOMBRE DE LA ESPECIALIDAD «ACTOL®» POR «NIFLACTOL®».

### 1.- RIESGO CARDIOVASCULAR Y USO DE DIHIDROPIRIDINAS.

Durante los últimos meses de 1995 se publicaron una serie de artículos en varias revistas médicas que señalaban el incremento de riesgo de infarto de miocardio en pacientes hipertensos o con insuficiencia coronaria en tratamiento con calcio-antagonistas en general y con nifedipino en particular. Tras su publicación, y durante 1996 ha tenido lugar un intenso debate científico, en revistas especializadas, que vamos a utilizar para ilustrar diversos puntos de vista sobre la bondad de los métodos de investigación utilizados, la

relevancia clínica de los datos, o las consecuencias de estos estudios para el tratamiento de estas patologías. En estas breves líneas se pretende comentar alguno de estos aspectos, sobre todo los más interesantes desde el punto de vista de la farmacoepidemiología y del balance beneficio/riesgo de los medicamentos, ahora que la temperatura del debate ha descendido considerablemente.

El primer artículo al que nos referimos (Psaty BM, 1995) fue

Dirigir la correspondencia a:  
Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid.  
Departamento de Farmacología y Terapéutica.  
Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma.  
C/ Arzobispo Morcillo s/n. 28029 MADRID.  
Fax: 397-53-53  
Tlfn.: 397-53-34

Este Boletín es una publicación gratuita destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia.

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



un estudio de casos y controles en el que se compararon 623 pacientes hipertensos que habían sufrido un infarto de miocardio con otros 2032 pacientes hipertensos sin infarto de miocardio. El objetivo de este estudio era comparar el riesgo de padecer un infarto de miocardio en los pacientes tratados para la hipertensión con los diversos grupos de fármacos disponibles. Los resultados del estudio sugerían un riesgo 60% mayor en aquellos pacientes tratados previamente con verapamil, diltiazem o nifedipino si se comparaba con diuréticos, siendo los riesgos relativos diferentes según la dosis e indicando claramente un efecto dosis dependiente, por ejemplo el riesgo ajustado para dosis bajas era de 1'13 (IC<sub>95%</sub> 0'75-1'71), 1'42 para dosis medias (IC<sub>95%</sub> 0'97-2'07) y 1'72 para dosis altas (IC<sub>95%</sub> 1'20-2'75).

El segundo artículo, que en corto espacio de tiempo vino a incidir sobre este punto, era un metaanálisis (Furberg CD, 1995) del mismo grupo de autores, en el que se revisaban 16 ensayos clínicos que evaluaban la eficacia de nifedipino de acción corta frente a placebo en la prevención secundaria del infarto de miocardio. En total, el metaanálisis revisaba 16 ensayos con 8350 pacientes (12 ensayos realizados en pacientes con infarto de miocardio, 3 ensayos en pacientes con angina inestable y un ensayo en angina estable), concluyendo que el riesgo de mortalidad era un 16% superior al placebo, riesgo relativo ajustado 1'16 (IC<sub>95%</sub> 1'01-1'33), de nuevo dosis dependiente. El riesgo si se utilizaban dosis entre 30 y 50 mg/día era de 1'06 (IC<sub>95%</sub> 0'89-1'27), con dosis de 60 mg/día 1'18 (IC<sub>95%</sub> 0'93-1'50), y con 80 mg/día o superiores 2'83 (IC<sub>95%</sub> 1'35-5'93).

El tercer artículo, publicado a finales de 1995, era un estudio de cohorte (Pahor M, 1995) en el que se evaluaba la mortalidad por cualquier causa en 906 pacientes tratados crónicamente con diferentes hipotensores. El estudio ofrecía datos sobre un total de 3583 pacientes/año y concluía, al igual que los anteriores, que el riesgo relativo ajustado de fallecimiento por enfermedad cardíaca era superior en la población tratada con nifedipino de acción corta, si se comparaba con la tratada con betabloqueantes, riesgo relativo ajustado 1'9 (IC<sub>95%</sub> 0'8-4'3), siendo el riesgo relativo de mortalidad por cualquier causa 1'7 (IC<sub>95%</sub> 1'1-2'7), de nuevo dosis dependiente. Además, en este estudio, los riesgos para padecimientos no fatales (insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria e infarto no fatal), también se incrementaban en el grupo tratado con nifedipino de acción corta.

Estos datos resultaban sorprendentes por diversas razones, primordialmente porque los calcio-antagonistas llevan siendo utilizados en la terapéutica de la hipertensión y en la angina de pecho largos años, y la mayoría de los médicos, textos de terapéutica y autoridades sanitarias reconocían dichas indicaciones; sin embargo, si se revisa con detenimiento la literatura aparecen unos pocos datos hace ya años que debían habernos puesto sobre aviso (HINT, 1986).

La primera reflexión que ante estos datos podríamos hacer sería: ¿es posible que, aun a pesar de su efecto

favorable sobre dolor anginoso o tensión arterial estos fármacos no aumenten la supervivencia?, o ¿es que los métodos utilizados para detectar estos efectos no han sido los adecuados?.

La primera pregunta nos debe hacer pensar en el hecho de que durante el desarrollo e investigación clínica de muchos fármacos se buscan objetivos y se analizan parámetros de evaluación directamente relacionados con el propio mecanismo de acción de los fármacos, así por ejemplo, en la investigación con vasodilatadores, se pretende que bajen la presión arterial o que mejoren índices de funcionalismo cardíaco. Este tipo de parámetros de evaluación, conocidos como parámetros intermedios o subrogados, transmiten una idea de actividad del medicamento en el contexto fisiopatológico de la enfermedad, pero podrían no asociarse directamente con el objetivo último de la terapéutica, que en el caso de la hipertensión arterial y de la enfermedad coronaria no es disminuir la tensión arterial ni los episodios de dolor coronario, sino disminuir los riesgos vitales de estas enfermedades y por tanto prolongar la supervivencia de los pacientes afectados.

Podría señalarse la facilidad de manejar tales argumentos a posteriori, y tendrían razón quienes así lo hicieran, pero no es menos cierto que se trata de aprender de los errores pasados. Si bien el desarrollo de nuevos fármacos necesariamente debe empezar, por condicionamientos éticos y científicos, por la búsqueda de eficacia basada en parámetros intermedios objetivables a corto plazo y con un número pequeño de pacientes expuestos; no es menos cierto que a partir de ese momento, esté o no comercializado el medicamento, se hace necesario evaluar a largo plazo los objetivos sobre supervivencia y seguridad como única manera de situar a cada fármaco en el lugar que le corresponda dentro de la terapéutica.

En cuanto a la idoneidad de los métodos de investigación y análisis utilizados para establecer el balance beneficio-riesgo de los medicamentos, lo que se podría concluir es que todos los procedimientos tienen sus ventajas y desventajas ya sea por valoraciones éticas, fortaleza metodológica o en términos de rapidez de ejecución. Es cierto que los estudios observacionales tienen limitaciones, inherentes a su propio diseño, a la hora de probar hipótesis ya que es difícil controlar la totalidad de los sesgos y factores de confusión. Por otro lado, es bien sabido que el talón de Aquiles de los metaanálisis reside en los criterios de selección de los ensayos a metaanalizar, y que cuando los riesgos son muy pequeños, la inclusión o exclusión de un ensayo u otro puede alterar la significación estadística de todo el metaanálisis. Pero pensar que por ello el único método aceptable sería el ensayo clínico es una simpleza, el ensayo clínico es el único método experimental del que disponemos en la investigación clínica moderna, pero no está exento de problemas de diversa índole, éticos, de duración, tamaño muestral, etc, que a veces impiden su realización. En lo que a los estudios comentados se refiere, habrá que admitir que, aunque



criticables, sus conclusiones perduran, tal y como ha quedado establecido en las recomendaciones de la FDA, CPMP y las autoridades españolas, (FDA, 1996; CPMP, 1996; CNF, 1996) y hoy por hoy, la discusión no es tanto si nifedipino de acción corta aumenta el riesgo de infarto de miocardio de manera «estadísticamente significativa» o no, sino que sin duda alguna, lo que no ha demostrado es que prolongue la vida del paciente, aquello para lo que en teoría se debería haber prescrito.

Otra reflexión que conviene hacerse es la que se refiere a la costumbre, muy extendida entre los médicos, de suponer que la demostración de un efecto para un fármaco es extensible, casi automáticamente, al resto de los fármacos del grupo. Los datos derivados de los estudios aludidos han permitido centrar los efectos deletéreos de los calcio-antagonistas exclusivamente en nifedipino de acción corta, ya que el comportamiento de diltiazem y verapamil es distinto, y no se ha demostrado que se asocien con incremento de la mortalidad. No está tan claro lo que podría ocurrir con otras dihidropiridinas de perfil farmacocinético parecido al nifedipino, pues parece que el origen del problema podría estar en la respuesta neurohumoral a la vasodilatación rápida inducida por estas dihidropiridinas (Epstein M, 1996) y con amlodipino e incluso con nifedipino de liberación sostenida este último efecto no se produce. En todo caso este problema no está resuelto, ya que existen algunas sugerencias conflictivas al respecto procedentes de estudios todavía no publicados. Están en marcha multitud de ensayos que permitirán resolver las dudas sobre el efecto que otras dihidropiridinas, calcio-antagonistas e hipotensores tienen sobre la supervivencia en la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca y la hipertensión arterial a largo plazo.

Por último, otra reflexión sobre la que merece la pena detenerse, muy vinculada a las anteriores, supone la toma de conciencia sobre la necesaria actualización y formación continua que los profesionales de la salud debemos experimentar a fin de mantener al día nuestros conocimientos en todas las áreas, pero en particular en la terapéutica. Estas deliberaciones sobre nifedipino de acción corta, y sobre otros calcio-antagonistas nos debe hacer pensar en los criterios de selección que utilizamos a la hora de prescribir medicamentos.

En los últimos diez años la utilización de antihipertensivos en nuestro país se ha triplicado, casi todo a expensas de fármacos modernos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los calcio-antagonistas, sin que haya variado de forma significativa el uso de diuréticos o betabloqueantes. Resulta sin embargo que son estos grupos de fármacos los únicos que han demostrado verdaderamente ser útiles para prolongar la vida de los pacientes anginosos e hipertensos disminuyendo las complicaciones de la enfermedad hipertensiva y aumentando la supervivencia en pacientes.

## BIBLIOGRAFIA

- CNF. Comisión Nacional de Farmacovigilancia. Sesión XXV, 12 de Marzo de 1996.
- Epstein M. Calcium antagonists: still appropriate as first line antihypertensive agents. *Am J Hypertens* 1996;9:110-121.
- FDA panel recommends minimal changes to calcium blockers. *Scip* 1996;2099:8-19.
- Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine: dose related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995;92:1326-1331.
- Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT) Research Group. Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomized, double blind, placebo controlled comparison of recurrent ischaemia in patients treated with nifedipine or metoprolol, or both. *Br Heart J* 1986;56:400-413.
- Pahor M, Guralnik JM, Corti MC, Foley DJ, Carbonin P, Havlik RJ. Long term survival and use of antihypertensive medications in older persons. *J Am Geriatr Soc.* 1995;43:1191-1197.
- Psaty BM, Heckberg SR, Koepsell TD y cols. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995;274:620-625.
- Report of the CPMP Expert group of 15 april 1996 to the CPMP plenary meeting. Calcium antagonist. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. CPMP/386/96.