

► En este número:

p 17 / I: Criterios de seguridad en la selección de medicamentos p 19/III: Notas informativas de la Agencia Española del Medicamento (AEM).

Criterios de seguridad en la selección de medicamentos

En los últimos años, en materia de selección de medicamentos han primado los criterios de eficacia y costes, habiéndose desarrollado en menor medida los referidos a la seguridad. Además de esta escasa formación, existen una serie de posibles falacias (muy arraigadas) que pueden condicionar una elección inadecuada de la prescripción en cuanto a la valoración del riesgo (Tabla 1).

La selección de medicamentos en cuanto a su seguridad debería establecerse en base a los siguientes criterios: a) gravedad de las RAM (letalidad y/o morbilidad de las principales RAM conocidas para dicho/s fármaco/s); b) incidencia de dicha/s patología/s yatrogénica/s; c) de la seguridad comparada respecto a otras alternativas terapéuticas de eficacia clínica contrastada; d) nivel de evidencia científica de a), b), y c) (Tabla 2).

En relación al último criterio, es necesario aclarar que si bien la medicina basada en la evidencia sitúa al ensayo clínico (EC) en el mayor nivel de evidencia, en la práctica ello sólo es cierto para las RAM frecuentes y las que se derivan del propio mecanismo de acción del fármaco (que son fundamentalmente las que pueden detectarse en los EC), por lo que su valor es muy limitado. En efecto, los EC tienen:

- Un **insuficiente poder estadístico** para detectar RAM raras o muy raras (Tabla 2) (2) pero que pueden ser eventualmente graves (y determinantes) en la elección del tratamiento, si existen alternativas terapéuticas más seguras.

Posibles falacias sobre la seguridad de los nuevos medicamentos

- **Cultural:** El último fármaco (como cualquier "último" producto de consumo), con más sofisticado mecanismo de acción, más caro, fruto de más de 10 años de investigación y con escasos riesgos según el máximo nivel de evidencia (ensayo clínico; [EC]), debe ser también el más seguro.
- **Autorización:** Si el medicamento se ha dado de alta en el registro a nivel nacional, europeo o norteamericano es porque será seguro.
- **Promocional:** En la información difundida por la industria farmacéutica, o bien se niega que el nuevo fármaco tenga reacciones adversas (RAM) o se afirma que es más seguro que los afines anteriormente comercializados.
- **"Científica":** Con frecuencia encontramos artículos de revisión o editoriales en revistas científicas de prestigio o conferencias de líderes de opinión en los que se habla de las bondades del nuevo fármaco en materia de seguridad.
- **Experiencia personal:** Referida a tener una percepción individual del riesgo ("no he tenido problemas en mis pacientes").
- **Efecto "de clase":** La mayoría de antiH₂ pueden elevar en algunos pacientes las cifras de transaminasas pero se consideran fármacos seguros; sin embargo, existen antecedentes de antiH₂ que no llegaron a comercializarse (oxmetidina, zaltidina) o se tuvieron que retirar tras su comercialización (nipertodina, ebrotidina) por asociarse a una mayor incidencia y/o gravedad de hepatotoxicidad.
- **Efecto de "dosis baja":** Los fármacos comercializados a dosis más bajas tienen una mayor potencia farmacológica. Aunque teóricamente la dosis guardarían una equivalencia terapéutica respecto al resto de fármacos del grupo, determinadas patologías del paciente o interacciones farmacológicas (farmacocinéticas o farmacodinámicas) puede producir una mayor repercusión en el aumento de su toxicidad (piroxicam-HGI; cerivastatina-rabdomiolisis).
- **Distinta e. química y/o "nuevo" y "más seguro" mecanismo de acción:** Potencialmente más seguros en algún aspecto de seguridad en los EC (pendiente de confirmar en la práctica) pero con posible incremento de otro tipo de RAM derivadas del novedoso mecanismo de acción (Inhibidores selectivos COX-2: celecoxib, rofecoxib).

Tabla 1

Criterios para la evaluación de seguridad en selección de medicamentos

| a) Gravedad de la RAM (1) | b) Incidencia de la RAM (2) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 1) Aumento de mortalidad | 1) Muy frecuente: $\geq 1/10$ |
| 2) Amenaza vital | 2) Frecuente: $\geq 1/100$ y $< 1/10$ |
| 3) Aumento de los ingresos hospitalarios o prolongación de los mismos, enfermedad incapacitante | 3) Infrecuente: $\geq 1/1.000$ y $< 1/100$ |
| 4) RAM moderada | 4) Rara: $\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$ |
| 5) RAM leve | 5) Muy rara: $< 1/10.000$ |
| c) Grado de esencialidad | d) Nivel de evidencia científica (3) |
| 1) Se dispone de alternativas terapéuticas más seguras | 1) Revisiones sistemáticas. Metaanálisis. Megaensayos |
| 2) De seguridad similar | 2) Ensayo clínico aleatorizado |
| 3) De menor seguridad | 3) Estudios observacionales formales. Bases de datos automatizadas. |
| 4) No existen alternativas terapéuticas | 4) M. clínicos (series de casos). Tarjeta amarilla (TA) |

Tabla 2

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.hvrs.sspa@juntadeandalucia.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.

- **Capacidad muy limitada para identificar las RAM de tipo idiosincrático** (el 45% de los fármacos retirados del mercado en nuestro país en los últimos 10 años lo han sido por este motivo (4); así como aquellas que sólo aparecen tras una exposición crónica o que se presentan tras un largo período de latencia).
- **Escasa representatividad** (exclusión habitual de grupos de riesgo en los EC: ancianos, niños, insuficiencia hepática o renal, politerapia, etc.), poblaciones que en la práctica clínica habitual sí son expuestas a muchos de estos medicamentos (5) y pueden sufrir por tanto RAM que pasaron inadvertidas en dichos EC.

A estas limitaciones conceptuales, inherentes a los EC, habría que añadir dos más de carácter práctico que entendemos pueden ser tanto o más relevantes: el conocido sesgo de publicación (mayor cuando los resultados son negativos, p.e. RAM) (6) y la escasa calidad sobre toxicidad en los EC publicados. En una reciente revisión, se observó que sólo en el 46% de los EC publicados constaba la frecuencia de los motivos de suspensión del tratamiento debido a toxicidad (7).

Por estos motivos, aunque las series de casos tengan teóricamente un bajo nivel de evidencia en la práctica han demostrado ser (cuando se canaliza su información a través del programa universal de la TA) el método más eficiente en la detección de nuevos problemas de seguridad (en el 82% de los fármacos retirados del mercado en nuestro país en los últimos 10 años, el nivel de evidencia en que se basó la decisión fueron casos o series de casos) (4). La información que proporciona el programa de la TA depende de: la participación (en parte subsanada por el carácter internacional del programa), del tiempo de comercialización (es mayor si más de 5 años postcomercialización) y de la prevalencia de uso. Los estudios observacionales formales (o los desarrollados a partir de las bases de datos automatizadas) son de gran utilidad (particularmente, en patologías relativamente raras), permiten

cuantificar la magnitud del riesgo y comparar el riesgo de los distintos fármacos; si bien, son escasos los llevados a cabo por investigadores independientes.

A partir del análisis crítico (3) de todo lo anteriormente expuesto, podría plantearse la siguiente propuesta de clasificación de riesgos de los medicamentos (Tabla 3).

Propuesta de clasificación de riesgos de los medicamentos¹

Menor riesgo: a) Amplia información sobre seguridad sin problemas relevantes en términos de morbilidad o mortalidad (hidroclorotiazida-hipertensión; paracetamol-analgésia); b) más de 5 años de comercialización y elevada experiencia de uso (pravastatina-dislipemia)

Riesgo medio o incierto: a) Amplia información sobre riesgos pero de seguridad intermedia (la mayoría de AINE); b) menos de 5 años comercialización y/o baja prevalencia de uso (tolterodina-vejiga neurógena).

Mayor riesgo: Amplia información sobre seguridad con problemas relevantes en términos de morbilidad o mortalidad y con alternativas terapéuticas más seguras (ticlopidina-profilaxis AVC)

1. Esta clasificación es meramente orientativa, ya que la adecuación de la prescripción para cualquiera de las 3 categorías dependerá de la patología asociada y/o del potencial uso de otros fármacos que la justifiquen o por el contrario la contraindiquen. Además, tiene un carácter dinámico pudiendo modificarse en función de la información que sobre seguridad se vaya generando.

Tabla 3

Por último, en la tabla 4 se exponen los dos mensajes esenciales a tener presentes en el complejo proceso de

selección que implica la prescripción de medicamentos.

Mensaje clave en materia de seguridad sobre la prescripción de medicamentos¹

Para los nuevos fármacos: existe un mayor "nivel de incertidumbre" del riesgo, porque tienen una mayor probabilidad (aunque esto es impredecible) de que puedan descubrirse RAM de naturaleza y/o incidencia y/o gravedad desconocidas, cuando se utilizan en la práctica clínica habitual, dado que tan sólo se dispone de la limitada información sobre riesgos que aportan los EC.

Para los fármacos con mayor experiencia de uso: el "nivel de incertidumbre" del riesgo es menor, pues disponemos de la información sobre riesgos procedente de los EC, del programa internacional de la TA y de los posibles estudios epidemiológicos que hayan podido realizarse. Además, con frecuencia son los fármacos que "ya" han demostrado eficacia en términos de relevancia clínica (↓ mortalidad y/o morbilidad) y suelen tener un menor coste (viejos antihipertensivos y viejas estatinas).

1. Sólo con el tiempo (gracias al programa de la TA y a los estudios epidemiológicos que se lleven a cabo) se irá desvaneciendo el nivel de incertidumbre en cuanto al riesgo. A priori, es imposible predecir si acabará teniendo un perfil de seguridad mejor, peor o sencillamente parecido al resto de alternativas terapéuticas.

Tabla 4

Bibliografía

1. *Sistema Español de Farmacovigilancia. Manual de codificación (marzo 1996, 3ª versión).*
2. *Frequency of adverse drug reactions. Guidelines for preparing core clinical safety information on drugs. Report from CIOMS Working Group III, Geneva 1995. [citado de 29-9-03] Disponible en URL: <http://www.who.pharmasoftware.se/defs.html>*
3. *Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Medicina basada en la evidencia. Como practicar y enseñar la MBE. Madrid: Harcourt, 2001.*
4. *Arnaiz JA, Carné X, Riba N, Codina C, Ribas J, Trilla A. The use of evidence in pharmacovigilance. Case reports as the reference source for drugs withdrawals. Eur J Clin Pharmacol, 2001; 57: 89-91.*
5. *Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y farmacovigilancia. En: Laporte JR, Tognoni G (eds). Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas SA, 1993: 1-24.*
6. *Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM et al. Sponsorship, authorship, and accountability. N Engl J Med 2001; 345: 825-7.*
7. *Ioannidis JP, Law J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. JAMA 2001; 285: 437-43.*

▶ Notas informativas de la Agencia Española del Medicamento (AEM)

Suspensión de comercialización de nefazodona (Dutonin® Rulivan®) (Nota AEM, 7 de enero de 2003)

En la última evaluación del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (diciembre 2002) se constató el riesgo de hepatotoxicidad de nefazodona en base al análisis de todos los datos disponibles a nivel mundial, considerándose que dicho riesgo no compensa las posibles ventajas terapéuticas respecto a otros antidepresivos disponibles. Por ello, y teniendo en cuenta que existen alternativas terapéuticas de eficacia demostrada para el tratamiento de la depresión, el Comité ha recomendado a la Agencia Española del Medicamento la suspensión de la autorización de comercialización de las especialidades farmacéuticas que contienen nefazodona.

Reacciones cutáneas graves asociadas a amifostina (Ethyol®) (Nota AEM, 4 de febrero de 2003)

La Agencia Española del Medicamento, en el marco de un procedimiento coordinado con el resto de Autoridades Reguladoras de los Estados Miembros de la Unión Europea, ha procedido a modificar de forma urgente la información incluida en la ficha técnica y prospecto de la especialidad farmacéutica Ethyol® (amifostina).

El uso de amifostina está indicado en quimioterapia para la protección de los pacientes con tumores sólidos frente a la nefrotoxicidad de cisplatino, en pacientes con cáncer de ovario para la reducción del riesgo de infección relacionado con la neutropenia producida por cisplatino y en pacientes con cáncer de cabeza y cuello para prevenir la xerostomía inducida por la radioterapia. (ver ficha técnica de Ethyol®).

En los ensayos clínicos, de un total de 379 pacientes que recibieron amifostina como radioprotector, 4 presentaron una reacción adversa dermatológica grave (1%); en los pacientes que recibían qui-

mioterapia, 1 de 1356 presentó una reacción adversa dermatológica grave (0,07%).

En los últimos años se ha incrementado su utilización y, en consecuencia, también ha aumentado el número de reacciones adversas dermatológicas graves comunicadas en pacientes en tratamiento con amifostina (Ethyol®). Hasta la fecha, se han notificado un total de 35 casos de reacciones dermatológicas graves en todo el mundo, y 24 de ellos ocurrieron en pacientes que recibían amifostina como radioprotector. Se ha detectado que en al menos 10 de los casos el tratamiento con amifostina continuó a pesar de que el paciente ya mostraba signos sugerentes de una posible reacción cutánea grave.

Entre las reacciones notificadas se encuentran casos de necrosis epidérmica tóxica (11), Síndrome de Stevens-Johnson (10), eritema multiforme (8), toxicodermia (3) y erupciones con ampollas (3). Cuatro de los 35 casos notificados tuvieron desenlace fatal. El Sistema Español de Farmacovigilancia ha recibido hasta la fecha, 11 notificaciones que incluían reacciones dermatológicas, entre las que se encuentran un síndrome de Stevens-Johnson y dos casos de eritema multiforme; ninguna de ellas resultó mortal.

En base a la información disponible, se ha modificado con carácter urgente la ficha técnica del producto, en la que se han incluido una serie de recomendaciones sobre el manejo de las reacciones dermatológicas y una actualización de la frecuencia de aparición de estas reacciones (ver secciones 4.4 precauciones y advertencias de uso y 4.8 reacciones adversas de la ficha técnica adjunta).

Suspensión de comercialización de la especialidad farmacéutica Exolise®: extracto etanólico de *Camelia sinensis* (té verde) (Nota AEM, 7 de abril de 2003)

Exolise® es una especialidad farmacéutica publicitaria compuesta por extracto seco etanólico de té verde (*Camelia sinensis*) con un 25% de cate-

coles (galato de epigallocatecol) y 5-10 % de cafeína. Sus indicaciones autorizadas son el tratamiento temporal y complementario de las dietas de adelgazamiento en personas con ligero exceso de peso.

El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano ha revisado los datos de seguridad de las especialidades farmacéuticas con extracto de té verde como consecuencia de la notificación en España y en Francia de varios casos de reacciones adversas hepáticas relacionadas con la especialidad Exolise®.

En el Sistema Español de Farmacovigilancia se han notificado 4 sospechas de reacciones adversas hepáticas relacionadas con Exolise®; uno de los casos requirió ingreso hospitalario. En Francia se han comunicado 9 casos de reacciones hepáticas relacionadas con Exolise®.

Teniendo en cuenta las recomendaciones del Comité de Seguridad de Medicamento de Uso Humano, la Agencia Española del Medicamento, de acuerdo con el laboratorio titular de la autorización de comercialización de Exolise®, ha decidido suspender la comercialización de Exolise® como medida de precaución ante el riesgo de posibles reacciones hepáticas.

Suspensión de comercialización de astemizol (Alermizol®, Astemizol Ratiopharm®, Esmacen®, Hubermizol®, Laridal®, Narvizol®, Retolen®, Rifedot®, Simprox®, Urdrim®) (Nota AEM, 8 de abril de 2003)

Astemizol es un antihistamínico no sedante, cuyo uso se ha asociado a un mayor riesgo de arritmias ventriculares. Este riesgo arritmogénico se ha confirmado a través de los datos procedentes de estudios electrofisiológicos, sistemas de farmacovigilancia y estudios farmacoepidemiológicos.

En 1999 la Agencia Española del Medicamento solicitó a las compañías

farmacéuticas la introducción de información a este respecto en las fichas técnicas de todas las especialidades farmacéuticas con astemizol autorizadas en España.

Los datos de utilización de astemizol en España muestran una reducción en su consumo y la disponibilidad de este antihistamínico en el resto de los países europeos es muy reducida.

El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano ha reevaluado la relación beneficio/riesgo de astemizol en sus indicaciones terapéuticas autorizadas. La conclusión final del Comité ha sido que astemizol presenta un mayor riesgo arritmogénico respecto a las alternativas terapéuticas en sus indicaciones autorizadas, siendo por tanto su relación beneficio/riesgo desfavorable. Por lo que la Agencia Española del Medicamento ha decidido suspender la comercialización de las especialidades farmacéuticas que contienen astemizol.

Uso pediátrico de ácido acetilsalicílico/salicilatos y Síndrome de Reye (Nota AEM, 14 de mayo de 2003) (Recomendaciones del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano).

El síndrome de Reye (SR) es una enfermedad poco frecuente pero grave que afecta fundamentalmente a niños y adolescentes, aunque también se puede presentar en la edad adulta. Se caracteriza por cursar con encefalopatía grave y hepatopatía aguda. Generalmente el diagnóstico se realiza tras la exclusión de otras posibles enfermedades que cursan con características clínicas similares.

El desarrollo de SR se ha relacionado con la presencia previa de varicela, una enfermedad viral o un proceso febril y la administración de ácido acetilsalicílico (AAS). Algunos estudios epidemiológicos publicados a principios de los años 80 mostraban la asociación entre Síndrome de Reye y ácido acetilsalicílico. Como consecuencia, en España se adoptaron medidas informativas y se incluyó en los prospectos de las espe-

cialidades farmacéuticas que contienen AAS, la advertencia de que, en caso de fiebre, se recomendaba a los pacientes consultar al médico.

Se ha publicado recientemente un trabajo científico en el que se describe una reducción del número de casos comunicados de SR en Estados Unidos en los años posteriores a introducir la recomendación de no utilizar AAS en niños con procesos virales. El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, órgano asesor de la Agencia Española del Medicamento en materia de seguridad de medicamentos, ha reevaluado la relación beneficio/riesgo del AAS/salicilatos en sus indicaciones pediátricas. La información disponible no permite descartar una asociación entre el Síndrome de Reye y el uso de AAS en niños con procesos febriles.

Como conclusión, el CSMH ha realizado las siguientes recomendaciones a la Agencia Española del Medicamento:

- Anular del registro las especialidades farmacéuticas publicitarias (EFP) infantiles que contengan ácido acetilsalicílico/salicilatos en su composición, tanto monofármacos como asociaciones con otros principios activos.
- Establecer la necesidad de prescripción médica para todas las especialidades que contengan ácido acetilsalicílico/salicilatos en dosis inferiores a 500 mg por forma farmacéutica introduciendo en la ficha técnica y prospecto la contraindicación de su uso en procesos febriles, gripe o varicela en niños menores de 16 años.
- Mantener únicamente como EFP aquellas especialidades farmacéuticas que contengan más de 500 mg de ácido acetilsalicílico/salicilatos introduciendo la contraindicación citada en el párrafo anterior

Contraindicación del uso concomitante de repaglinida y gemfibrozilo (Nota AEM, 21 de mayo de 2003)

La Agencia Española del Medicamento, en coordinación con la

Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) y la compañía farmacéutica titular de la autorización de repaglinida, ha decidido contraindicar el uso concomitante de repaglinida y gemfibrozilo.

Repaglinida es un estimulante de la secreción de insulina, autorizado en la Unión Europea bajo los nombres comerciales de Novonorm® y Prandin®. Sus indicaciones autorizadas son el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) cuando la dieta, reducción de peso y ejercicio físico no son suficientes para controlar la hiperglucemia, también esta indicada en asociación a metformina en estas mismas condiciones.

Recientemente se ha publicado un trabajo de Niemi y cols. (<http://link.springer-ny.com/link/service/journals/00125/contents/03/01034/>) en el que se indica que el efecto hipoglucemiante de repaglinida puede ser intensamente aumentado y prolongado cuando se administra de manera simultánea con gemfibrozilo, con un riesgo elevado de producirse hipoglucemia severa.

Los efectos observados sobre la biodisponibilidad de repaglinida muestran un incremento de 8.1 veces en el Área Bajo la Curva (AUC). La concentración plasmática máxima y a las 7 horas de la administración se incrementaron 2.4 y 28.6 veces, respectivamente. Estas variaciones parecen debidas a que gemfibrozilo inhibe la actividad del isoenzima CYP2C8, principal vía metabólica de repaglinida. Hasta la fecha se han notificado 5 casos graves de hipoglucemia en los que los pacientes utilizaban repaglinida y gemfibrozilo de forma simultánea. Ninguno de estos casos se ha producido en España.

Puede consultarse información más detallada de las contraindicaciones e interacciones de repaglinida en la *ficha técnica* actualizada de Novonorm® y Prandin®, disponible en la página web de la AEM <http://www.msc.es/agemed>.