

CONTROVERSIAS EN EL USO DE NUEVOS FÁRMACOS

Vicente Baos Vicente
Centro de Salud Collado Villalba Pueblo (Madrid)
Servicio Madrileño de la Salud
Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria
Coordinador del Grupo de Utilización de Fármacos de semFYC
C/ Fuente del Álamo 8
28400-Collado Villalba (Madrid)
vbaos.gapm06@salud.madrid.org

La continua renovación de la terapia farmacológica

El arsenal de medicamentos sufre un fenómeno de continua renovación por parte de la industria farmacéutica. A lo largo del siglo XX se ha producido la mayor revolución de la salud humana y el aumento de la expectativa de vida en los países desarrollados. Las condiciones socioeconómicas tienen un importante papel, pero no se puede negar que las innovaciones farmacológicas han supuesto unas posibilidades terapéuticas como nunca antes había soñado la Humanidad. El desarrollo de los antibióticos, la terapia antihipertensiva e hipolipemiente, la quimioterapia oncológica son avances irrenunciables de la historia de la medicina. Pero junto a ello, la oferta de medicamentos en muchas terapias no suponía un factor de avance sino de confusión ante la multiplicidad de posibilidades, no siempre justificables por las necesidades de los pacientes. Distinguir las terapias útiles de aquellas de eficacia y seguridad comparativa no bien contrastada sigue siendo el principal reto para el médico prescriptor en su trabajo diario.

En el pasado año hemos asistido a diversas controversias sobre diferentes grupos farmacológicos: los inhibidores selectivos de la COX2, la utilidad de los nuevos antipsicóticos, la eficacia de los medicamentos dirigidos a la enfermedad de Alzheimer, la seguridad de los nuevos tratamientos para la dermatitis atópica. Todos ellos son nuevas aportaciones en el tratamiento de enfermedades clásicas en las que no se dispone de una terapia totalmente eficaz y afecta a un gran número de personas. La necesidad de aportar medicamentos que presenten ventajas sobre los utilizados con anterioridad, pero que a su vez tengan un perfil de seguridad aceptable es el punto de equilibrio exigible en nuestra sociedad. La aparición de efectos adversos no detectados en los ensayos clínicos de autorización y visibles una vez que el fármaco es usado de forma generalizada, supone un reto a la farmacovigilancia que no debemos descuidar todos los médicos prescriptores. De los ejemplos anteriormente descritos deberemos extraer consecuencias sobre la prudencia exigible en la generalización de las novedades terapéuticas, hasta que hayan consolidado un grado de conocimiento suficiente para permitir un uso eficiente y seguro.

1.- Los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa tipo 2 (COX2)

1.-1.- La retirada del Rofecoxib

El pasado 30 de Septiembre de 2004, de forma inesperada y tras meses de polémica, Merck & Co, fabricante mundial de Rofecoxib (Vioxx®), anunció su retirada voluntaria del mercado mundial. La controversia que había acompañado al medicamento desde su inicio estaba motivada por la sospecha de que podía producir un incremento del riesgo de aparición de eventos cardiovasculares en la población tratada en comparación con el uso de AINES clásicos (ibuprofeno, naproxeno). Esta decisión de la empresa era el final de una polémica que se había desarrollado desde el análisis del estudio VIGOR¹ donde se encontraba un incremento del número de casos de eventos cardiovasculares en el grupo tratado con Rofecoxib. En dicho estudio del año 2000 el 0.4% de los tratados con rofecoxib versus el 0.1% de los tratados con Naproxeno tuvieron un infarto agudo de miocardio.

La Organización Mundial de la Salud en el número 5 del WHO Pharmaceuticals Newsletter de 2004² revisó las evaluaciones hechas de los COX-2 por parte de los programas de farmacovigilancia de la propia OMS (WHO Global ADR database). En sus conclusiones apelaban a la precaución con este grupo farmacológico ante la posibilidad de estar ante un efecto de clase.

Por otra parte, el British Medical Journal³ efectuó un brillante editorial: Lessons from the withdrawal of rofecoxib donde se revisa lo ocurrido y las medidas a tomar para que no vuelva a ocurrir. Para el editorialista del BMJ, la primera medida debería ser la de poner en prevención todos los COX-2 y confirmar su seguridad de una forma más extensa, así como revisar la justificación del uso de los AINES para el dolor no inflamatorio.

Desde la reciente retirada de Rofecoxib se produjeron una vertiginosa acumulación de noticias, notificaciones y “alertas” de las distintas agencias reguladoras sobre el resto de los coxib, poniendo en cuestión a todo el grupo químico.

1.2- El análisis de los otros COX-2

El 17 de Diciembre la Agencia Europea del Medicamento (EMA)⁴ publicó una información sobre celecoxib, una vez que recibió de Pfizer información sobre lo decidido por el National Cancer Institute de interrumpir los dos ensayos clínicos en marcha con celecoxib. En el primero de ellos, el Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) se incluyeron un total de 2.400 pacientes a los que se había seguido durante una media de 33 meses en el momento de suspender el ensayo clínico. Los pacientes asignados a celecoxib recibieron una dosis entre 400 y 800 mg diarios. El Comité de Seguimiento de la seguridad del ensayo decidió la suspensión del mismo cuando detectó que el riesgo en los pacientes que recibieron 800 mg diarios se había incrementado en 3,4 veces (intervalo de confianza 95%: 1,4-8,3) respecto a placebo. En el grupo que recibió 400 mg diarios el incremento de riesgo fue de 2,5 veces (IC95%: 1,0-6,3). Ambos incrementos de riesgo son estadísticamente significativos. El otro ensayo, Prevention of Spontaneous Adenoma Polyps (PreSAP) también ha sido interrumpido, a la vista de los resultados del anterior ensayo clínico.

Inmediatamente (el 20 de Diciembre)⁵ la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicó la Nota informativa 2004/15 donde se resumían los datos principales del estudio que había sido suspendido.

En los siguientes días (20 de Diciembre) saltaba otra información relevante que afectaba también al celecoxib y al naproxeno. El National Institutes of Health (NIH)⁶ estadounidense notificaba la suspensión de un gran ensayo clínico dirigido a la prevención de la enfermedad de Alzheimer (Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial –ADAPT-). Dicho ensayo fue diseñado para valorar el posible beneficio potencial del uso prolongado del naproxeno y el celecoxib comparados con placebo en la reducción del riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer. Se aplicó en una población mayor de 70 años considerada como de mayor riesgo de padecer la enfermedad por sus antecedentes familiares, en ese momento, libres de síntomas. Alrededor de 2.400 voluntarios iniciaron el estudio en 2001. El ensayo se suspendió al conocer las noticias sobre el riesgo cardiovascular aumentado con celecoxib en la prevención de adenoma de colon. Hasta ese

momento, la rama de celecoxib no tenía un incremento del riesgo, sin embargo los datos apuntaban a un incremento del riesgo de episodios cardiovasculares y cerebrovasculares en los pacientes tratados con naproxeno, algo inesperado.

1.3.- ¿El Naproxeno también incrementa el riesgo?

Inmediatamente, la FDA realizaba una nota de posicionamiento sobre el naproxeno⁷. En dicha nota se recomienda que los pacientes no usen una dosis superior de 220mg cada 12 horas y en una duración del tratamiento inferior a 10 días. Asimismo se iba a proceder a una revisión de toda la información científica existente sobre naproxeno. Esta escueta nota nos introduce en otro nuevo campo de incertidumbre para nuestra práctica diaria. Habitualmente hemos considerado el naproxeno como un AINE bastante seguro, siendo sus dosis habituales como analgésico y antiinflamatorio de 250-500mg o 550 mg cada 12 horas, y muchas veces en periodos superiores a los 10 días. ¿Son suficientes los datos conocidos hasta ahora para cambiar una práctica tan habitual? El naproxeno a dosis de 500mg cada 12 horas ha sido el AINE comparador en seguridad con los COX2 (VIGOR con rofecoxib, TARGET con lumiracoxib). Incluso se llegó a hablar de un efecto protector cardiovascular del naproxeno como explicación del incremento de los episodios con rofecoxib. El tema no ha sido zanjado por ahora.

1.4.- Todos los coxib son evaluados

Otros coxib han tenido en estos últimos meses notas o artículos críticos con su seguridad.

El parecoxib es el profármaco del valdecoxib. Se ha autorizado en al Unión Europea como AINE en dolor post-operatorio hospitalario como forma inyectable (comercializado en España). El valdecoxib se administra como comprimidos, pero en algunos estados europeos no se ha autorizado, como Francia y España. Las distintas agencias europeas han alertado sobre este medicamento. Esta información tiene su origen en el artículo que el New England Journal of Medicine⁸, puso a disposición como publicación adelantada, una carta de tres médicos de la Universidad de Vanderbilt (EEUU) advirtiendo de los riesgos cardiovasculares del producto, señalando que "Escribimos para recomendar que los médicos dejen de recetar valdecoxib salvo casos

extraordinarios".... "a la luz de la nueva información emitida por Pfizer". "Esta recomendación se basa en el gran retraso entre las evidencias iniciales de la cardiotoxicidad de rofecoxib y su retirada, los estudios recientes que demuestran la cardiotoxicidad de valdecoxib en pacientes de riesgo, la disponibilidad de otras terapias sin problemas coronarios conocidos y la ausencia de evidencias sobre ventajas que contrarresten sus riesgos". Al referirse a la contraindicación en pacientes sometidos a un bypass coronario, señalan que "estos cambios en el etiquetado no responden acerca de la preocupación sobre la seguridad cardiovascular del medicamento en la población general".

La Agencia neozelandesa⁹ (país conocido por tener una política sobre medicamentos de las más serias del mundo desarrollado) también ha efectuado una nota divulgativa. Su Comité de Reacciones Adversas a Medicamentos (MARC) recomienda precaución extrema en todos los inhibidores de la COX-2 en ese país. Por cierto, la agencia neozelandesa incluye al meloxicam en la evaluación de los COX2.

Las razones fisiológicas que pueden explicar el incremento del riesgo cardiovascular mediante la inhibición selectiva de la ciclooxigenasa tipo 2 han sido expresadas desde hace tiempo. El profesor James M. Wright de la Universidad de British Columbia (Vancouver) publicó un artículo en 2002 titulado la "espada de doble filo de los COX2"¹⁰. Aconsejo su lectura para la comprensión fisiológica de los efectos clínicos que ahora estamos viendo.

1.5.- La últimas recomendaciones sobre el uso de COXIB

La última notificación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios¹¹ ha establecido las últimas recomendaciones sobre el uso de los COX2 con fecha del 18/2/05. Anteriormente la EMEA¹² y la FDA¹³ habían publicado unas recomendaciones similares que recojo a continuación: " Los resultados de ensayos clínicos controlados muestran que este grupo de anti-inflamatorios se asocia a un incremento del riesgo de acontecimientos trombóticos (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular) en comparación con placebo y/o algunos anti-inflamatorios no esteroideos tradicionales. Debido a ello, se han tomado con carácter de urgencia las siguientes medidas comunes para todos ellos:

1. Contraindicar el uso de estos medicamentos para los pacientes que padezcan una enfermedad isquémica cardíaca, hayan presentado un accidente isquémico cerebral o tengan insuficiencia cardíaca de grado II-IV.
2. Advertir a los médicos de que cuando prescriban estos medicamentos deben de tener especial precaución si los pacientes presentan factores de riesgo cardiovasculares como hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus, o bien, son fumadores. Así mismo, se deberá tener especial precaución en los pacientes con enfermedad arterial periférica.
3. Recomendar a los médicos que utilicen la dosis más baja posible con la que se obtengan efectos beneficiosos y que la duración del tratamiento sea la más corta posible. Esta recomendación se debe a que parece demostrado que los riesgos cardiovasculares aumentan con la dosis y con el uso continuado del tratamiento. La necesidad del tratamiento debe ser evaluada periódicamente, especialmente en los pacientes con artrosis.
4. Advertir que el uso concomitante con ácido acetilsalicílico, incluso a dosis bajas, incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y de sus complicaciones. No se ha demostrado que la asociación de un inhibidor selectivo de la COX-2 y el ácido acetilsalicílico a dosis bajas, tenga un menor riesgo gastrointestinal que la asociación de este último antiagregante con otros anti-inflamatorios tradicionales (vgr. ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno).

Adicionalmente a estas medidas indicadas, el medicamento etoricoxib (Arcoxia[®]), debido a que su uso se ha asociado a un mayor riesgo de hipertensión severa en comparación con otros anti-inflamatorios tradicionales y con respecto a otros inhibidores selectivos de la COX-2, estará sujeto a las siguientes medidas reguladoras específicas:

1. Se contraindica su uso en pacientes hipertensos no controlados.
2. Se advierte a los profesionales sanitarios de que presten especial atención a la monitorización de la presión arterial durante el tratamiento,

y si la presión arterial aumenta significativamente, se considere su sustitución por otro tratamiento.

1.6.- Consideraciones sobre el caso de los COX-2

La salida de los COX-2 al mercado mundial supuso una gran revolución y una gran esperanza. Conseguir efectos analgésicos y antiinflamatorios en enfermedades tan prevalentes con las artritis y la artrosis sin incrementar el riesgo gastrointestinal era una gran novedad. Pero lamentablemente, los efectos secundarios de los fármacos que extienden su uso a gran velocidad requieren la realización de una farmacovigilancia postcomercialización que no existe de una forma reglada y con criterios científicos epidemiológicos controlados. La mayor parte del escándalo que este caso ha supuesto en USA ha sido el referido a la actuación de la FDA en la supervisión de los fármacos una vez comercializados. Esto ha debido servir de reflexión sobre cómo organizar una farmacoepidemiología que vele por la salud de nuestros pacientes.

2.- Nuevos antipsicóticos versus viejos antipsicóticos

2.1.- Alerta sobre la seguridad cardiovascular de la olanzapina y risperidona.

Durante el año 2004 y principios de 2005¹⁴⁻¹⁵, se recibieron varias alertas sanitarias por parte de las distintas agencias reguladoras del medicamento avisando de la presencia de un aumento del riesgo de episodio cardiovasculares en aquellas personas afectas de enfermedad de Alzheimer que tomaban antipsicóticos atípicos para el control de los síntomas conductuales que presentaban. Por extensión, también ha existido un debate sobre la utilización de estos fármacos en la patología psicótica en comparación con los tratamientos habituales.

En marzo de 2004, la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés)¹⁶ difundió un informe de información nueva proveniente de ensayos clínicos que muestran un aumento del riesgo de efectos adversos cerebrovasculares y de mortalidad en ancianos con demencia que reciben

olanzapina. Se estima que el aumento del riesgo es tres veces mayor para efectos adversos cerebrovasculares y dos veces mayor para mortalidad en pacientes que toman olanzapina comparados con placebo en esta población.

Por ello, recomendaban a los profesionales de salud que:

- La olanzapina no está indicada en la demencia y los trastornos de la conducta relacionados con psicosis.
- Debido a los riesgos identificados, deberá evaluarse el tratamiento de los pacientes que estén recibiendo olanzapina para la demencia y/o trastornos de conducta relacionados con psicosis.
- Los riesgos identificados para olanzapina no pueden ser excluidos para otros atípicos o convencionales.

El Comité de Seguridad de Medicamentos británico, difundió una comunicación similar tanto para la olanzapina como para otro antipsicótico atípico, la risperidona. Un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en ancianos con demencia mostró que comparado con placebo, el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) es aproximadamente tres veces mayor. El CSM señaló que la magnitud del riesgo de ACV sobrepasa los beneficios con cualquiera de estos fármacos en el tratamiento de trastornos de la conducta en pacientes con demencia y es motivo de preocupación en cualquier paciente con riesgo basal de ACV.

El mismo día la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ¹⁵ publicó una Nota Informativa al respecto sobre la utilización de los dos antipsicóticos atípicos (risperidona y olanzapina) en el tratamiento de los trastornos conductuales de los pacientes que sufren demencia o usando la terminología internacional: Síntomas Psicológicos y Conductuales de las Demencias (SCPD). En ellas se recuerda que la olanzapina no ha tenido nunca esta indicación en la ficha técnica por lo que no debe ser usada y que la risperidona presenta un riesgo aumentado de aparición de episodios cerebrovasculares. Esta información ha sido ampliamente difundida a través de las Direcciones Generales de Farmacia a los médicos prescriptores con el objetivo de reevaluar los tratamientos que se estuvieran aplicando a este tipo de paciente.

Llama la atención el retraso que las autoridades españolas y europeas han tenido en notificar la importancia de estos efectos adversos, dado que las

autoridades canadienses en Octubre de 2002¹⁷ y la FDA estadounidense en Abril de 2003¹⁸ incluyeron notas de alerta y obligaron al fabricante de risperidona a modificar la ficha técnica incluyendo un aviso recordando la necesidad de valorar el beneficio/riesgo del producto en los pacientes con demencia. Para ello se presentaban los datos de 4 ensayos clínicos realizados en pacientes con demencia con una duración de 4 a 12 semanas. En ese breve periodo de tiempo la incidencia de episodios en el grupo de intervención excedía claramente a la del grupo placebo.

El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la AEMPS española, evaluó la información disponible sobre la eficacia y seguridad de risperidona en pacientes ancianos con demencia. Los datos procedentes de seis ensayos clínicos controlados frente a placebo de 12 semanas de duración realizados en pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de demencia, muestran una frecuencia 3 veces superior (RR= 3 IC 95% 1,3-7,5) en los pacientes tratados con risperidona (3,3%) frente a los que recibieron placebo (1,2%). El mecanismo etiopatogénico del aumento de episodios isquémicos cerebrales se desconoce, y el análisis de los datos tampoco permite identificar ningún factor de riesgo, ni ningún periodo de mayor riesgo. El CSMH concluyó que el balance beneficio-riesgo de risperidona en pacientes con demencia sólo es favorable en el tratamiento sintomático de episodios graves de agresividad o cuadros psicóticos severos que no respondan a otras medidas y para los que se hayan descartado otras etiologías, manteniendo el tratamiento durante el menor tiempo posible.

A pesar de estos datos y la notificación realizada, el tema no ha quedado zanjado. La duración de estos ensayos es muy breve y el número de pacientes no muy grande. Por ello, el National Institute of Mental Health está realizando en la actualidad un ensayo (CATIE)¹⁹ a 36 semanas en pacientes con enfermedad de Alzheimer para valorar la efectividad de distintos antipsicóticos. Este estudio compara 3 antipsicóticos atípicos, un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina y placebo para el tratamiento de las alteraciones conductuales y síntomas psicológicos de la demencia. Los resultados estarán disponibles en 2006.

2.2.- El manejo sintomático de los Síntomas Psicológicos y Conductuales de las Demencias (SCPD)

Los SCPD son situaciones comunes que los médicos de familia manejamos y forma parte de nuestra competencia habitual. Se estima que el 80% de los ancianos con demencia presentarán estos problemas²⁰. La agitación, la hostilidad verbal, en algunos casos la agresividad física no son situaciones siempre controlables con medidas no farmacológicas. A ello debemos añadir las dificultades que estas alteraciones provocan en los cuidadores de los pacientes, sea en el domicilio habitual o en pacientes institucionalizados. Desde la aparición de la risperidona, ésta se ha utilizado a dosis bajas para este tipo de síntomas, con el objeto de disminuir el impacto de los efectos adversos extrapiramidales de los antipsicóticos convencionales (haloperidol principalmente).

El uso de medicamentos siempre genera incertidumbres. Para el manejo farmacológico de los SCPD se utilizan otros medicamentos como los antidepresivos ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina), antiepilépticos y medicamentos específicos para la enfermedad de Alzheimer; pero los principales medicamentos sintomáticos recomendados son los antipsicóticos y mayoritariamente, volverá a utilizarse el más consolidado: Haloperidol. Los efectos adversos de este medicamento son bien conocidos, sobre todo sus frecuentes efectos extrapiramidales, dependientes de la dosis y del tiempo de duración del medicamento. Un reciente trabajo²¹ holandés realizado sobre una base de datos de atención primaria evalúa el riesgo de muerte súbita asociada a antipsicóticos mediante la prolongación del espacio QT. Las personas que estaban usando antipsicóticos para una amplia variedad de indicaciones incluida demencia, presentaban un odds ratio ajustado por diversos factores de confusión para el haloperidol de (OR): 7.3 95% CI (2,8-18.8). Un riesgo muy significativo.

Un trabajo aparecido en The Lancet en 2003²² efectuaba una revisión sistemática y metaanálisis de los nuevos antipsicóticos versus los convencionales a baja dosis. En sus conclusiones establecía que dosis óptimas de antipsicóticos convencionales de baja potencia no tendrían por qué inducir más efectos adversos extrapiramidales. Se revisaron un total de 31 estudios que incluyeron a 2.320 pacientes. De la nueva generación de antipsicóticos

sólo la clozapina se asoció con un menor número de efectos secundarios neurológicos y una mayor eficacia que los fármacos convencionales de baja potencia. Considerados como grupo, los nuevos medicamentos eran moderadamente más eficaces que los antipsicóticos de baja potencia.

Otra interesante revisión publicada en JAMA²³ en Febrero de 2005, una vez tomada la decisión de imponer el visado a los pacientes que tomen risperidona mayores de 75 años, sobre el tratamiento farmacológico de los síntomas neuropsiquiátricos de la demencia, una revisión de la evidencia era su título, nos acerca de forma sistemática a este problema. El manejo de los síntomas tales como la agitación, agresiones, pensamiento delirante, vocalizaciones repetitivas, etc supone un importante estrés a los cuidadores y necesita tener una respuesta farmacológica y no farmacológica.

Tomado de Pharmacological Treatment of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia. A Review of the Evidence. JAMA. 2005;293:596-608	
SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA	
Antipsicóticos típicos	No hay clara evidencia que los antipsicóticos típicos sean útiles para tratar los síntomas neuropsiquiátricos en la demencia de forma global. Hay un ligero beneficio del haloperidol para la agresión a las dosis de 1.2-3.5mg/d. No está claro si los beneficios compensan los efectos adversos, especialmente los extrapiramidales y la sedación. No hay evidencia de que un antipsicótico típico sea más eficaz que otro.
Antipsicóticos atípicos	Los trabajos publicados con olanzapina y risperidona muestran ser modestamente efectivos para tratar los síntomas neuropsiquiátricos. La incidencia de efectos adversos extrapiramidales es menor pero la somnolencia sigue presente. Los riesgo de incremento del accidente cerebrovasculares deben ser tenidos en cuenta al tomar una decisión. No hay ensayos comparativos entre típicos y atípicos.
Antidepresivos	Son medicamentos bien tolerados pero no son efectivos para otros síntomas que no sean los de la depresión.
Estabilizadores de la conducta	No hay datos favorables a la utilización de carbamazepina o valproato sódico. No hay datos sobre el litio
Inhibidores de la acetilcolinesterasa	Mientras que varios ensayos han demostrado significación estadística, la magnitud del efecto ha sido pequeña y de una cuestionable significación clínica.
Memantina	No hay un beneficio clínico significativo para el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos de los pacientes con demencia moderada a severa.
Benzodiacepinas	No están recomendadas y deben ser evitadas

Ante estos datos se abre un debate para el manejo de estos pacientes. No existe una pauta clara y cada decisión tiene ventajas e inconvenientes.

Hasta la aparición del estudio CATIE, la decisión deberá ser individualizada y valorada para cada paciente.

La instauración del visado de inspección para los antipsicóticos atípicos en los mayores de 75 años que haya sido prescrito por especialistas en psiquiatría, geriatría y neurología constituye una limitación y una ofensa a los médicos de familia que atendemos mayoritariamente a dichos pacientes con alteraciones conductuales en la demencia. Solo en casos excepcionales se admite la indicación del médico de atención primaria. Si la información se difunde correctamente y es accesible a todo el mundo, no se puede entender que a los especialistas antes citados se le considere capaces de hacer un uso racional de estos fármacos y al resto no. Estamos acostumbrados a estas decisiones arbitrarias y ofensivas pero no por ello dejan de ser indignantes.

3.- Tacrolimus y Pimecrolimus para el tratamiento de la Dermatitis Atópica.

La aparición de Tacrolimus y Pimecrolimus en el tratamiento de la Dermatitis Atópica infantil y del adulto supuso una importante novedad terapéutica para el abordaje de dicha enfermedad, tratada previamente con esteroides tópicos en su gran mayoría. La posibilidad de controlar los brotes sin necesidad de utilizar esteroides y sus conocidos efectos adversos abrió unas posibilidades esperanzadoras para el gran número de personas afectadas por esta enfermedad.

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición selectiva celular de la formación y liberación de las citocinas proinflamatorias. Tanto en los ensayos clínicos frente a placebo o esteroides (hidrocortisona, triamcinolona), estos fármacos han demostrado su utilidad en el control de los síntomas. El efecto adverso más frecuente es la aparición de quemazón (casi el 50% de los casos) en el lugar de aplicación. Su uso se ha extendido en nuestro país, sobre todo en la población pediátrica –autorizado en mayores de 2 años-, en los últimos años desde su autorización.

El mes de marzo de 2005, la FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Programm²⁴⁻²⁵ ha introducido una advertencia tipo “black box” (aviso

por incremento de riesgos) sobre estos dos productos. Se basa en los datos aparecidos en estudios con animales, incluido primates, donde se aprecia un incremento en la aparición de tumores dependientes de la cantidad total de medicamento aplicado. Asimismo se da cuenta de un “pequeño número de informes sobre cánceres en niños y adultos tratados con Elidel o Protopic”, comentario que se añade sin más detalles.

La información de la FDA establece que se necesitarían estudios de 10 años o más para determinar si el uso de estos medicamentos están relacionados o no con un incremento del riesgo de cáncer. Para reducir la exposición y el potencial riesgo, la FDA propugna las siguientes recomendaciones:

- Son medicamentos aprobados para el tratamiento de corta duración e intermitente de la dermatitis atópica en los pacientes que no responden o son intolerantes a otros tratamientos.
- No están aprobados para menores de 2 años. Se desconoce el efecto a largo plazo en el sistema inmune de los niños. Cuando se utilizaron en menores de 2 años se vio un incremento de la tasa de infecciones respiratorias superiores.
- Se deben usar en periodos cortos e intermitentes. Se desconocen sus efectos a largo plazo.
- No usar en pacientes con el sistema inmune deprimido.
- Usar la menor cantidad posible. Los estudios sobre animales sugieren un incremento del riesgo de cáncer asociado a la exposición de estos medicamentos.

Una enfermedad tan común y para la que se habían abierto importantes esperanzas en estos medicamentos, ve frustradas estas posibilidades ante las dudas sobre la seguridad a medio y largo plazo. Siempre es necesario ser cuidadosos con los nuevos medicamentos.

4.- ¿Son útiles los medicamentos para la Enfermedad de Alzheimer?

Otra interesante información que se ha producido en los últimos meses tiene relación con la medicación específica utilizada en la enfermedad de

Alzheimer. El Instituto Nacional para la Excelencia Clínica (NICE)²⁶ británico acaba de publicar un informe sobre el coste-efectividad de estos medicamentos y ha recomendando retirarla de la financiación pública.

La evaluación efectuada es “demoledora” en sus conclusiones: El NICE concluye que donepezilo (Aricept), rivastigmina (Exelon), galantamina (Reminyl) y memantina (Ebixa) no deberían ser reembolsados por el Sistema Nacional de Salud británico. La agencia ha recomendado, sin embargo, que aquellos que ya estén tomando la medicación -deben continuar con ella hasta que se considere apropiado interrumpirla-.

Tras revisar los datos sobre la eficacia de la medicación y la relación entre su coste y el beneficio que aporta, el comité del NICE concluye que su aportación es pequeña y las ventajas percibidas para los pacientes y sus cuidadores son-limitadas y no concluyentes.

Las recomendaciones literales del documento son:

1.1 Donepezilo, rivastigmina y galantamina no están recomendadas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA) leve o moderada.

1.2 Memantina no está recomendada para el tratamiento de la EA moderada-severa a severa, excepto como parte del seguimiento de nuevos estudios clínicos que sean diseñados para aumentar la información de los datos a largo plazo tanto en la progresión de la enfermedad como en la calidad de vida.

1.3 Los pacientes que están recibiendo actualmente estos medicamentos como parte de la terapia rutinaria o como parte de un ensayo clínico deben continuarlo hasta la conclusión del estudio o hasta que se considere apropiado su interrupción.

Desde hace años se viene cuestionando el beneficio clínico real de la terapia dirigida a la enfermedad de Alzheimer. A pesar de los años de investigación, todavía el beneficio es escaso y no muy relevante para la evolución de esta dramática y frecuente enfermedad. El coste de los tratamientos es muy elevado y el beneficio escaso, sería un momento de

reevaluar hacia dónde dirigir el gasto económico que genera la enfermedad y tomar medidas que afecten al área social y familiar. La creación de Centro de Día, de ayuda domiciliaria a los cuidadores, etc, sería una forma de incrementar los tratamientos “no farmacológicos” de la enfermedad de Alzheimer.

5.- Noticias relacionadas con la seguridad de los medicamentos.

5.-1 Retirada de la Tioridazina.

La Tioridazina (Meleril®) ha sido retirada del mercado mundial por su fabricante Novartis²⁷ debido a que su perfil de beneficio/riesgo no satisfacía las necesidades y exigencias actuales. La existencia demostrada del alargamiento del espacio Q-T en el electrocardiograma y su relación con las arritmias cardíacas y la muerte súbita en pacientes con esquizofrenia que tomaban este medicamento hacía aconsejable su retirada. La conveniencia del uso de otros antipsicóticos permitía la sustitución de este fármaco. Se ha recomendado una sustitución gradual del mismo para evitar recaídas. En aquellos países que tenían versiones genéricas (no en España) también se suspende su comercialización.

5.-2 Poca efectividad y falta de seguridad de la Galantamina en el deterioro cognitivo leve

El fabricante del inhibidor de la colinesterasa Galantamina (Reminyl®) Janssen ha realizado desde Canadá²⁸ una carta a los profesionales advirtiendo que los datos preliminares de 2 estudios clínicos manifiestan que la galantamina no parece ser efectiva en el tratamiento de los pacientes con deterioro cognitivo leve. Además en esos estudios, con 1000 pacientes en cada grupo, 15 (1,5%) paciente habían muerto en el grupo de intervención con galantamina y 5 (0,5%) en el grupo placebo. Las causas de muerte fueron cardiovasculares y cerebrovasculares. Actualmente, galantamina solo está aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer leve a moderada exclusivamente.

5.3.- Glucosamina. ¿Es efectiva y segura?

La masiva introducción de la glucosamina en el tratamiento de la enfermedad artrósica en los países desarrollados ha sido uno de los fenómenos más sorprendentes de los últimos años. Coincidiendo con los problemas de los COX-2, la aparición de estos medicamentos –en algunos países están considerados suplementos nutricionales- han ido haciéndose un hueco terapéutico cada vez más importante mediante la afirmación de que son eficaces y seguros al no ser analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos.

Recientemente la Cochrane Database of Systematic Reviews²⁹ ha publicado una revisión del producto. Los autores incluyen 20 estudios con 2.570 pacientes. En ellos se debe diferenciar el sulfato de glucosamina con el método Rotta (laboratorio que ha desarrollado una técnica para hacer el sulfato de glucosamina más estable). Cuando se evaluaban una preparación no-Rotta no mostraba ningún beneficio en el alivio del dolor y de la funcionalidad medida mediante el WOMAC (Índice habitual de estudio de la artrosis de cadera y rodilla). Las preparaciones Rotta fueron superiores al placebo en el tratamiento del dolor y la mejoría funcional de la artrosis sintomática. La valoración mediante el WOMAC no demostró superioridad frente al placebo en el alivio del dolor, rigidez y funcionalidad. No se apreciaron efectos adversos de interés. Desde la Danish Medicines Agency³⁰ se notifica a la EMEA el potencial efecto elevador del colesterol de la glucosamina entre otros efectos adversos ya reconocidos en la ficha técnica. La agencia danesa tiene recogidos otros efectos adversos que deberán ser valorados con posterioridad

5.4.- Clopidrogel y el riesgo de hemorragia

El uso de medicamentos antiagregantes plaquetarios va unido íntimamente al riesgo de desarrollar episodios hemorrágicos. Desde el Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC)³¹ se notifica que este riesgo es importante en la asociación a otros fármacos que aumentan el riesgo de sangrado como ácido acetilsalicílico y AINEs. El sistema australiano de efectos adversos tiene registrado numerosos episodios hemorrágicos con las asociaciones. Es necesario mantener el cuidado en el uso combinado de estos medicamentos.

5.5.- Nitrofurantoína. Riesgo de toxicidad pulmonar en el uso prolongado

La nitrofurantoína sigue siendo un quimioterápico usado en la prevención de las infecciones urinarias recurrentes. El sistema australiano de farmacovigilancia³² ha detectado la aparición de casos de toxicidad pulmonar consistente en neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar con síntomas de tos y disnea progresiva. Este hecho aparecía fundamentalmente en mujeres de unos 70 años que usaban dosis de 50-300mg diarios. El riesgo aparecía cuando se superaban los 6 meses de tratamientos, sobre todo en la población más anciana.

5.6.- Pergolida y riesgo de valvulopatías

A raíz de notificaciones procedentes de Singapore's Health Sciences Authority y de Health Canadá se ha establecido la relación del riesgo de desarrollar valvulopatías asociado al uso de pergolida en la enfermedad de Parkinson.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios³³ publicó una nota informativa sobre este tema en unión al resto las agencias europeas. Los cambios más relevantes son los siguientes:

- Pergolida únicamente deberá de utilizarse como tratamiento de segunda línea, en caso de que el paciente no tolere o no responda a agonistas dopaminérgicos no ergóticos .
- En ningún caso la dosis diaria deberá exceder de 5mg.
- Antes de comenzar el tratamiento, deberá de realizarse al paciente un ecocardiograma para descartar una valvulopatía.
- Su uso está contraindicado en pacientes con evidencia anatómica de valvulopatía (como engrosamiento valvular y/o retracción valvular observados en el ecocardiograma) y en pacientes con antecedentes de fibrosis de cualquier localización
- Durante el tratamiento, se deberán de realizar ecocardiogramas periódicos: a los 3-6 meses de iniciado el tratamiento y posteriormente cada 6-12 meses, interrumpiendo el tratamiento si se detecta una valvulopatía o aparición o empeoramiento de regurgitación valvular.
- El beneficio del tratamiento continuado deberá de valorarse periódicamente, teniendo en cuenta el riesgo de aparición de valvulopatía y lesiones fibróticas.

Después de estas consideraciones el uso del medicamento ha disminuido claramente.

5.7.- Etinilestradiol/ Ciproterona: aumento del riesgo de trombosis.

Diane© es un anticonceptivo muy popular en nuestro país. Dado que es el único anticonceptivo hormonal combinado que financia el Sistema Nacional de Salud, muchas pacientes estaban solicitando y obteniendo este medicamento para fines anticonceptivos exclusivamente y no para el tratamiento del Acné moderado-severo y el Hirsutismo.

La Agencia de Control de Medicamentos de Noruega³⁴ (NMCA, por sus siglas en inglés) difundió una nota recordando que etinilestradiol / ciproterona (Diane) se asocia con un aumento del riesgo de trombosis. La NMCA recibió 26 notificaciones de reacciones adversas asociadas con el uso de Diane, incluyendo 15 casos de trombosis venosa, dos de los cuales fueron mortales. La NMCA insiste en que el etinilestradiol / ciproterona (Diane) debe utilizarse con las mismas precauciones que los anticonceptivos orales, y no debe utilizarse en mujeres con factores de riesgo conocidos para la trombosis, como hábito de fumar, obesidad o una historia familiar de trombosis.

El propio fabricante³⁵ ha establecido la recomendación de usar el medicamento para las enfermedades indicadas no solo con fines anticonceptivos, dada la existencia de otros preparados con menos riesgo: Diane 35 Diario es un preparado hormonal oral combinado indicado en el tratamiento de enfermedades como el acné, especialmente las formas pronunciadas y aquellas que van acompañadas de seborrea o de inflamación o formación de nódulos (acné papulopustuloso, acné noduloquístico), alopecia androgénica y formas leves de hirsutismo (presencia exagerada de pelo). También está indicado como anticonceptivo oral en pacientes con las manifestaciones arriba señaladas, aunque Diane 35 Diario no deberá ser empleado en mujeres solamente con fines anticonceptivos.

5.8.- Interacciones potenciales de la vacuna antigripal.

Desde Nueva Zelanda³⁶ nos llega un aviso sobre la posibilidad de toxicidad con varios medicamentos tras la administración de la vacuna antigripal. España es uno de los países desarrollados que alcanza la tasa más

alta de vacunación y por ello conocer las potenciales interacciones que puedan tener ciertos medicamentos con la vacuna antigripal tiene gran interés.

Los medicamentos implicados son los antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina), teofilina y los dicumarínicos. Se ha sugerido que la interacción sea mediada por el citocromo P450 3A4.

Bibliografía COX2

- 1.- Bombardier, C., Laine, L., Reicin, A. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*,2000;**343**: 1520–1528
- 2.- WHO Pharmaceuticals Newsletter nº 5 2004. Drugs of Current Interest. Cyclooxygenase – 2 inhibitors. Disponible en http://www.who.int/medicines/library/pnewslet/pn2004_5.pdf
- 3.- Lessons from the withdrawal of rofecoxib. *BMJ* 2004; 329: 867-868
- 4.- EMEA statement on celecoxib. 17 December 2004. Doc. Ref. EMEA/205831/2004. Disponible en <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/20583104.pdf>
- 5.- Nuevos datos sobre la seguridad cardiovascular de celecoxib (Celebrex). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ref: 2004/15 20 de diciembre de 2004. Disponible en http://www.agemed.es/documentos/notasprensa/csmh/2004/cont_celebrex.htm
- 6.- NIH News. December 20, 2004 .Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Suspended in Large Alzheimer's Disease Prevention Trial. Disponible en <http://www.nih.gov/news/pr/dec2004/od-20.htm>
- 7.- FDA Statement on Naproxen. Disponible en <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01148.html>
- 8.- Ray WA, Griffin MR, Stein CM. Cardiovascular toxicity of valdecoxib. *N Engl J Med*. 2004 Dec 23;351(26):2767. Epub 2004 Dec 17.
- 9.- Arthritis Drug Caution Advised by Ministry. Medsafe. Disponible en <http://www.medsafe.govt.nz/hot/media/2004/Arthritis.htm#top>
- 10.- James M. Wright.The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs.

CMAJ 2002; 167 (10):1131-7 Disponible en
<http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/167/10/1131>

11.- Antiinflamatorios inhibidores selectivos de la Cox-2 y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso. Ref: 2005105 18 de febrero de 2005. Disponible en http://www.agemed.es/documentos/notasprensa/csmh/2005/pdf/ni_2005-5.pdf

12.- European Medicines Agency. *Post-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use*. 17 February 2005. Doc. Ref. EMEA/62978/2005. Questions and Answers on COX-2 Inhibitors. Disponible en <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/6297805en.pdf>

13.- Center for Drug Evaluation and Research. Questions and Answers FDA Regulatory Actions for the COX-2 Selective and Non-Selective Non-Steroidal Anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Disponible en <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/cox2/COX2qa.htm>

Bibliografía antipsicóticos

14.- Nuevos datos de seguridad sobre los antipsicóticos olanzapina y risperidona en el tratamiento de pacientes ancianos con psicosis o trastornos de conducta asociados a demencia. 9 de Marzo de 2004. Ref: 2004/3 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en http://www.agemed.es/alertas/seguridad/cont_seguridad.htm

15.- Risperidona: Riesgo de episodios isquémicos cerebrales en pacientes con demencia. Restricción de las condiciones de uso. 10 de Mayo de 2004 Ref: 2004/4 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en http://www.agemed.es/alertas/seguridad/cont_seguridad.htm

16.- EMEA public statement of the safety of olanzapine. Disponible en <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/085604en.pdf>

17.- Health Canada. Therapeutic Products Directorate. Important Drug Safety Information: Risperdal (risperidone) and cerebrovascular adverse events in placebo- controlled dementis trial- Janssen-Ortho Inc. Disponible en http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/risperdal1_e.html

- 18.- Medwatch. The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. 2003 Safety Alert- Risperdal (risperidone). Disponible en <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2003/risperdal.htm>
- 19- Schneider LS, Tariot PN, Lyketsos CG, Dagerman KS, Davis KL, Davis S. National Institute of Mental Health clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE):Alzheimer 's disease trial methodology. Am J Geriatr Psychiatry 2001;9:346-60.
- 20.- Devanand DP, Jacobs DM, Tang MX et al. The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer's disease. Arch Gen Psychiatry 1997; 54:257-63
- 21.- Sabine M. J. M. Straus, MD; Gysèle S. Bleumink, MD; Jeanne P. Dieleman, PhD; Johan van der Lei, MD, PhD; Geert W. 't Jong, PhD; J. Herre Kingma, MD, PhD; Miriam C. J. M. Sturkenboom, PhD; Bruno H. C. Stricker, PhD. Antipsychotics and the Risk of Sudden Cardiac Death. Arch Intern Med 2004;164:1293-1297
- 22.-Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2003; 361: 1581–89
- 23.- Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological Treatment of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia. A Review of the Evidence. JAMA. 2005;293:596-608

Bibliografía Epimecrolimus y tacrolimus

- 24.- FDA Issues Public Health Advisory Informing Health Care Providers of Safety Concerns Associated with the Use of Two Eczema Drugs, Elidel and Prot. March 10, 2005. Disponible en <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2005/ANS01343.html>
- 25.- FDA Public Health Advisory Elidel (pimecrolimus) Cream and Protopic (tacrolimus) Ointment. Disponible en www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#Elidel

Bibliografía Inhibidores de la colinesterasa

26.- Technology assessment report commissioned by the HTA Programme on behalf of The National Institute for Clinical Excellence: The Clinical and Cost-Effectiveness of Donepezil, Rivastigmine, Galantamine, and Memantine for Alzheimer's Disease. 28/02/2005. Disponible en http://www.nice.org.uk/pdf/Alz_assessment_report_0205.pdf)

Bibliografía sobre novedades en la seguridad de los medicamentos

27.- Thioidazine. News & Updates, 25 January 2005. Disponible en <http://www.druginfozone.nhs.uk/Documents/Discontinuation%20of%20Melleril.doc?id=544145>

28.- Health Canada Endorsed Important Safety Information on REMINYL (galantamine) January 21, 2005. Disponible en http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/reminyl_pae.pdf

29.- Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, Hochberg MC, Wells G. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: D002946.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD002946.pub2. Disponible en <http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/AB002946.htm>

30.- Danish Medicines Agency. Glucosamine and an elevated cholesterol level. Disponible en <http://www.dkma.dk/1024/visUKLSArtikel.asp?artikelID=4221>

31.- Clopidogrel - haemorrhage and haematological disorders Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, 23: 14-15, No. 4, 2004. Disponible en <http://www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadr0408.htm#2>

32.- Pulmonary toxicity with long-term nitrofurantoin. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, 23: 14-15, No. 4, 2004. Disponible en <http://www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadr0408.htm#2>

33.- Pergolida: riesgo de valvulopatía. Ref: 2004/12, 10 de noviembre de 2004. Disponible en http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/pdf/pergolida_2004-12.pdf

34.- Ethinylestradiol / cyproterone. Increased risk of thrombosis. WHO
Pharmaceuticals Newsletter no. 6, 2004. Disponible en

http://www.who.int/medicines/library/pnewslet/pn2004_6.pdf

35.- Diane 35 diario. Prospecto. Disponible en

<http://www.schering.es/varios/vademecum/prospectos/P-Diane35D-4.1a.pdf>

36.- Potential for flu vaccine interactions exists. New Zealand Medicines and
Medical Devices Safety Authority. Prescriber Update 2004; 25(2) November.
Disponible en

http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUarticles/PDF/PrescriberUpdate_Nov04.pdf