



Boletín de

# Farmacovigilancia

de la Comunitat Valenciana

nº78

Publicación de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios



**Resultados del programa de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Año 2011.**

**Revisando la relación riesgo-beneficio de las estatinas a dosis altas.**

**Notas informativas de seguridad.**

**Edita:** Generalitat . Conselleria de Sanitat  
© de la presente edición: Generalitat, 2011

**ISSN:** 1989-581X

**Título abreviado:** Bol. farmacovigil. Comunitat Valencia.

**Diseño y Maquetación:** Ografic

**Depósito Legal:**

**Imprime :**

**Consultas:** <http://www.san.gva.es/cas/prof/dgf/homedgf.html>

**Comentarios y sugerencias:** [terapeuticafarm-owner@runas.cap.gva.es](mailto:terapeuticafarm-owner@runas.cap.gva.es)

**Suscripciones:** <http://runas.cap.gva.es/mailman/listinfo/terapeuticafarm>

**Elabora:**

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

**Comité de redacción:**

Centro de Farmacovigilancia

**Con la supervisión del Comité Evaluador de Reacciones Adversas a Medicamentos, constituida por:**

Clérigues Belloch, José Eduardo

Company Lladró, M<sup>a</sup> Jesús

D'Ocon Navaza, Pilar

Franco Donat , Mercedes

Gomar Fayos, Josefa

Grau Rubio, M<sup>a</sup> Antonia

Horga de la Parte, Francisco

López Briz, Eduardo

Martínez Serrano, Esther

Muelas Tirado, Julio

Rubio Gomis, Elena

Trillo Mata, José Luis

San Martín Ciges, M<sup>a</sup> Dolores

# Resultados del programa de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Año 2011

## Notificaciones recibidas

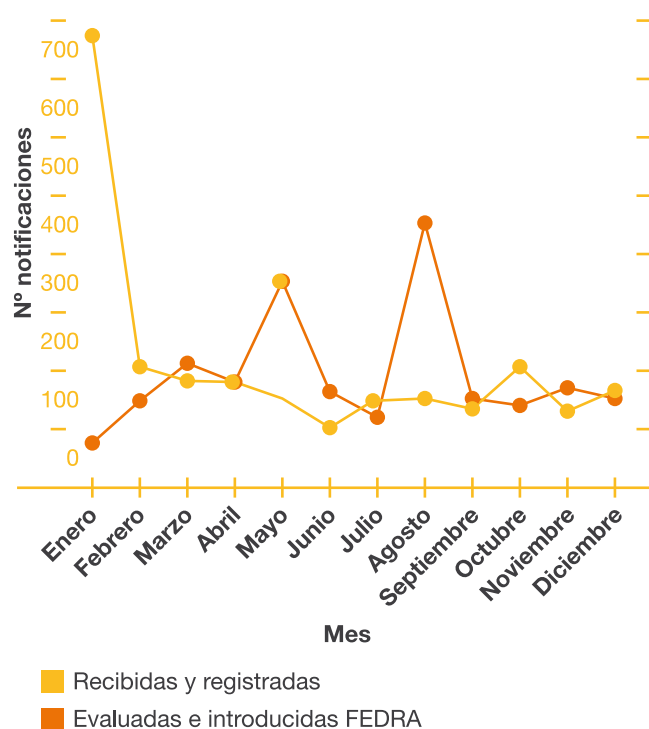
En el año 2011 se han recibido 1731 notificaciones lo que supone un aumento importante respecto al año anterior en que se recibieron 872 notificaciones.

Se han anulado 102 notificaciones por diversos motivos, siendo los duplicados (68,6%), la primera causa de anulación.

En total se han evaluado y cargado en FEDRA 1629 casos individuales de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, no comunicadas previamente que han sido evaluadas y cargadas en la base de datos FEDRA, frente a los 851 del año 2010.

La gráfica 1 muestra la evolución mensual de los casos recibidos nuevos y cargados en la base de datos FEDRA.

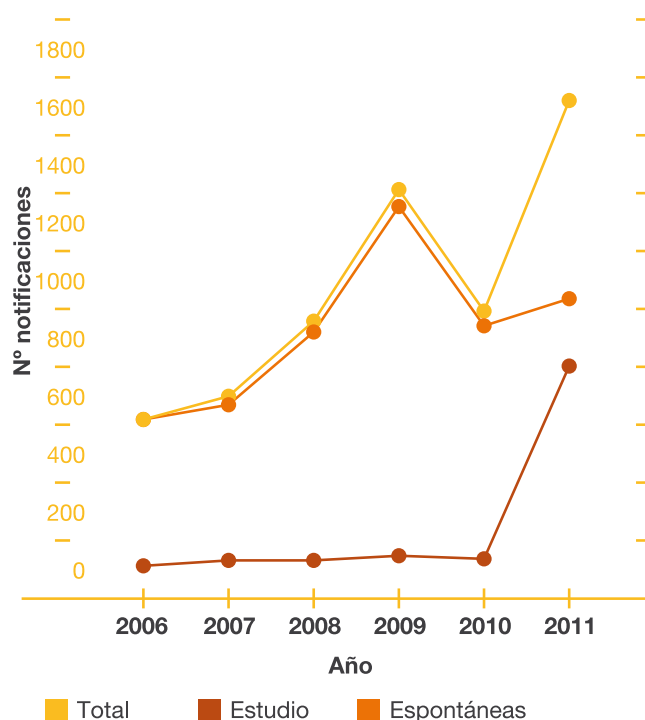
Gráfica 1. Evolución mensual notificaciones



## Tipo de notificación

En 2011, la notificación espontánea ha supuesto el 57,5% con 936 notificaciones, en tanto que se han recibido 693 notificaciones derivadas de estudios que se corresponde con el 42,5%. Como se observa en la gráfica 2 la notificación derivada de estudios ha sido relevante a diferencia de programas anteriores.

Gráfica 2. Evolución anual de notificaciones recibidas según tipo



## Notificación espontánea

### NOTIFICACIONES PROCEDENTES DE PROFESIONALES SANITARIOS: TARJETAS AMARILLAS.

Se han evaluado y cargado en FEDRA 726 tarjetas amarillas notificadas directamente por los profesionales sanitarios frente a las 553 recibidas durante 2010.

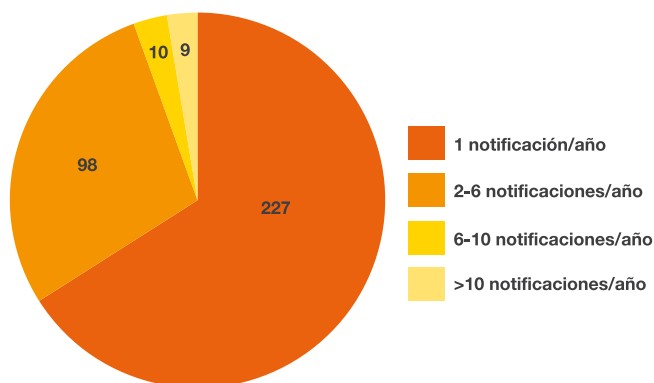
### Notificadores

En el programa de este año han colaborado 345 profesionales sanitarios, de los cuales, 170 han participado por primera vez. La tabla 1 muestra la distribución de las tarjetas recibidas en función de la profesión del notificador. La gráfica 3 muestra la distribución de los notificadores según el número de tarjetas amarillas que han remitido.

Tabla 1. Profesión del notificador

| Profesional sanitario | Nº TA | %    |
|-----------------------|-------|------|
| Médico                | 412   | 56,8 |
| Farmacéutico          | 104   | 14,3 |
| Enfermero             | 210   | 28,9 |

Grafica 3. Frecuencia de notificación profesionales sanitarios



### Vía de notificación

En 2011 la notificación telemática ha supuesto el 81,5% de la notificación espontánea (TA), de manera que la notificación de la tarjeta amarilla en formato papel, remitida a través del correo ordinario ha sido la vía menos utilizada por los profesionales sanitarios.

La tabla 2 muestra las diferentes vías de notificación utilizadas.

Tabla 2. Vías de notificación

| Vía              | Nº TA | %    |
|------------------|-------|------|
| Correo ordinario | 138   | 18,5 |
| On line (WEB)    | 184   | 24,7 |
| SIA              | 209   | 28,1 |
| RNV              | 214   | 28,7 |

Desde agosto de 2009 los profesionales sanitarios pueden notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema de Información Ambulatoria (SIA). En ese año la notificación por esta vía representó el 2,6% de la notificación espontánea realizada por los profesionales sanitarios, en 2011 la notificación por esta vía ha supuesto el 28,1% lo que muestra un claro aumento en su utilización.

### Origen de las notificaciones

Las notificaciones del programa se clasifican según

su origen en intrahospitalario o extrahospitalario. El origen extrahospitalario incluye las notificaciones realizadas por profesionales sanitarios desde los centros de atención primaria y oficinas de farmacia. También se incluyen aquellas recibidas desde los centros socio-sanitarios y consultas privadas.

El origen intrahospitalario integra las notificaciones realizadas por profesionales sanitarios desde los centros hospitalarios.

La tabla 3 muestra el porcentaje de cada origen, mayor para la notificación extrahospitalaria que supone más del doble de la notificación procedente de hospitales.

Tabla 3. Origen TA

| Origen            | Nº TA | %    |
|-------------------|-------|------|
| Extrahospitalaria | 492   | 67,8 |
| Intrahospitalaria | 234   | 32,2 |

En la tabla 4, se muestra la distribución de las 441 notificaciones realizadas desde los centros de atención primaria, por departamentos de salud. En total se ha incrementado en 97 notificaciones respecto a 2010.

Tabla 4. Notificación espontánea de Atención Primaria según Departamento.

| Origen                             | Nº TA 2011 | Nº TA 2010 | DIF. |
|------------------------------------|------------|------------|------|
| Dep. de Vinaròs                    | 3          | 2          | +1   |
| Dep. de Castelló                   | 18         | 21         | -3   |
| Dep. de la Plana                   | 13         | 7          | +6   |
| Dep. de Sagunto                    | 45         | 33         | +12  |
| Dep. de València-Clinic-Malvarrosa | 14         | 25         | -11  |
| Dep. de València-Arnau de Vilanova | 65         | 8          | +57  |
| Dep. de València-La Fe             | 14         | 12         | +2   |
| Dep. de Requena                    | 13         | 0          | +13  |
| Dep. de Manises                    | 15         | 8          | +7   |
| Dep. de València-Hospital General  | 27         | 33         | -6   |
| Dep. de València Doctor Peset      | 47         | 57         | -10  |
| Dep. de la Ribera                  | 18         | 15         | +3   |
| Dep. de Gandía                     | 9          | 5          | +4   |
| Dep. de Dénia                      | 20         | 6          | +14  |
| Dep. de Xàtiva-Ontinyent           | 11         | 13         | -2   |
| Dep. d'Alcoi                       | 2          | 5          | -3   |
| Dep. de la Marina Baixa            | 24         | 15         | +9   |
| Dep. de Sant Joan d'Alacant        | 23         | 18         | +5   |
| Dep. de Elda                       | 16         | 19         | -3   |
| Dep. de Alacant-Hospital General   | 15         | 15         | 0    |
| Dep. de Elx-Hospital General       | 20         | 17         | +3   |
| Dep. d'Orihuela                    | 5          | 1          | +4   |
| Dep. de Torrevieja                 | 4          | 9          | -5   |

Además de estas notificaciones, desde las consultas privadas extrahospitalarias se han remitido 51 TA.

El número de tarjetas amarillas notificadas por farmacéuticos desde oficinas de farmacia, se muestra en la tabla 5 por provincias.

**Tabla 5. Notificaciones recibidas desde oficinas de farmacia**

| Provincia | Nº TA 2011 | Nº TA 2010 |
|-----------|------------|------------|
| Castellón | 3          | 8          |
| Valencia  | 14         | 22         |
| Alicante  | 22         | 17         |

En la tabla 6 se muestra la distribución de las 213 TA remitidas desde los hospitales públicos cuyo incremento respecto al año anterior ha sido de 54 TA. Desde los hospitales privados se han remitido 21 TA.

**Tabla 6. Notificaciones remitidas desde Centros Hospitalarios Públicos**

| Origen                              | Nº TA 2011 | Nº TA 2010 | DIF. |
|-------------------------------------|------------|------------|------|
| Hosp. Comarcal de Vinaròs           | 0          | 1          | -1   |
| Hosp. Cons. Prov. de Castellón      | 0          | 0          | -    |
| Hosp. General de Castellón          | 2          | 3          | -1   |
| Hosp. La Magdalena                  | 0          | 0          | -    |
| Hosp. La Plana                      | 2          | 1          | +1   |
| Hosp. Sagunto                       | 3          | 4          | -1   |
| Hosp. Clínico Universitario         | 3          | 2          | +1   |
| Hosp. La Malvarrosa                 | 0          | 0          | -    |
| Hosp. Arnau de Vilanova             | 2          | 0          | +2   |
| Hosp. Doctor Moliner                | 1          | 0          | +1   |
| Hosp. Universitario La Fe           | 31         | 50         | -19  |
| Hosp. Requena                       | 0          | 2          | -2   |
| Hosp. Consorcio Gral. Universitario | 11         | 3          | +8   |
| Hosp. Pare Jofré                    | 0          | 0          | -    |
| Hosp. Doctor Peset                  | 6          | 9          | -3   |
| Hosp. La Ribera de Alzira           | 3          | 21         | -18  |
| Hosp. Gandia                        | 0          | 0          | -    |
| Hosp. Dénia                         | 4          | 2          | +2   |
| Hosp. General d'Ontinyent           | 0          | 0          | -    |
| Hosp. Xàtiva                        | 9          | 3          | +6   |
| Hosp. Alcoi                         | 3          | 3          | 0    |
| Hosp. La Vila Joiosa                | 4          | 8          | -4   |
| Hosp. San Juan de Alicante          | 9          | 2          | +7   |
| Hosp. General de Elda               | 1          | 0          | +1   |
| Hosp. General de Alicante           | 51         | 17         | +34  |
| Hosp. San Vicent del Raspeig        | 0          | 5          | -5   |
| Hosp. General Univ. de Elche        | 54         | 13         | +41  |
| Hosp. Vinalopó                      | 9          | 0          | -    |
| Hosp. Vega Baja de Orihuela         | 0          | 1          | -1   |
| Hosp. Torrevieja                    | 4          | 0          | +4   |
| Hosp. L'Horta de Manises            | 1          | 0          | +1   |

## NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS PROCEDENTES DE INDUSTRIA.

Se han recibido 226 notificaciones procedentes de la industria farmacéutica y 146 comunicaciones de información adicional (seguimientos) de las mismas. El 29.2% de estas notificaciones procedían de hospitales, el 2.6% del medio extrahospitalario y el 68.1% de origen desconocido.

## Estudios

Se han recibido 693 notificaciones de sospechas de reacciones adversas procedentes de estudios de las cuales, 629 fueron notificadas por profesionales sanitarios, de estas, 627 se derivan de un mismo estudio de seguimiento de reacciones adversas a vacunas frente a la gripe A. Los laboratorios farmacéuticos han remitido las 64 notificaciones restantes de estudios.

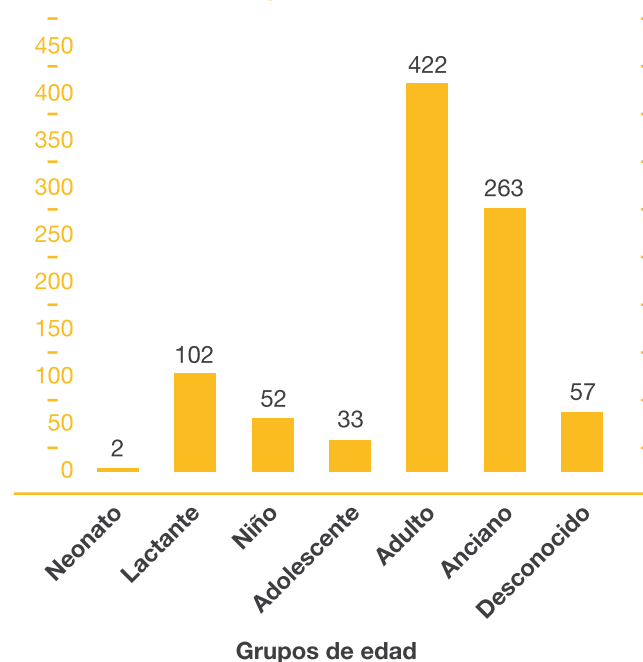
## Datos de las notificaciones espontáneas recibidas

### DATOS PACIENTES.

De los pacientes afectados por las reacciones adversas comunicadas, el 59.7% fueron del sexo femenino y el 39.7% del sexo masculino. En un 0,6 % el sexo fue desconocido.

En la gráfica 4 se presenta la distribución por grupos de edad. El grupo de adultos (18-65 años) con 422 pacientes es el que presenta con mayor frecuencia reacciones adversas seguido de los ancianos con 263 casos.

**Gráfica 4. Distribución por edad**



## DATOS DE REACCIONES.

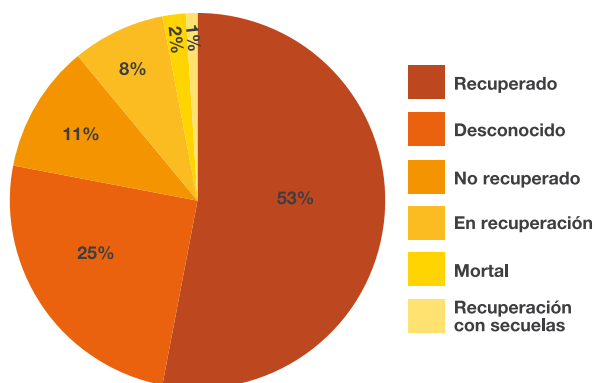
En la tabla 7 se presentan los datos globales de gravedad de las notificaciones recibidas. En el caso de las notificaciones recibidas a través de tarjeta amarilla el porcentaje de graves es de 23%. Las notificaciones realizadas por la industria farmacéutica son todas graves.

Tabla 7. Gravedad de las notificaciones

| Gravedad  | nº Notific. | %    |
|-----------|-------------|------|
| Graves    | 375         | 40,1 |
| No graves | 561         | 59,9 |

En la gráfica 5 se presenta el desenlace global de las mismas.

Gráfica 5. Desenlace global



La distribución de las 2228 de reacciones adversas procedentes de las 936 notificaciones según los órganos y sistemas afectados se relaciona en la tabla 8. Los trastornos generales y en el lugar de aplicación son los que con mayor frecuencia aparecen relacionados con las reacciones adversas a vacunas principalmente, seguidos de trastornos de la piel y tejido subcutáneo.

Tabla 8. Reacciones adversas según órganos/sistema afectado

| Órgano/Sistema   | 2011        | %          |
|--|-------------|------------|
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración          | 343         | 15,4       |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                              | 248         | 11,1       |
| Trastornos del sistema nervioso  | 199         | 8,9        |
| Trastornos gastrointestinales  | 196         | 8,8        |
| Trastornos vasculares  | 185         | 8,3        |
| Lesiones traumáticas, intoxic. y complicaciones de proced. terapéuticos    | 176         | 7,9        |
| Trastornos cardíacos   | 150         | 6,7        |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos                        | 105         | 4,7        |
| Trastornos psiquiátricos   | 87          | 3,9        |
| Trastornos del sistema inmunológico  | 84          | 3,8        |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo                     | 81          | 3,6        |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                               | 60          | 2,7        |
| Exploraciones complementarias  | 56          | 2,5        |
| Infecciones e infestaciones  | 48          | 2,2        |
| Trastornos hepato biliarios  | 42          | 1,9        |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                            | 33          | 1,5        |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama                            | 29          | 1,3        |
| Trastornos oculares  | 22          | 1,0        |
| Trastornos renales y urinarios   | 22          | 1,0        |
| Trastornos endocrinos  | 22          | 1,0        |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos) | 16          | 0,7        |
| Trastornos del oído y del laberinto  | 8           | 0,4        |
| Circunstancias sociales  | 6           | 0,3        |
| Procedimientos médicos y quirúrgicos                                       | 5           | 0,2        |
| Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales                             | 3           | 0,1        |
| Trastornos congénitos, familiares y genéticos                              | 2           | 0,1        |
| <b>Total</b>   | <b>2228</b> | <b>100</b> |

# Revisando la relación riesgo-beneficio de las estatinas a dosis altas

Zapater Hernández P.  
Farmacólogo.Hospital General Universitario de Alicante

En marzo de 2010, la agencia reguladora estadounidense (FDA) emitió una alerta avisando del mayor riesgo de miopatía con la dosis de 80 mg de simvastatina tras conocer los resultados del ensayo clínico SEARCH y revisar las notificaciones de casos de rhabdomiolisis disponibles en los servicios de farmacovigilancia. Esta alerta ha permanecido activa durante todo este tiempo hasta que el 8 de junio de este año, la FDA anunció una serie de restricciones, contraindicaciones y limitaciones en el uso de la dosis de 80 mg de simvastatina. Concretamente, se restringía su uso a pacientes que no habían presentado miopatía tras un año continuado de tratamiento con la dosis y se contraindicaba su uso concomitante con fármacos inhibidores metabólicos como itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, algunos antirretrovirales, nefazodona, gemfibrozilo, ciclosporina y danazol<sup>1</sup>. También se publicaron estudios con resultados inquietantes que sugieren la posibilidad de que el uso prolongado de dosis elevadas de estatinas se asociaría con un aumento en la incidencia de diabetes<sup>2</sup>. La alerta sobre el riesgo de miopatía, el riesgo de hepatotoxicidad ampliamente discutido en estos años y las dudas sobre el desarrollo de diabetes han motivado que muchos profesionales sanitarios se planteen dudas sobre la seguridad y la verdadera relación riesgo-beneficio de este grupo de fármacos cuando se emplean a dosis altas.

## La eficacia de las estatinas

En 2005 se publicaron en la revista *The Lancet* los resultados de un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con más de 90.000 pacientes tratados con estatinas en el que se apreciaba una reducción del 25% del riesgo de eventos adversos cardiovasculares por cada 39 mg/dL de reducción de las concentraciones de LDL-colesterol con las estatinas<sup>3</sup>. Este estudio mostró que las dosis bajas de estatinas (dosis de 20 y 40 mg de simvastatina, 10 y 20 mg de atorvastatina, 40 y 80 mg de pravastatina, lovastatina y fluvastatina y 5 mg de rosuvastatina) reducían por término medio un 38-41% las concentraciones de LDL-colesterol. En el caso de las dosis altas se observaron reducciones del 46% con simvastatina 80 mg, 57% con atorvastatina 80 mg, 63% con rosuvastatina 40 mg, 40% con lovastatina 80 mg y 34% con pravastatina 80 mg<sup>3</sup>.

Un segundo meta-análisis basado en 7 ensayos clínicos con un total de 29.395 pacientes adultos con enfermedad coronaria comparó la eficacia de las estatinas a dosis bajas con dosis altas. La reducción de las cifras del LDL-colesterol fue mayor con las dosis altas y este hecho se asociaba con una reducción adicional del 17% del riesgo de infarto agudo de miocardio (OR=0,83, IC95%: 0,77-0,91) y del 18% del riesgo de infarto cerebral (OR=0,82, IC95%: 0,71-0,95). El tratamiento con las dosis altas de estatinas no redujo de forma significativa la mortalidad por enfermedad arterial coronaria (OR=0,96, IC95%: 0,80-1,14) aunque sí la mortalidad por cualquier causa (OR=0,75, IC95%: 0,61-0,93). Más pacientes entre los tratados con dosis altas suspendieron el tratamiento (2,5%), presentaron cifras elevadas de transaminasas (1%) y cuadros de miopatía (0,5%). Un dato importante de este estudio fue que casi un 50% de los pacientes tratados con dosis altas de estatinas no lograron reducir las concentraciones de LDL-colesterol por debajo de los valores objetivo de una terapia hipolipemiente intensiva (2 mmol/L = 77 mg/dL). Los autores concluyen que las dosis altas de estatinas son eficaces y aportan un valor añadido sobre las dosis bajas en pacientes con enfermedad arterial coronaria establecida pero no existe información que nos permita establecer la indicación de estas dosis en función de los valores de LDL-colesterol ni en pacientes sin una enfermedad coronaria establecida<sup>4</sup>.

Un reciente meta-análisis publicado en noviembre de 2010 analizó los datos de 5 ensayos clínicos con al menos 1.000 participantes y una duración mínima de 2 años en los que se comparaba un régimen de tratamiento intensivo con estatinas (dosis altas) con un régimen normal (dosis moderadas-bajas). En el conjunto de los 5 estudios se incluyeron 39.612 individuos con síndrome coronario agudo o con enfermedad coronaria estable que fueron seguidos una mediana de 5,1 años. El tratamiento con dosis altas de estatinas durante 1 año produjo de media una reducción adicional de 0,51 mmol/L comparado con las dosis bajas-moderadas. El régimen intensivo de estatinas comparado con las dosis bajas-moderadas logró una reducción adicional del 15% del número de eventos vasculares (IC95%: 11-18; p<0,0001), del 13% del número de muertes cardiovasculares e infartos agudos de miocardio (IC95%: 7-19; p<0,0001), del 19% del número de procesos de revascularización coronaria (IC95%: 15-24; p<0,0001) y del 16% del número de infartos cerebrales (IC95%: 5-26; p=0,005)<sup>5</sup>.

## El problema de la miopatía en los pacientes tratados con dosis altas de estatinas

El ensayo clínico SEARCH ("Estudio de la efectividad de reducciones adicionales en colesterol y homocisteína") fue un estudio aleatorizado y doble ciego en el que se comparó la eficacia y seguridad a 6 años de la dosis de 80 y 20 mg de simvastatina, con y sin suplementos

de vitamina B12 y ácido fólico, en pacientes supervivientes de un infarto agudo de miocardio<sup>6</sup>. La variable primaria de eficacia fue la incidencia de eventos cardiovasculares graves incluyendo como tales la muerte de causa coronaria, el infarto de miocardio, el infarto cerebral o la necesidad de revascularización arterial. Al final del estudio la incidencia de eventos cardiovasculares graves fue del 25,7% con la dosis de 20 mg y del 24,5% con la dosis de 80 mg (riesgo relativo de 0,94; IC95%, 0,88 a 1,01; P = 0,10). La diferencia entre los dos grupos de tratamiento en las concentraciones medias de LDL-colesterol fue de 13 mg/dl, menor que la diferencia esperada al diseñar el estudio que era de 20 mg. En parte este menor efecto sobre el LDL-colesterol se explicaba por un mayor uso de otros fármacos hipolipemiantes distintos de los del ensayo en el grupo de pacientes tratados con la dosis de 20 mg<sup>6</sup>.

En el estudio se definió la miopatía como una elevación de la creatina cinasa sérica (CK) por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad (LSN) proporcionado por el laboratorio acompañada de debilidad muscular sin otra causa o dolor muscular y se definió rhabdmiolisis cuando las concentraciones de CK superaban 40 veces el LSN. Cincuenta y dos pacientes tratados con la dosis de 80 mg (0,9%) y sólo 1 paciente del grupo de 20 mg (0,02%) presentaron miopatía. Un total de 22 pacientes tratados con la dosis de 80 mg (0,4%) desarrollaron un cuadro de rhabdmiolisis frente a ninguno de los pacientes tratados con la dosis de 20 mg. No hubo ninguna muerte por rhabdmiolisis en el curso del estudio<sup>6</sup>. Además, se observó que los riesgos de miopatía y rhabdmiolisis con la dosis de 80 mg de simvastatina diferían en el tiempo de manera que estos riesgos eran de 5 y 2 casos por 1000 personas/año durante el primer año de estudio y disminuían en los siguientes años a 1 y 0,4 casos por 1000 personas/año. Estos datos sugieren que los pacientes en riesgo de desarrollar un cuadro de miopatía cuando son tratados con dosis altas de simvastatina presentarían el cuadro en los primeros meses de tratamiento<sup>7</sup>. Precisamente fue esta observación la que dio pie a la recomendación de la FDA de que el uso de simvastatina 80 mg se restringiera a los pacientes que no hubieran presentado miopatía después de un año de tratamiento entendiendo que en tal caso el riesgo de miopatía se reduce notablemente.

Otra observación relevante del estudio SEARCH fue que muchos de los pacientes que desarrollaron miopatía con dosis altas de simvastatina estaban tomando medicaciones concomitantes como amiodarona, diltiazem y amlodipino, capaces de interferir el metabolismo de esta estatina que se produce de forma extensa mediante el citocromo P450 CYP3A4<sup>5</sup>. La FDA a la vista de estos datos ha contraindicado el uso de la dosis de simvastatina de 80 mg en pacientes que toman fármacos inhibidores potentes del CYP3A4.

Ante los resultados del estudio SEARCH, la FDA procedió a revisar retrospectivamente los ensayos clínicos en los que se habían usado dosis altas de las diferentes estatinas encontrando que la incidencia de elevaciones de CK por encima de 10 veces el LSN con o sin dolor o debilidad muscular era 3 veces superior con la dosis de 80 mg de simvastatina que con las dosis equivalentes de rosuvastatina y atorvastatina<sup>8</sup>. Además, se revisaron los resultados de tres ensayos clínicos que han estudiado dosis altas de otra estatina, la atorvastatina (80 mg). En el estudio IDEAL (atorvastatina 80 mg vs. simvastatina 20 mg) se produjeron más abandonos en el grupo tratado con atorvastatina a altas dosis debido a los efectos adversos (9,6% vs. 4,2%; p<0,001) y más personas sufrieron un aumento de los enzimas hepáticos (0,97% vs. 0,11%; p<0,001). Se produjo un número significativamente mayor de mialgias entre los tratados con la dosis de 80 mg de atorvastatina (2,2% vs. 1,1%; p<0,001)<sup>9</sup>. En el estudio TNT (atorvastatina 80 mg vs. atorvastatina 10 mg) se registraron también más abandonos por efectos adversos en el grupo tratado con dosis altas (7,2% vs. 5,3%; p<0,001) y más pacientes sufrieron un aumento de enzimas hepáticos (1,2% vs. 0,2%; p<0,001)<sup>10</sup>. Y en el PROVE-IT (atorvastatina 80 mg vs. pravastatina 40 mg) las tasas de abandonos fueron similares en ambos grupos. No obstante se detectó un incremento de los enzimas hepáticos en los pacientes que tomaban atorvastatina (3,3% vs. 1,1%; p<0,001; NNH=45)<sup>11</sup>. En ninguno de los tres estudios se apreció un aumento significativo del número de casos de elevaciones de CK o rhabdmiolisis con atorvastatina 80 mg frente a sus comparadores.

El estudio de las miopatías por estatinas en los ensayos clínicos es complejo y no está exento de polémica empezando por el hecho de que no existe un consenso acerca de la definición de miopatía. La magnitud de la elevación de CK necesaria para diagnosticar una rhabdmiolisis ha aumentado de 500 UI/L en los estudios publicados en 1982 a 1.000 UI/L en los publicados en 1988 y a 50 veces por encima del LSN en estudios recientes<sup>12</sup>. Otro factor importante a considerar cuando se analizan los resultados de los ensayos clínicos con estatinas es la estricta selección de los pacientes participantes en estos estudios que excluyen a los pacientes con insuficiencia renal y hepática, diabetes mal controlada, historia previa de problemas musculares y que tomen fármacos que potencialmente pudieran interactuar con las estatinas. Los grandes ensayos clínicos de eficacia de las estatinas publicados han excluido en la fase pre-randomización hasta un 30% de los pacientes evaluados por estas razones<sup>13</sup>. Esta exclusión tan estricta permitiría reducir el número de pacientes con riesgo potencial de desarrollar un cuadro de miopatía por estatinas. A todo esto se suma el hecho de que los ensayos clínicos suelen estar diseñados para analizar eficacia pero no seguridad y suelen prestar un especial interés a la rhabdmiolisis por su gravedad pero con frecuencia infradiagnostican los casos de miopatía<sup>13</sup>.



La consecuencia de estos factores es que la incidencia de miopatías por estatinas observada en los ensayos clínicos aleatorizados (1-5%) es significativamente menor que la registrada en los estudios observacionales (9-20%) y la percibida por los médicos en su actividad clínica diaria<sup>12,13</sup>. Por ello, la FDA también realizó un análisis de las incidencias de miopatías en estudios observacionales con distintas dosis de estatinas.

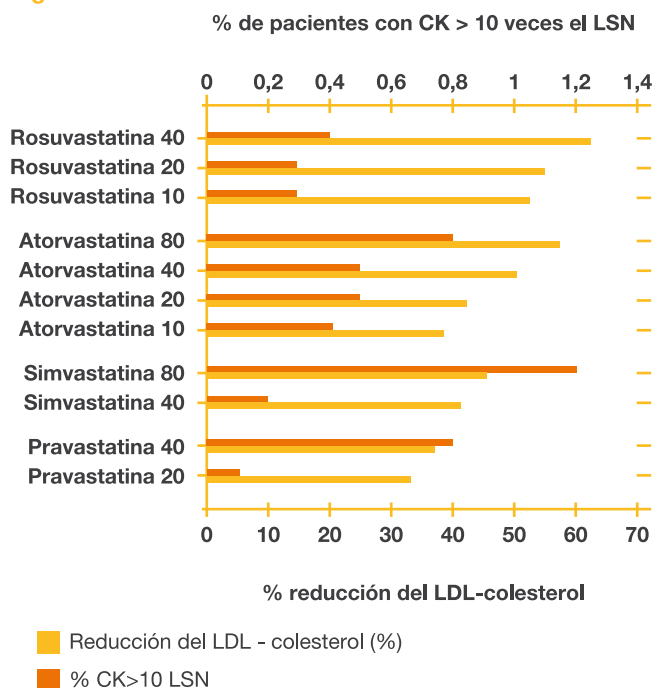
En el estudio observacional PRIMO<sup>14</sup> los síntomas musculares se presentaron con distintas frecuencias dependiendo de la estatina y dosis utilizadas: 5,1% con fluvastatina 40 mg, 10,9% con pravastatina, 14,9% con atorvastatina 40-80 mg y 18,2% con simvastatina 40-80 mg. Un análisis conjunto de una serie de estudios observacionales mostró una incidencia media de casos de rabdomiolisis con fluvastatina del 1,6%<sup>15</sup>.

Un análisis conjunto de los pacientes que desarrollaron miopatías por estatinas en los diferentes ensayos clínicos y estudios observacionales ha permitido identificar toda una serie de factores endógenos y exógenos asociados a un mayor riesgo de sufrir toxicidad con la toma de una estatina. Estos factores se indican en la tabla 1. Algunos de estos factores como el uso concomitante de inhibidores del citocromo o la historia de alteraciones musculares se han considerado al establecer las restricciones al uso de la simvastatina 80 mg.

Por último, la revisión de las notificaciones espontáneas remitidas a la FDA de casos de rabdomiolisis con resultado de muerte tomando una estatina desde la fecha de comercialización de cada estatina hasta enero de 2010 mostró tasas de notificación superiores con simvastatina 80 que con atorvastatina 80 o con rosuvastatina 20 y 40 mg<sup>8</sup>.

La valoración conjunta de todos estos datos llevó a la FDA a establecer las restricciones en el uso de simvastatina 80 mg pero no de otros fármacos del mismo grupo entendiendo que en este fármaco y a esta dosis se daba la peor relación riesgo-beneficio. En la figura 1 se puede visualizar un resumen de los resultados de los ensayos clínicos con distintas estatinas y dosis representando el beneficio de estos fármacos (porcentaje de reducción de las cifras de LDL-colesterol sérico) y el riesgo (porcentaje de pacientes con miopatía definida como elevación de CK sérica por encima de 10 veces el LSN), apreciándose la peor relación riesgo-beneficio para la dosis de 80 mg de simvastatina. Igualmente puede apreciarse en dicha figura como la relación riesgo-beneficio empeora con las dosis más altas de cada una de las estatinas representadas.

Figura 1

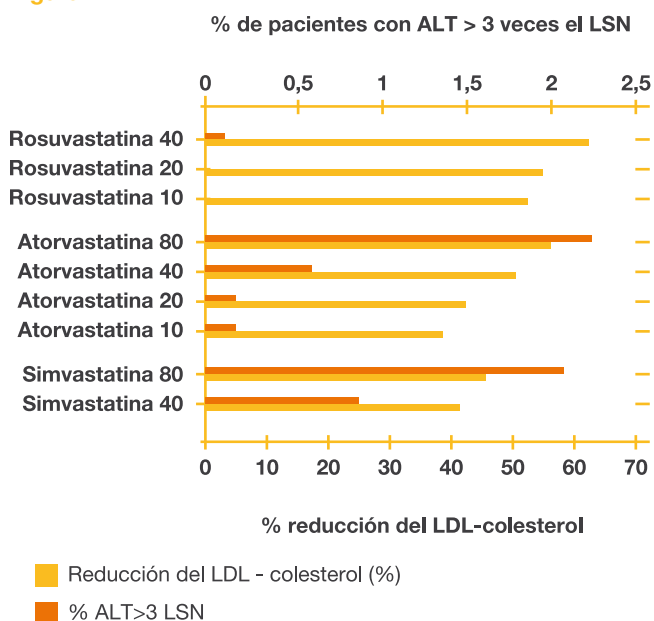


### El problema de la hepatotoxicidad en los pacientes tratados con dosis altas de estatinas

En los ensayos clínicos y en estudios observacionales se han encontrado elevaciones clínicamente significativas de las transaminasas (habitualmente definidas como elevaciones tres veces por encima del LSN) en el 0,5% al 2% de pacientes tratados con estatinas y este efecto es dosis dependiente<sup>16</sup>. La mayoría de alteraciones hepáticas aparecen en los primeros 3 meses de tratamiento. La disfunción hepática por estatinas es leve presentándose como una elevación asintomática de transaminasas en la mayoría de los casos habitualmente reversible con la reducción de dosis. La progresión a insuficiencia hepática es muy rara<sup>17</sup>.

El porcentaje de pacientes que en los ensayos clínicos presentaron elevaciones de transaminasas iguales o superiores a tres veces por encima del LSN fue del 0,9% y del 2,1% con simvastatina 40 y 80 mg, del 0,2%, 0,2%, 0,6%, y 2,3% con atorvastatina 10, 20, 40, y 80 mg, y 0,4%, 0%, 0%, y 0,1% con rosuvastatina 5, 10, 20, y 40 mg, respectivamente. La combinación de simvastatina-ezetimibe a la dosis 10/80 mg presentó la mayor incidencia de elevaciones de transaminasas (2,6%) (fichas técnicas de las distintas estatinas). En la figura 2 se representa la relación riesgo-beneficio de estas estatinas confrontando el porcentaje de casos de elevaciones de transaminasas con el efecto reductor del LDL-colesterol e igual que con la miopatía puede apreciarse una peor relación con las dosis más altas.

Figura 2



### El riesgo de desarrollar diabetes en los pacientes tratados con dosis altas de estatinas

Un meta-análisis publicado en la revista JAMA en junio del pasado año<sup>18</sup> ha generado una importante inquietud y polémica al describir un exceso de riesgo de desarrollar diabetes mellitus entre los pacientes tratados con estatinas a dosis altas. Los autores de este trabajo analizaron un total de 5 ensayos clínicos aleatorizados que comparaban dosis altas y bajas de estatinas en un total de 32.752 pacientes sin diabetes en el momento de su inclusión en el estudio. Al finalizar su participación en el estudio (media de seguimiento de 4,9 años) habían desarrollado diabetes un total de 2.749 pacientes de los cuales 1.449 habían sido tratados con dosis altas de estatinas y 1.300 con dosis bajas-moderadas lo que significa 2 casos adicionales de diabetes por cada 1.000 pacientes tratados con dosis altas de estatinas durante 1 año. Por otro lado, un total de 6.684 pacientes sufrieron un evento cardiovascular siendo 3.134 pacientes del grupo de estatinas a dosis altas y 3.550 del grupo de dosis bajas-moderadas representando una disminución de 6,5 pacientes con eventos cardiovasculares por cada 1.000 pacientes tratados con dosis altas de estatinas durante 1 año. La razón de ventaja u Odds ratio (OR) era de 1,12 (IC95%, 1,04-1,22) para el desarrollo de un nuevo cuadro de diabetes y 0,84

(IC95%, 0,75-0,94) para los eventos cardiovasculares con las dosis altas de estatinas comparadas con las dosis bajas-moderadas. Esto significa que comparado con las dosis bajas-moderadas de estatinas se necesita tratar durante 1 año a 498 pacientes con dosis altas para que aparezca un caso adicional de diabetes y se precisa tratar a 155 pacientes-año con dosis altas para evitar un evento cardiovascular adicional a los que se evitarían con las dosis bajas-moderadas. Los autores del trabajo recomiendan un control glucémico en los pacientes tratados con estatinas a dosis altas.

### Conclusiones

1. El régimen intensivo de estatinas entendido como la administración de dosis altas de estos fármacos logra una reducción adicional cuando se compara con dosis menores del 15% del número de eventos vasculares. Este efecto se ha demostrado únicamente en pacientes con enfermedad arterial coronaria establecida. No existe información clara que nos permita establecer la indicación de estas dosis en función de los valores de LDL-colesterol ni en pacientes sin una enfermedad coronaria establecida.
2. El porcentaje de pacientes con miopatía definida como elevación de CK sérica por encima de 10 veces el LSN aumenta significativamente con las dosis altas de estatinas. Respecto a la miopatía, la peor relación riesgo-beneficio se ha visto con la dosis de 80 mg de simvastatina.
3. Las estatinas a dosis altas tienen un riesgo más elevado de hepatotoxicidad que los regímenes con dosis menores.
4. Los tratamientos intensivos con estatinas se han asociado al desarrollo de diabetes mellitus.

Por todo ello, lo razonable es el uso de los regímenes intensivos con estatinas (dosis altas de estos fármacos) sólo en pacientes con enfermedad arterial coronaria establecida, procurando evitar interacciones con otros fármacos y el uso de estas dosis en pacientes con factores de riesgo de miopatía (tabla 1). En aquellos pacientes en los que se usen estas dosis el médico debe permanecer especialmente alerta al desarrollo de cuadros de miopatía, hepatotoxicidad y alteraciones de la glucemia y en caso de desarrollarse alguna manifestación clínica o analítica sugestiva de uno de estos procesos reconsiderar la necesidad de continuar con dosis altas de estos fármacos.

**Tabla 1. Factores de riesgo identificados para la toxicidad con estatinas\*****Factores exógenos:**

- Edad > 65 años
- Bajo índice de masa corporal
- Enfermedad multisistémica
- Enfermedad renal
- Enfermedad hepática
- Enfermedad tiroidea, especialmente hipotiroidismo
- Hipertrigliceridemia
- Enfermedades musculares metabólicas:
  - Déficit de carnitina palmitoil transferasa II
  - Enfermedad de McArdle (déficit de miofosforilasa)
  - Déficit de Mioadenilato desaminasa
- Historia familiar de síntomas musculares
- Historia personal de CK elevada o síntomas musculares

**Factores endógenos:**

- Consumo de alcohol
- Ejercicio intenso
- Cirugía con importantes repercusiones metabólicas
- Fármacos inhibidores y sustratos del citocromo P450: ciclosporina, fibratos, ácido nicotínico, calcio antagonistas no dihidropiridínicos como verapamilo y diltiazem, amiodarona, antifúngicos azoles, colchicina, digoxina, antiretrovirales, warfarina y dicumarol y consumo de más de 1 L diario de zumo de pomelo

\*Tomada de Fernandez G, Spatz ES, Jablecki C, Phillips PS<sup>12</sup>

8. Egan A, Colman E. Weighing the Benefits of High-Dose Simvastatin against the Risk of Myopathy. *N Engl J Med* 2011;365:285-87.
9. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendixsen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45.
10. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
11. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504.
12. Fernandez G, Spatz ES, Jablecki C, Phillips PS. Statin myopathy: a common dilemma not reflected in clinical trials. *Cleve Clin J Med*. 2011;78:393-403.
13. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007;370:1781-90.
14. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19:403-14.
15. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003; 289:1681-90.
16. Gotto AM Jr. Safety and statin therapy: reconsidering the risks and benefits. *Arch Intern Med* 2003;163:657-59.
17. Pasternak RC, Smith SC Jr., Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Stroke*. 2002;33:2337-41.
18. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556-64.

**Bibliografía**

1. Food and Drugs Administration (FDA). New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. Safety Announcement. 06-08-2011
2. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N and Ray KK. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305:2556-64.
3. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
4. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008;178:576-84.
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
6. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010;376:1658-69.
7. The SEARCH Collaborative Group. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy — a genomewide study. *N Engl J Med* 2008;359:789-99.

# Notas informativas de seguridad

## Fingolimod (▲Gilenya®): inicio de la revisión del balance beneficio-riesgo

La revisión se ha iniciado tras haberse producido varios casos de muerte y eventos cardiovasculares graves en pacientes que habían iniciado el tratamiento recientemente con este medicamento.

Gilenya® (fingolimod), fue autorizado en la Unión Europea en marzo de 2011 y está indicado para el tratamiento de aquellos pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente en los que la enfermedad es grave y de rápida evolución, o bien no ha respondido al tratamiento con interferón beta. En España Gilenya® se ha comercializado a primeros de noviembre de 2011.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) ha iniciado la revisión del balance beneficio-riesgo de fingolimod. Esta revisión se inicia tras conocer el caso de una paciente de 59 años que falleció en los Estados Unidos durante las 24 horas posteriores a la administración de la primera dosis de Gilenya®. La paciente se encontraba en tratamiento concomitante con metoprolol y amlodipino. Las causas que condujeron al fallecimiento aún se desconocen.

Adicionalmente se han notificado otros diez casos con desenlace mortal: seis de ellos de causa inexplicada (tres fueron muertes súbitas) tuvieron lugar en pacientes que habían comenzado a tomar recientemente Gilenya®, de los cuatro casos restantes, tres tuvieron lugar a causa de un infarto de miocardio y uno fue causado por un trastorno del ritmo cardiaco. Se desconoce hasta el momento si ha existido o no relación causal con la administración del medicamento.

Cuando Gilenya® fue autorizado ya se encontraba identificado el riesgo de bradicardia tras la administración de la primera dosis del medicamento. Por ello en su ficha técnica se recomienda observar los signos y síntomas de bradicardia en todos los pacientes durante un período de 6 horas, después de administrar la primera dosis, o cuando la última dosis haya sido administrada hace más de dos semanas. Se estima que el CHMP concluirá su evaluación el próximo mes de marzo.

En espera del resultado final de dicha evaluación, la AEMPS, como medida de precaución, recomienda a los profesionales sanitarios:

- Antes de administrar la primera dosis de Gilenya®, se realizará un electrocardiograma basal a todos los pacientes.

- A lo largo de las 6 horas siguientes a la administración de la primera dosis de Gilenya®, se deberá realizar una estrecha vigilancia del paciente de acuerdo con lo siguiente:
  - Monitorización electrocardiográfica continua.
  - Mediciones de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca al menos cada hora.
- Si durante estas 6 primeras horas postratamiento el paciente presenta algún signo o síntoma de alteración de la función cardiaca, será necesario prolongar el tiempo de monitorización.

Se deberá instruir a los pacientes para que se pongan en contacto con un médico inmediatamente si presentan algún signo o síntoma de afectación de la función cardiaca.

## Boceprevir(▲Victrelis®): interacción con los inhibidores de la proteasa del VIH Atazanavir, Darunavir y Lopinavir.

Victrelis® (boceprevir) está indicado para el tratamiento de la infección crónica de la hepatitis C de genotipo 1, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada que no han recibido tratamiento previamente, o en los que ha fracasado el tratamiento previo.

Los resultados de un estudio realizado en 39 voluntarios sanos para evaluar la posible interacción entre Victrelis® y los inhibidores de la proteasa del VIH, atazanavir, darunavir y lopinavir administrados conjuntamente con ritonavir mostraron que:

- Victrelis® redujo las concentraciones medias de atazanavir, darunavir y lopinavir (administrados conjuntamente con ritonavir) en un 49%, 59% y 43% respectivamente. Además, el área bajo la curva (AUC) y la concentración plasmática máxima de estos inhibidores de la proteasa se redujeron entre un 30-44% y 25-36% respectivamente.
- La administración concomitante de Victrelis® y atazanavir (administrado junto con ritonavir) no produjo cambios en el AUC de boceprevir, sin embargo en los casos en los que se administró conjuntamente con darunavir o lopinavir (administrados con ritonavir) se observaron descensos en el AUC de boceprevir de un 32 y 45% respectivamente.

El descenso en los niveles plasmáticos que acaba de mencionarse podría significar que estos medicamentos resultan menos eficaces si se administran conjuntamente en pacientes co-infectados por el VIH y por el virus de la hepatitis C.

Para valorar las consecuencias clínicas de esta interacción farmacocinética, se considera necesario conocer los resultados de los ensayos clínicos, que sobre la se-

guridad y eficacia de Victrelis®, se encuentran actualmente en curso en pacientes coinfectados con ambos virus. Hasta que los resultados de estos estudios no estén disponibles, se recomienda como medida de precaución incluir esta información en la ficha técnica de Victrelis®.

Recomendaciones para los profesionales sanitarios:

- No se debe administrar conjuntamente Victrelis® con darunavir o lopinavir (administrados éstos con ritonavir).
- La administración conjunta de Victrelis® con atazanavir (administrado con ritonavir) deberá valorarse caso a caso en pacientes que muestren supresión virológica y tengan cepas no resistentes al tratamiento frente al VIH.

### Aliskireno (▲Rasilez®,▲Riprazo®,▲Rasilez htc®): conclusiones de la reevaluación del balance beneficio-riesgo.

Después de la revisión del balance beneficio-riesgo, se han introducido nuevas restricciones de uso de aliskireno en asociación con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o con antagonistas de receptores de angiotensina II (ARAII):

- El uso combinado de aliskireno con IECA o con ARAII está contraindicado en pacientes diabéticos y en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.
- Para el resto de los pacientes no se recomienda el uso de aliskireno junto con IECA o ARAII.

- Los datos analizados muestran un riesgo incrementado de hipotensión, síncope, ictus, hiperpotasemia y alteraciones de la función renal incluyendo insuficiencia renal, cuando aliskireno se utiliza en combinación con IECA o ARAII, especialmente en pacientes diabéticos o con alteración de la función renal. No se puede excluir este riesgo para otros pacientes.

Como consecuencia, se han introducido nuevas restricciones de uso de aliskireno:

- El uso de aliskireno en combinación con IECA o ARAII está contraindicado en pacientes diabéticos y en aquellos con insuficiencia renal moderada o grave.
- Para los demás pacientes, no se recomienda su uso en combinación con IECA o ARAII.

Teniendo en cuenta estas conclusiones y restricciones de uso de aliskireno, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios que revisen el tratamiento de los pacientes en la próxima consulta programada, de acuerdo a lo siguiente:

- Suspender el tratamiento, y no iniciar nuevos, con aliskireno en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal moderada o grave, que utilizan IECA o ARAII.
- En otros pacientes que utilizan este tratamiento en combinación, valorar cuidadosamente si los beneficios para el paciente superan los riesgos potenciales, y valorar en consecuencia la pertinencia de la continuación del mismo.
- Indicar a los pacientes que no deben suspender el tratamiento con aliskireno sin consultar con su médico.

El texto íntegro de las notas de seguridad de medicamentos emitidas por la AEMPS está disponible en la página web: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/home.htm>

#### Reacciones adversas que deben ser notificadas:

**Todas las reacciones a medicamentos nuevos** introducidos hace menos de cinco años en el mercado, identificados por el triángulo amarillo (▲).

**Para el resto de medicamentos:** *Reacciones graves*, (que ocasionen la muerte o pongan en peligro la vida, exijan hospitalización o prolongación, ocasionen discapacidad o invalidez significativa, constituyan una anomalía congénita o defecto de nacimiento y las que se consideren importantes desde el punto de vista médico y *Reacciones no descritas* en la ficha técnica del medicamento.

## Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana Servicio de Ordenación y Control del Medicamento

### Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

C/ Micer Mascó 31-33, 46010 Valencia

Teléfonos: 96.386.80.65 / 96.386.99.78 / 96.386.71.80

FAX: 963868013

Correo electrónico: [farma\\_vig@gva.es](mailto:farma_vig@gva.es)

Notificación electrónica: <http://www.san.gva.es/val/prof/dgf/homedgf.html>

