

# Actualització en Farmacologia

Joan-Ramon Laporte, Roser Llop, Montserrat Bosch

Fundació Institut Català de Farmacologia. Universitat Autònoma de Barcelona. HU Vall d'Hebron. Barcelona.

## Introducció

De tot el publicat en les principals revistes de medicina i terapèutica l'any 2007, hem seleccionat per a SIETES ([www.icf.uab.cat](http://www.icf.uab.cat) o bé [www.sietes.org](http://www.sietes.org)) unes 2.500 citacions bibliogràfiques i documents d'interès. D'aquestes, n'hem qualificat gairebé 200 com a especialment interessants. Atès que és impossible resumir i comentar tanta informació en unes poques pàgines, hem preferit dedicar aquest informe a les novetats relacionades de manera més específica amb efectes adversos de medicaments, farmacovigilància i regulació de la farmacovigilància.

A la web de la Fundació Institut Català de Farmacologia, indicada anteriorment, hi trobareu l'informe complet amb totes les cites ([www.icf.uab.cat](http://www.icf.uab.cat)) i a la base de dades SIETES hi podeu trobar informació més exhaustiva sobre aquestes i altres qüestions.

## Farmacovigilància

A l'Update de 2003 calculàvem que, vistos els resultats dels assaigs clínics i metanàlisis publicats el 2002, el tractament hormonal substitutiu (THS) podia haver causat milers de casos de càncer de mama, malaltia tromboembòlica i infart de miocardi només a Espanya. El nombre de víctimes a tot el món es compta per desenes de milers. El 2004 es va fer palès que, en nens i adolescents, els antidepressius ISRS incrementaven el risc d'ideació i comportament suïcida en més de tres punts percentuals, que aquest efecte era conegut pels fabricants i que aquests havien amagat o dissimulat aquest problema. També l'any 2004, el Vioxx® va ser retirat del mercat a causa dels seus efectes adversos cardiovasculars. Uns mesos després es retirava el valdecoxib i alguns països (p. e., Estats Units) decidien no aprovar l'etoricoxib pels mateixos riscos (a Espanya va ser aprovat). Enguany l'infart de miocardi, la insuficiència cardíaca i l'increment de mortalitat associats a fàrmacs antidiabètics han ocupat l'atenció.

Val la pena remarcar que cap dels fàrmacs esmentats pot ser considerat essencial i que la seva contribució a la terapèutica ha estat molt limitada: els efectes adversos

no han estat un "preu" pagat a canvi d'avenços terapèutics nuls.

Els efectes adversos esmentats tenen algunes característiques que criden l'atenció:

- En general, han estat efectes adversos de tipus A, és a dir, relacionats amb la dosi, relacionats amb l'acció i els efectes del fàrmac, previsibles i, en part, prevenibles (mitjançant la prescripció raonada i individualitzada i ajustant la dosi en certes situacions). Alguns fins i tot eren coneguts quan es va comercialitzar el fàrmac (p. e. THS i càncer, THS i infart de miocardi, THS i malaltia tromboembòlica, tots tres coneguts des dels anys setanta, i coxibs i infart de miocardi i altres efectes cardiovasculars, lògicament presumibles des del moment que se'n coneixia el mecanisme d'acció).

- Aquests efectes adversos són patologies comunes, clínicament inespecífiques (p. e. infart de miocardi, càncer de mama, etc.) i en ocasions es podien confondre amb manifestacions de la mateixa malaltia tractada (p. e. ideació suïcida amb els ISRS).

- Es tracta d'esdeveniments clínics poc susceptibles de ser notificats amb targeta groga, perquè no criden especialment l'atenció, com ocorre quan un pacient presenta una erupció cutània o una discràsia hemàtica (generalment efectes de tipus B, no relacionats amb l'acció farmacològica ni amb la dosi, i imprevisibles).

- En conseqüència, no ha d'estranyar que aquests efectes, en general, no hagin estat detectats o quantificats pels sistemes tradicionals de farmacovigilància, de notificació espontània. Gairebé tots han estat identificats i quantificats en metanàlisis d'assaigs clínics i estudis observacionals.

- En molts casos aquests efectes adversos eren ben coneguts pel fabricant, però aquest en va minimitzar l'impacte sanitari o, fins i tot, els va ocultar o dissimular o va manipular els resultats d'alguns estudis.

L'any 2007 han aparegut nous problemes, també de tipus A, i també descoberts i avaluats en estudis observacionals, assaigs clínics i metanàlisis d'assaigs clínics.

En destaquem els següents:

- l'increment de la morbimortalitat cardiovascular per glitazones (especialment rosiglitazona),
- l'increment de la morbimortalitat cardiovascular per epoetines a dosis altes, i

- la nefrotoxicitat i l'increment de la mortalitat per aprotinina en cirurgia cardíaca.

Tot seguit es revisen aquests tres problemes i se'n citen d'altres, potencialment greus i relativament freqüents:

- hemorràgia per anticoagulants orals i heparines de baix pes molecular en el context de la prevenció de la malaltia tromboembòlica,
- efectes adversos cardiovasculars dels antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) amb atenció especial als selectius per la COX-2,
- principals efectes mortals i greus notificats a l'FDA en els darrers anys,
- hiperpotassèmia per fàrmacs cardiovasculars emprats en el tractament de la insuficiència cardíaca,
- increment de la mortalitat per linezolida,
- novetats en hepatotoxicitat: dos estudis epidemiològics i hepatotoxicitat de lumiracoxib,
- metahemoglobinèmia per anestèsics locals,
- dèficit en glucosa-6-fosfat-deshidrogenasa i altres hemoglobinopaties a Catalunya,
- reflexions sobre la necessària renovació dels mètodes i la pràctica de la farmacovigilància, i
- reflexions sobre nous reptes en estudis farmacoepidemiològics observacionals i de farmacogenètica.

Abans, no obstant, fem referència al que va succeir al voltant de l'hepatotoxicitat de la telitromicina (un efecte de tipus B, no relacionat amb l'acció farmacològica principal). Entre altres qüestions, aquest cas planteja preguntes sobre la propietat i la transparència de la recerca epidemiològica promoguda per les companyies farmacèutiques i, en general, sobre el biaix de publicació en farmacoepidemiologia.

### Hepatotoxicitat de la telitromicina

La telitromicina (Ketek®) és un antibiòtic similar a l'eritromicina, promogut com a innovació diferenciada dels antibiòtics macròlids sense que n'hi hagi proves clares. Poc després de la seva comercialització es va començar a notificar casos de lesió hepàtica en persones exposades. El que ha succeït amb aquest problema ens ha semblat un exemple ben expressiu de la situació actual de la recerca i la regulació en farmacovigilància: manca de transparència, irregularitats en la recollida de dades i ocultació de resultats; tot això agreujat per la complicitat, la ineficiència i la incompetència de l'actual sistema de regulació de medicaments<sup>1-3</sup>.

### Glitazones i risc d'infart i altra morbimortalitat cardiovascular

Després que el 2006 es fes palès que les glitazones incrementen el risc de fractura en comparació amb altres fàrmacs hipoglucèmics<sup>4</sup>, el 2007 hem sabut que no sols incrementen el risc d'insuficiència cardíaca (que ja era

conegut), sinó també el d'infart de miocardi (IAM) (si més no, la rosigitazona) i la mortalitat cardiovascular. En una metanàlisi d'assaigs clínics, Nissen *et al*<sup>5</sup> varen observar que la rosigitazona incrementa el risc d'IAM un 40%. Aquesta metanàlisi ha estat objecte de comentaris<sup>6</sup> i crítiques (de les quals incloem alguns exemples<sup>7-9</sup>). Poques setmanes després, la mateixa revista va publicar resultats provisionals de l'assaig RECORD, promogut pel fabricant de rosigitazona, GSK<sup>10</sup>; els resultats mostraven un increment del risc d'IAM estadísticament no significatiu. No obstant això, com s'assenyalava en un editorial acompanyant<sup>11</sup>, eren perfectament compatibles amb els de la primera metanàlisi publicada<sup>5</sup>. A més, les metanàlisis i estudis observacionals publicats en els mesos següents han confirmat el risc d'insuficiència cardíaca<sup>12-16</sup> i, majoritàriament, també el d'IAM, bé que aquest darrer només amb rosigitazona, tot i que no es pot descartar que la pioglitazona també s'hi associï<sup>14,17</sup>. Es calcula que de cada 50 pacients amb diabetis de tipus 2 que prenguin rosigitazona o pioglitazona durant 26 mesos, n'hi haurà un que desenvoluparà insuficiència cardíaca congestiva i haurà de ser ingressat a l'hospital.

Tot plegat ha posat en qüestió els criteris que s'apliquen per avaluar l'eficàcia dels fàrmacs antidiabètics i les variables, generalment subrogades (hemoglobina glicosilada), avaluades en els assaigs clínics sobre diabetis. Per una banda, el valor d'hemoglobina glicosilada reflecteix les glucèmies en les darreres setmanes, però per l'altra no hi ha proves que sigui predictiu del risc de complicacions macrovasculars<sup>18,19</sup>.

### Epoetines, risc cardiovascular i mortalitat

A finals de 2006 es van començar a conèixer dades que suggerien que els tractaments amb dosis d'epoetina que apunten a concentracions altes (> 12 g/dL) d'hemoglobina (Hb) s'associen a un increment de la morbimortalitat cardiovascular<sup>20,21</sup>. A l'assaig CREATE s'hi va veure que una concentració d'Hb de 13,0 - 15,0 g/dL no s'associava a menor morbimortalitat cardiovascular que una concentració d'11 - 12,5 g/dL<sup>20</sup>. A l'assaig CHOIR s'hi va veure que quan s'apunta a una concentració d'Hb de 13,5 g/dL, la morbimortalitat cardiovascular és un 34% més elevada que amb una Hb d'11,3 g/dL<sup>21</sup>. Una metanàlisi de nou assaigs clínics en els quals es comparaven diferents dosificacions d'epoetines en el tractament de l'anèmia de la insuficiència renal crònica, en més de 5.000 pacients, va confirmar que les concentracions altes d'Hb s'associen a un increment de la mortalitat d'un 17%, a expenses d'un augment de la incidència d'hipertensió i de la mortalitat cardiovascular<sup>22</sup>. Diversos comentaris editorials van posar de manifest l'entrellat de conflictes d'interessos de professionals, centres privats i autors de guies de pràctica

clínica (com la *National Kidney Foundation*, l'organització que elabora les guies de pràctica clínica sobre ús d'epoetines)<sup>23</sup> i, fins i tot, d'importants publicacions mèdiques, com el mateix *New England Journal of Medicine*<sup>24</sup>, tots ells convenientment greixats per Amgen, el principal fabricant mundial d'epoetines.

Les dades del Registre de Malalts Renals de la Generalitat indiquen que una proporció considerable dels pacients en diàlisi renal de Catalunya tenen concentracions d'Hb superiors a 15 g/dL. Quan el Centre de Farmacovigilància de Catalunya es va dirigir al Registre per tal d'avaluar aquest problema, se li va respondre que aquesta tasca correspondria a la Societat Catalana de Nefrologia. No s'han fet públics els conflictes d'interessos d'aquesta Societat en relació amb Amgen i altres fabricants d'epoetines, tot això amb la complaença dels responsables del Registre. Evidentment, aquesta situació és molt preocupant.

L'epoetina també ha estat promoguda en oncologia, així com en cirurgia, per prevenir l'anèmia quirúrgica, sobretot en gent gran. Hem inclòs també en aquesta revisió dos articles sobre el seu ús en oncologia, en els quals s'explica que en pacients amb càncer tendeix a augmentar-hi la mortalitat<sup>25,26</sup>. A l'Hospital Vall d'Hebron, el CEIC ha procedit a suspendre cautelarment tots els assaigs clínics en curs amb epoetines, en els quals s'apunti a concentracions de més de 12 g/dL.

### **Aprotinina en cirurgia cardíaca i mortalitat**

L'aprotinina és un inhibidor de la serina amb activitat antifibrinolítica. És usada en cirurgia cardíaca per reduir les pèrdues hemàtiques. Se l'ha comparat amb altres fàrmacs antifibrinolítics (àcid  $\epsilon$ -aminocaproic i àcid tranexàmic) usats en la mateixa indicació. A mitjan 2006, un Comitè Assessor de l'FDA va examinar resultats d'estudis observacionals que semblaven indicar que l'aprotinina incrementaria el risc d'insuficiència renal i la mortalitat (en un 48%). En el darrer d'aquests estudis, amb 2.876 participants, s'hi va registrar una mortalitat a 5 anys de 20,8% amb aprotinina, comparada amb 15,8% amb àcid  $\epsilon$ -aminocaproic i 14,5% amb àcid tranexàmic<sup>27,28</sup>. El Comitè va recomanar la permanència de l'aprotinina en el mercat.

Més endavant, no obstant això, es va saber que el fabricant d'aprotinina, Bayer, tenia en aquell moment els resultats d'un altre estudi observacional que havia encarregat, amb uns 78.000 pacients. Els resultats indicaven que l'aprotinina, comparada amb l'àcid  $\epsilon$ -aminocaproic, incrementaria el risc d'insuficiència renal en un 60%, i la mortalitat en un 64%, a més del risc d'ictus<sup>29</sup>. Però Bayer no havia presentat aquests resultats a l'FDA. Al desembre, el Comitè es va tornar a reunir per examinar-los i va imposar més restriccions a l'ús del fàrmac. Poc després, des de Canadà s'informava que un assaig clínic comparatiu amb àcid tranexàmic i àcid  $\epsilon$ -

aminocaproic (l'assaig BART), amb 3.000 participants previstos, havia estat interromput prematurament perquè s'hi havia observat un increment de la mortalitat, de magnitud similar al registrat en els estudis observacionals, associat a aprotinina<sup>30</sup>. Finalment, a finals de 2007 va ser retirada del mercat a tot el món per aquest motiu<sup>31</sup>.

Només l'any 2006, 200.000 pacients a tot el món van rebre aprotinina: si s'apliquen les taxes de mortalitat observades en assaigs clínics i en estudis observacionals, es pot concloure que només en un any l'aprotinina va ser causa d'un excés de 2.000 morts. Fa 13 anys des que l'FDA va aprovar la indicació de l'aprotinina en cirurgia cardíaca. Això vol dir que durant 13 anys s'ha usat un fàrmac en un context hospitalari i especialitzat, sense que es descobrís que augmentava la mortalitat en un 40%. Aquest cas, com molts altres d'aquesta revisió, és simptomàtic de les debilitats dels actuals sistemes i l'actual regulació de la farmacovigilància. Però, a més a més, podríem dir que és simptomàtic d'una crisi de valors en l'atenció sanitària i en els sistemes de salut, cada dia més obedients als mecanismes del mercat i cada dia menys interessats en l'efectivitat dels recursos que s'hi usen. La farmacovigilància s'hauria de preocupar més de la salut de les persones, i no tant de la salut dels medicaments.

### **Hemorràgia per anticoagulants i relació benefici/risc en la prevenció de la malaltia tromboembòlica**

En l'últim trimestre de l'any es va publicar un estudi observacional de seguiment de 472 pacients usuaris de warfarina (la majoria per fibril·lació auricular) visitats al *Massachusetts General Hospital* de Boston. Entre els de més de 80 anys, que eren un terç dels usuaris, la taxa d'hemorràgia greu (mortal o amb risc vital immediat) va ser de 13,1 per 100 anys-persona; entre els menors de 80 anys va ser de 4,7 per 100 anys-persona<sup>32</sup>. Lògicament, aquesta incidència elevada planteja dubtes seriosos sobre la transferibilitat dels resultats dels assaigs clínics a la pràctica habitual<sup>33</sup>.

Un altre estudi amb dades de fonts diferents indica que la warfarina es troba entre els 10 medicaments que són causa de més efectes adversos greus, que als Estats Units ocasiona com a mínim uns 29.000 ingressos hospitalaris anuals i que, segons la informació en certificats de defunció, seria la primera causa de mort per medicaments a Estats Units<sup>34</sup>.

Una revisió sistemàtica d'estudis sobre ingressos a serveis d'urgències per efectes adversos de medicaments revela que anticoagulants i antiagregants plaquetaris en són els principals causants, junt amb diürètics i antiinflamatoris<sup>35</sup>.

Altres estudis anteriors en països europeus havien indicat resultats similars. A Espanya calculem que hi deu

haver entre 360.000 i 720.000 pacients tractats crònicament amb acenocumarol. Per tant, l'impacte de l'hemorràgia per anticoagulants orals sobre la mortalitat i la morbiditat deu ser considerable, i crida l'atenció que els esforços per millorar l'educació dels pacients, l'adhesió i el seguiment d'aquest tractament siguin tan escassos i hagin tingut tan poc suport institucional.

Les heparines de baix pes molecular (HBPM) també s'associen a un risc elevat d'hemorràgia greu. Té interès un estudi realitzat en pacients hospitalitzats amb infart de miocardi i tractats amb enoxaparina, entre altres fàrmacs<sup>36</sup>. Els resultats indiquen que un 20% dels pacients varen rebre una dosi excessiva, no ajustada, d'enoxaparina. Entre aquests, la incidència d'hemorràgia greu va ser de 14,2% mentre que entre els que varen rebre una dosi "correcta" la incidència d'hemorràgia va ser de 7,3%. Encara que les indicacions no siguin les mateixes, cal recordar que entre nosaltres es fa un ús creixent d'enoxaparina després de l'alta hospitalària per prevenir la malaltia tromboembòlica (MTE) en pacients sotmesos a cirurgia ortopèdica o d'altre tipus, i que les heparines de baix pes molecular impliquen un risc seriós d'hemorràgia, sobretot en gent gran, amb insuficiència renal clínicament manifesta o no. De fet, en els darrers anys, el nostre sistema de farmacovigilància ha rebut un nombre creixent de notificacions d'hemorràgies greus entre pacients donats d'alta; en una proporció significativa dels casos no s'havia corregit la dosi d'enoxaparina segons la funció renal del pacient. La promoció de l'ús de profilaxi antitrombòtica després de l'alta hospitalària s'acompanya de la publicació de treballs, com per exemple el de Spencer *et al*<sup>37</sup> (que va rebre molta publicitat a la premsa general entre nosaltres), en els quals s'apliquen mètodes incorrectes per concloure que la incidència d'MTE és més alta després d'estar ingressat a l'hospital que mentre s'hi està. És urgentment necessari avaluar rigorosament aquesta qüestió al nostre medi.

També hem trobat interessant una metanàlisi de 36 assaigs clínics sobre profilaxi de l'MTE amb heparina no fraccionada (HNF) i HBPM, en la qual s'aprecia una superioritat marginal de les HBPM sobre les HNF, encara que basada en escasses dades de comparacions directes entre elles<sup>38</sup>.

Disposar de nous fàrmacs antitrombòtics que puguin prevenir la trombosi venosa (p. e. en cas de cirurgia ortopèdica) i arterial (p. e. en cas de fibril·lació auricular), que siguin administrables per via oral, que mostrin escassa variabilitat interindividual en el seu efecte i que no necessitin proves de laboratori per al seu seguiment clínic seria un important avenç terapèutic. Actualment, un inhibidor directe de la trombina i un inhibidor del factor Xa que podrien complir amb aquestes característiques es troben en desenvolupament clínic avançat<sup>39</sup>.

## **Antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) selectius sobre la COX-2 i risc cardiovascular**

La retirada del mercat del rofecoxib el setembre de 2004 va plantejar molts dubtes sobre el risc cardiovascular associat a altres AINE selectius sobre la COX-2. Els resultats dels diversos estudis, aleatoritzats i observacionals, són discordants<sup>40,41</sup>. No obstant això, en general es creu que el risc cardiovascular, de manera anàloga al risc gastrointestinal, és proporcional a la dosi, la selectivitat per la COX-2 i la semivida d'eliminació, excepte que la selectivitat per la COX-2 tendeix a augmentar el risc cardiovascular, i la selectivitat per la COX-1 a augmentar el gastrointestinal. El diclofenac, per exemple, s'associaria a un risc cardiovascular similar al dels coxibs; això s'explicaria perquè, de fet, aquest fàrmac té una selectivitat per la COX-2 que és similar a la de celecoxib. En general, les diferències de resultats entre els estudis s'han atribuït a diferències en els seus dissenys, a diferents patrons d'ús, diferent prevalença de comorbiditat entre els participants i també a diferències genètiques. De tota manera, no sembla que la variabilitat de risc cardiovascular es pugui explicar per causes farmacogenètiques, per exemple, en la metabolització del fàrmac<sup>42</sup>.

En un document de consens de l'*American Heart Association* es fa una revisió sistemàtica de les dades disponibles sobre la toxicitat cardiovascular dels AINE i s'ofereixen algunes recomanacions<sup>42</sup>: els AINE només s'han d'utilitzar en situacions molt específiques, a les dosis més baixes possibles; en principi cal seleccionar un AINE no selectiu i si el pacient presenta risc gastrointestinal és preferible associar l'AINE a profilaxi amb un inhibidor de la bomba de protons<sup>43</sup>.

Altres novetats d'interès relacionades amb els coxibs han estat:

- L'FDA no va aprovar el registre de l'etoricoxib<sup>44</sup>. A Espanya està aprovat.

- S'han publicat interessants reflexions sobre selecció dels grups de control en assaigs clínics amb AINE a la llum de les novetats sobre aquests fàrmacs<sup>45</sup>.

- El lumiracoxib va ser retirat del mercat després de curta vida, a causa d'hepatotoxicitat<sup>46</sup>.

- Amb les gairebé 30.000 demandes de compensació per danys presentades a Estats Units contra Merck en relació als efectes cardiovasculars de rofecoxib s'han fet públics reveladors documents interns i altres de confidencials de la companyia, comentats per professors d'epidemiologia de Yale<sup>47</sup>.

La lectura d'aquest article no deixa indiferent i planteja molts dubtes sobre la fiabilitat en general de les dades publicades a partir d'assaigs clínics i estudis de farmacovigilància que són dissenyats, realitzats, analitzats, interpretats i publicats per les companyies farmacèutiques i que constitueixen la base de les decisions de regulació dels medicaments. De fet, en un

altre article publicat el 2007 s'han descrit greus omissions voluntàries d'informació i altres fraus de companyies farmacèutiques, així com omissions de l'FDA en els darrers anys, revelades perquè en el curs de judicis per demandes de compensació s'han fet públics documents interns que les demostraven. S'hi descriuen nombroses irregularitats relatives a la vigilància de cerivastatina (rabdomiòlisi), dexfenfluramina (lesions valvulars i hipertensió pulmonar), paroxetina (ideació i comportament suïcides en nens i adolescents), troglitazona (hepatotoxicitat), cisaprida (allargament de l'interval QT), valdecoxib (relació benefici/risc) i olanzapina (hiperglucèmia, diabetes i augment de pes)<sup>48</sup>.

### Notificació d'efectes adversos a l'FDA

A partir de 1998 el nombre d'efectes adversos greus notificats al sistema de farmacovigilància de l'FDA nord-americana ha augmentat considerablement. Entre 1998 i 2005 es van notificar gairebé 90.000 efectes greus o mortals. Els principals fàrmacs causants d'efectes mortals van ser els opiàtics (amb més de 12.000 casos de mort notificats), seguits de clozapina, paracetamol, infliximab, interferó  $\beta$ , risperidona, etanercept, paclitaxel, etc. Els principals causants d'efectes greus van ser els mateixos, més els estrògens, la warfarina i la insulina<sup>49</sup>.

### Hiperpotassèmia per diversos fàrmacs cardiovasculars

La hiperpotassèmia causada per fàrmacs (sobretot espirolactona, IECA i bloquejadors  $\beta$ -adrenèrgics, que són fàrmacs que molts pacients amb insuficiència cardíaca prenen de manera simultània) és molt més freqüent i greu del que sembla, tant a França<sup>50</sup> com a Canadà, on entre 1994 (any de la publicació de l'assaig clínic RALES sobre espirolactona en el tractament de la insuficiència cardíaca) i 2001 la taxa d'ingrés hospitalari per hiperpotassèmia va augmentar de 2,4 per 1.000 pacients a 11,0 per 1.000 pacients<sup>51</sup>. Recordem la metanàlisi citada anteriorment<sup>35</sup>, en la qual es va trobar que els diürètics es troben entre els quatre grups de fàrmacs que són causa d'un nombre més elevat d'ingressos a serveis d'urgències.

### Altres qüestions de farmacovigilància

**Linezolida i increment de la mortalitat.** En un assaig clínic amb 726 pacients, comparatiu amb vancomicina, oxacil·lina o dicloxacil·lina en el tractament d'infeccions per diversos gèrmens, s'hi va observar una taxa de mortalitat més elevada entre els pacients aleatoritzats a linezolida<sup>52</sup>.

**Novetats sobre hepatotoxicitat.** Apart de l'hepatotoxicitat per telitromicina comentada a l'inici d'aquest informe<sup>1-3</sup>, s'han publicat dos estudis epidemiològics, un realitzat a Catalunya<sup>53</sup> i l'altre a Itàlia<sup>54</sup>, sobre hepatotoxicitat per medicaments. Els

resultats no són superposables, perquè s'hi varen aplicar criteris diferents. Al nostre medi, l'hepatotoxicitat greu per medicaments té una baixa incidència i els principals causants en són els antituberculosos, la combinació d'amoxicil·lina + àcid clavulànic, l'eritromicina, la clorpromazina, la nimesulida i la ticlopidina. L'estudi italià, amb criteris d'inclusió més amplis, afegeix els inhibidors de la transcriptasa inversa, les estatines, els immunosupressors i l'interferó a la llista. Aquests resultats no són contradictoris amb els d'un recent informe que indica que als Estats Units l'ús de paracetamol causaria uns 56.000 ingressos en serveis hospitalaris d'urgències, 26.000 ingressos hospitalaris i 450 morts a l'any, deguts a la seva hepatotoxicitat<sup>55</sup>.

**Metahemoglobïnèmia per benzocaïna.** La metahemoglobïnèmia és una alteració patològica de l'hemoglobina, que la incapacita per al transport d'oxigen. Pot ser greu, fins i tot mortal, és hereditària i determina intolerància a certs fàrmacs causants potencials, entre ells certs anestèsics locals. La seva prevalença és mal coneguda. Un estudi d'una sèrie consecutiva de pacients que varen rebre benzocaïna com a preparació per a una ecocardiografia transesofàgica a la Clínica Mayo va determinar-ne una freqüència d'1 per cada 1.500 pacients<sup>56</sup>. Naturalment, la possible manca de representativitat de la mostra estudiada planteja certa incertesa.

**Dèficit de glucosa-6-fosfat deshidrogenasa (G6PD) a Catalunya.** Un grup col·laboratiu de set hospitals catalans ha estudiat la prevalença de dèficit de G6PD i d'altres hemoglobinopaties en població immigrada i autòctona de Catalunya i ha confirmat la seva elevada prevalença entre població immigrada d'origen africà<sup>57</sup>.

### La necessària renovació dels mètodes i la pràctica de la farmacovigilància

La premsa mèdica mundial ha reflectit el fort debat que hi ha hagut en els darrers dos anys als Estats Units sobre el finançament i les funcions de l'FDA, la legislació sobre regulació de medicaments, el paper de la indústria farmacèutica i altres qüestions<sup>58-60</sup>, i sobre l'estratègia de la farmacovigilància<sup>61,62</sup> de vegades acompanyades d'acusacions de corrupció<sup>63</sup>. Aquest debat ha estat promogut sobretot per una opinió pública nacional, encapçalada pel *Wall Street Journal* i el *New York Times*. Essent els problemes de seguretat dels medicaments bàsicament iguals a una i altra banda de l'Atlàntic, crida l'atenció que a la Unió Europea no hi hagi hagut un debat similar. O potser hauríem de dir "als estats membres de la UE"? La manca d'una "opinió pública" europea dificulta el control de l'activitat dels legisladors i reguladors europeus i retarda l'aplicació dels canvis necessaris<sup>64</sup>.

La recent experiència en farmacovigilància ha posat de relleu el paper de la notificació espontània per

descobrir efectes adversos anteriorment desconeguts, ha mostrat la utilitat dels grans assaigs clínics i sobretot de les metanàlisis d'assaigs clínics per a la identificació i quantificació de riscos associats a certs medicaments, i ha mostrat la contribució dels estudis observacionals a l'avaluació de riscos d'efectes adversos greus i relativament freqüents dels medicaments, sobretot dels que són clínicament més inespecífics. Tot plegat ha renovat l'interès per polir els mètodes dels estudis observacionals<sup>65,66</sup> i, en particular, dels estudis d'epidemiologia genètica basats en el coneixement del genoma<sup>67</sup>.

### Compensacions per danys en farmacovigilància.

En els darrers dos anys, la premsa general espanyola s'ha fet ressò de demandes judicials per compensació de danys, per exemple, amb Agreal® o Vioxx®. Més recentment, la premsa s'ha fet ressò de la iniciativa d'una associació d'afectats per malformacions congènites per talidomida a Espanya, la qual encara no ha aconseguit que el Ministeri de Sanitat reconegui que tenen dret a compensacions. Ens han semblat interessants tres articles en els quals s'expliquen aspectes de la lluita de les afectades holandeses per dietilestilbestrol per aconseguir compensacions apropiades<sup>68-70</sup>.

## BIBLIOGRAFIA D'ALTRES ÀREES DE LA TERAPÈUTICA I RELACIONADES AMB L'ÚS DE MEDICAMENTS

Les limitacions d'espai ens impedeixen comentar, encara que sigui superficialment, les altres cites seleccionades de 2007. Aquí ens limitem a indicar les àrees de coneixement a les quals es refereixen. Les podeu trobar a [www.icf.uab.cat](http://www.icf.uab.cat).

Els temes tractats són els següents:

- Publicacions sobre **risc de fractures**, relatives a confirmació dels efectes adversos del tractament hormonal substitutiu (THS)<sup>71,72</sup>, els canvis dels patrons d'ús de medicaments per al tractament de l'osteoporosi<sup>73</sup>, novetats sobre el paper de les combinacions de calci i vitamina D<sup>75,76</sup>, una extensa i sorprenent revisió sobre els efectes de la vitamina D sobre la salut, de la qual oferim un ampli resum<sup>77</sup>, i diversos estudis que indiquen que els antidepressius ISRS en gent gran disminueixen la densitat mineral òssia<sup>78</sup> i incrementen el risc de fractura<sup>79-85</sup>. Recordem també la identificació d'un risc de reaccions cutànies i sistèmiques greus d'hipersensibilitat amb estronci<sup>86</sup>.
- En **psiquiatria** s'han publicat interessants estudis i opinions sobre el diagnòstic de depressió i la prescripció d'antidepressius en la pràctica habitual<sup>87-89</sup>, sobre el risc de suïcidi en nens i adolescents<sup>90,91</sup> i un assaig clínic que planteja seriosos dubtes sobre la relació benefici/risc de la paroxetina<sup>92,93</sup>. També recollim treballs sobre la relació benefici/risc de l'ús d'antipsicòtics en diverses poblacions i indicacions<sup>94-98</sup> i dues revisions sobre el tractament de l'alcoholisme, que ens recorden que l'eficàcia i els efectes adversos dels tractaments disponibles han estat avaluats de manera inadequada (durada curta, poblacions molt seleccionades, variables d'escàs interès clínic, etc.)<sup>99,100</sup>.
- En **neurologia** hem seleccionat dos articles sobre avenços en teràpia gènica de la malaltia de Parkinson<sup>101,102</sup> i un assaig clínic sobre tractament antiepilèptic quan els recursos són escassos, una àrea terapèutica òrfena de coneixement als països pobres<sup>103,104</sup>.
- En **pediatria** hem sabut que el tractament del dèficit d'atenció amb psicoestimulants no és eficaç més enllà de tres anys<sup>105,106</sup> i que, a més, s'associa a una discreta reducció del creixement<sup>107</sup>. També s'ha suggerit –amb proves dèbils– que la inclusió d'un advertiment de risc de suïcidi en adolescents i nens en els envasos dels antidepressius ha estat seguida per un augment de la incidència de suïcidi en adolescents als Països Baixos i a Estats Units<sup>108</sup>. Per altra banda, s'han conegut inquietants novetats sobre els efectes adversos greus i mortals causats per medicaments “anticatarrals”, combinacions a dosis fixes d'antitussígens, antihistamínic, analgèsic, expectorants i descongestionants en nens als Estats Units, tot preguntant-nos quina deu ser la situació al nostre país i si algú se n'ha preocupat<sup>109,110</sup>. S'ha publicat una metanàlisi sobre loperamida en el tractament de la diarrea en nens, que confirma una elevada incidència d'efectes adversos en menors de 2 anys<sup>111</sup>, així com un curiós assaig clínic sobre el tractament de la tos infantil amb mel<sup>112</sup>, que ha tingut repercussió en els mitjans de comunicació però que té els mateixos defectes metodològics que tindria qualsevol assaig clínic amb un antitussígen “oficial”.
- En **cardiologia** incloem dues publicacions sobre els efectes a 10 anys de la pravastatina en l'assaig WOSCOPS<sup>113,114</sup>, un comentari sobre les guies de pràctica clínica per a la reducció de la hiperlipidèmia<sup>115</sup>, una anàlisi sobre adhesió a la medicació i supervivència en prevenció secundària de la cardiopatia isquèmica<sup>116</sup>, un estudi sobre el diagnòstic de la resistència a l'àcid acetilsalicílic i la possible selecció de pacients per al tractament preventiu<sup>117</sup> i novetats sobre teràpia cel·lular en el tractament de l'infart agut de miocardi<sup>118</sup>, la insuficiència cardíaca<sup>119</sup> i la hipertensió arterial<sup>120-124</sup>.
- En part relacionades amb el risc cardiovascular, hem seleccionat algunes publicacions sobre tractament farmacològic de l'**obesitat**<sup>125</sup> i algunes específiques sobre rimonabant, els seus efectes adversos neuropsiquiàtrics (ansietat, depressió)<sup>126,127</sup> i el rebuig de l'FDA nord-americana al seu registre per aquesta raó (a la UE ha estat autoritzat per l'EMEA)<sup>128</sup>. Entre tant, l'orlistat ja és de dispensació sense recepta al Regne Unit i als Estats Units<sup>129</sup>.
- Incloem també dos treballs sobre **contraccepció hormonal**: un suggereix que l'ús de contraceptius no s'associa a un futur risc de càncer<sup>130</sup> i l'altre és una extensa revisió sobre nous mètodes contraceptius<sup>132</sup>.
- En **pneumologia** s'ha comprovat que els assaigs clínics sobre corticoides inhalats en el tractament de l'asma tenen resultats diferents segons el patrocini una companyia farmacèutica o no<sup>132</sup>. També s'ha publicat un assaig clínic (TORCH) sobre tiotropi, salmeterol i fluticasona en l'MPOC de caràcter més comercial que clínic<sup>132-134</sup>, en el qual el tractament combinat amb fluticasona no va millorar el curs però es va associar a un increment del 6% (de 12% a 18% - 19%) de la incidència de pneumònia.
- S'ha confirmat que l'ús de zanamivir i oseltamivir dona lloc a un ràpid increment de les resistències del virus de la **grip**<sup>136</sup> i s'han conegut més casos d'efectes neuropsiquiàtrics greus d'oseltamivir, aparentment concentrats en adolescents.
- Sobre **infecció per VIH i sida**, un camp afortunadament molt canviant i innovador, incloem una revisió sobre les novetats en les estratègies terapèutiques contra la infecció<sup>138</sup>, dos assaigs clínics sobre dos nous antiretrovirals (raltegravir<sup>139</sup> i darunavir<sup>140</sup>) i una revisió sobre efectes adversos dels antiretrovirals<sup>141</sup>.
- En **oftalmologia** continuen les novetats sobre el tractament de la degeneració macular. Ha estat motiu de comentaris la negativa de la companyia Genentech, fabricant dels dos inhibidors del VEGF ranibizumab i bevacizumab, a fer un assaig clínic comparatiu entre els dos fàrmacs; el ranibizumab, l'oficialment avaluat i aprovat per a la degeneració macular, és molt més car però aparentment igual d'efectiu que el bevacizumab, no aprovat per a aquesta indicació<sup>142,143</sup>. Per altra banda, una revisió sistemàtica indica que els antioxidants no serien efectius per prevenir la degeneració macular<sup>144</sup>.
- En **dermatologia** es recorda que en el tractament de l'èczema els corticoides s'han d'aplicar només una vegada al dia<sup>145</sup>.

- En **oncologia** s'ha publicat una revisió que posa de relleu serioses limitacions en la informació sobre efectes adversos dels tractaments en les publicacions sobre assaigs clínics<sup>146</sup>. Per altra banda, una revisió de la documentació avaluada a l'EMEA per a l'aprovació de nous fàrmacs antineoplàstics ha fet palès que dues tercers parts dels nous fàrmacs antineoplàstics no ofereixen cap avantatge demostrat sobre altres de prèviament disponibles (i generalment molt menys cars)<sup>147</sup>. També hem seleccionat un original estudi epidemiològic en el qual l'observació de la incidència de càncer en diverses poblacions de persones amb depressió de la immunitat (p. e. pacients tractats amb immunosupressors) va servir per confirmar l'etiologia molt probablement infecciosa de diversos càncers<sup>148</sup>, un comentari sobre la cardiotoxicitat del sunitinib,<sup>149</sup> tres assaigs clínics sobre avenços en el tractament del càncer colorectal<sup>150-152</sup> i una nota curta sobre història natural i pronòstic del càncer de mama, amb probables implicacions sobre la seva prevenció secundària<sup>153</sup>.
- Ens han semblat també interessants una nota curta aclaridora sobre la **nomenclatura dels anticossos monoclonals** usats en terapèutica<sup>154</sup>, una revisió sobre la **via d'administració subcutània**<sup>155</sup>, un comentari sobre l'ús de solució de Hartmann (lactat) o sèrum fisiològic en el tractament d'urgència de la **cetoacidosi diabètica**<sup>156</sup>, un comentari sobre la manca d'eficàcia de l'òxid nítric en el tractament de la síndrome de **destret respiratori agut**<sup>157</sup> i un advertiment sobre frau en diversos assaigs clínics sobre manitol en el tractament del **traumatisme cranioencefàlic**<sup>158</sup>.
- En **salut internacional** s'ha constituït una important aliança internacional per a l'estudi de la càrrega global de malaltia<sup>159</sup>; es fa cada dia més palesa la manca de professionals sanitaris als països pobres, en gran part com a conseqüència de la globalització del mercat de treball<sup>160</sup>. S'ha celebrat el 30è aniversari de la Declaració d'Alma Ata de l'OMS, estretament lligada al concepte de medicaments essencials<sup>161</sup> i diverses publicacions han tornat a palesar el difícil paper de l'OMS en el món actual<sup>162,163</sup>.
- També hem inclòs una nota sobre **consum de medicaments** als països de l'OCDE. A Espanya, entre 1995 i 2005, la despesa en salut ha crescut el 3,0%, mentre que la despesa en medicaments ha crescut el 5,5%<sup>164</sup>. Entre tant, a altres països, organismes com el NICE<sup>165-167</sup> seleccionen medicaments per al sistema de salut i s'hi debaten formes imaginatives de negociar el preu que els sistemes de salut poden pagar pels medicaments<sup>168</sup>. S'han publicat dos articles que descriuen el caos del mercat de medicaments genèrics a Espanya, on un mateix fàrmac pot ser comercialitzat en centenars de formats i presentacions de diferents comercialitzadors<sup>169,170</sup>.
- S'han publicat diversos articles, comentaris i notes sobre **regulació de medicaments a la Unió Europea**<sup>171</sup>, el fre en les perspectives de **desenvolupament de nous fàrmacs**<sup>172</sup>, la freqüència dels **autors fantasmes** en publicacions mèdiques internacionals (és a dir, persones que no han participat en l'elaboració de l'article però que hi posen el nom a canvi d'alguna cosa)<sup>173</sup>, la contínua **invenció de malalties**<sup>174</sup>, alguns articles que descriuen **pràctiques de companyies farmacèutiques llunyanes als valors ètics** acceptats, a països desenvolupats<sup>175-177</sup> o no desenvolupats<sup>178</sup> i sobre **conflictes d'interessos** generats per les companyies farmacèutiques, a tots els nivells de la cadena del medicament<sup>179-182</sup>.
- Un any després que es llancés la idea d'Internet 2 ja surt la d'Internet 3. És probable que d'aquí a pocs anys Internet ofereixi encara més canvis en la pràctica de la medicina, en la comunicació en els sistemes de salut i en la cerca d'informació per a la presa de decisions<sup>183</sup>.
- **Si viatgeu a Londres**, visiteu el recentment remodelat Museu Wellcome d'història de la medicina<sup>184</sup>.
- I per acabar, en una tradició que recorda Pere Calders, l'**article més curt que s'hagi publicat mai** en una revista mèdica<sup>185</sup>.

## REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

La llista de referència bibliogràfiques, amb el seu corresponent resum, es publica en el CD adjunt.