

SUMARIO

IMPORTANCIA DE LA FICHA TÉCNICA DEL MEDICAMENTO	1
CARACTERÍSTICAS	1
CONTENIDO	2
DISPONIBILIDAD	2
USO COMPASIVO	2
CONSECUENCIAS MÉDICO-LEGALES	2
CAUSAS DE USO DE FÁRMACOS FUERA DE SUS INDICACIONES	3
EJEMPLOS	3
BIBLIOGRAFÍA	7
EL 2008 PONE A LA EZETIMIBA EN EL PUNTO DE MIRA	7
BIBLIOGRAFÍA	8

IMPORTANCIA DE LA FICHA TÉCNICA DEL MEDICAMENTO

La ficha técnica es el documento oficial en el que se resumen las características del medicamento, los

ensayos clínicos que se han realizado con el mismo y de los que se extraen los datos de seguridad y eficacia.

En la ficha técnica se recogen las indicaciones para las que está autorizado ese fármaco, lo que proporciona al facultativo una seguridad clínica y médico legal a la hora de prescribirlo.

Sin embargo en ocasiones, por desconocimiento del contenido de la ficha técnica u otras causas, se prescriben medicamentos para indicaciones no autorizadas (unlicensed), o en condiciones distintas a las que contempla la ficha técnica en lo referente a posología, vía de administración, edad, duración del tratamiento, etc. (off-label), lo que puede comportar problemas para el paciente y para el médico.

CARACTERÍSTICAS DE LA FICHA TÉCNICA¹

- Es el documento **OFICIAL** aprobado y revisado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o por la Agencia Europea de medicamentos (EMA) y regulado en el capítulo II de la Ley de Garantías y Uso Racional del Medicamento.

- Refleja las **CONDICIONES DE USO AUTORIZADAS**, sintetizando la información científica esencial para los profesionales sanitarios, de acuerdo con los estudios que avalan su autorización.

- Está **DIRIGIDO A LOS PROFESIONALES SANITARIOS**. A diferencia del prospecto, que se dirige a los pacientes, la ficha técnica está elaborada para aportar a los profesionales una información sintetizada de las características conocidas del fármaco.

- Es un documento **DINÁMICO**, que se modifica continuamente a medida que se aportan nuevos datos de eficacia y seguridad por el laboratorio fabricante y por las agencias reguladoras^{2,3}.

- Es un documento **OBLIGATORIO** a la hora de autorizar un nuevo medicamento⁴.



• **LIMITA LA LIBERTAD DE PRESCRIPCIÓN DEL MÉDICO** a las indicaciones aprobadas en la misma. Las dos únicas excepciones son: en el contexto de un **ensayo clínico y en el uso compasivo**. Prescribir fuera de las indicaciones de la ficha técnica **es ilegal** y comporta consecuencias médico legales en caso de litigio.

CONTENIDO DE LA FICHA TÉCNICA

Es común a toda la Unión Europea⁵:

1. Nombre comercial del medicamento
2. Composición. Nombre del principio activo (DOE) y cantidad. Excipientes.
3. Forma farmacéutica. Galénica.
4. Datos clínicos.
 - 4.1. **Indicaciones terapéuticas.** Especifica para qué indicaciones se puede utilizar el medicamento en nuestro país.
 - 4.2. Posología y forma de administración para cada indicación.
 - 4.3. Contraindicaciones.
 - 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.
 - 4.5. Interacciones.
 - 4.6. Embarazo y lactancia.
 - 4.7. Efectos sobre la conducción y sobre el manejo de maquinaria.
 - 4.8. Reacciones adversas.
 - 4.9. Sobredosis.
5. Propiedades farmacológicas.
6. Datos farmacéuticos: lista de excipientes, precauciones de conservación, etc.
7. Titular de la comercialización.
8. Número de autorización de comercialización.
9. Fecha de la primera autorización o revocación.
10. Fecha de revisión del texto.
11. Dosimetría.
12. Instrucciones para la preparación.

DISPONIBILIDAD DE LA FICHA TÉCNICA

En la página de la Agencia Española del Medicamento (www.agemed.es), en la sección profesionales de la salud humana, medicamentos autorizados, se obtiene rápidamente la ficha técnica actual del medicamento. Así mismo, en la publicidad de los medicamentos hay un resumen en letra pequeña de la ficha técnica.

The screenshot shows the website interface for the Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. It features a navigation menu with categories like 'Actividad', 'Ciudadanos', 'Prof. Salud Humana', 'Prof. Salud Veterinaria', and 'Industria'. A 'Grupos de Trabajo' section is highlighted. Below this, there are promotional banners for 'Informe Mensual', 'Última información', and 'Día Europeo para el Uso Prudente de los Antibióticos'. A search bar is visible on the right, with a dropdown menu set to 'Español'. The search results section shows 'Principio Activo 1' and 'Nombre de la presentación del Medicamento'. A 'W3C HTML 4.01' logo is also present.

EL USO COMPASIVO

Se trata de una situación excepcional en la que el médico decide la utilización de un medicamento en un paciente concreto fuera de las indicaciones de la ficha técnica o de un ensayo clínico, cuando considera imprescindible su utilización⁶.

Requiere el consentimiento informado del paciente o representante del mismo, un informe médico justificando la necesidad del tratamiento, la conformidad del centro y de la AEMPS.

Posteriormente debe informar de los resultados y de los acontecimientos adversos. **Nunca se puede dar un tratamiento compasivo en una receta**, sino a través de los servicios de farmacia hospitalarios, ya que la receta sólo se puede utilizar para la prescripción de medicamentos en sus indicaciones autorizadas.

CONSECUENCIAS MÉDICO LEGALES

El uso de medicamento para la indicación que está autorizada en su ficha técnica, proporciona una cierta seguridad clínica para el paciente (se han realizado ensayos clínicos para su enfermedad con ese medicamento y los beneficios y riesgos derivados del uso, conocidos hasta ese momento, están incorporados a la ficha técnica), y una cobertura médico-legal al facultativo prescriptor (está usando el medicamento para su indicación autorizada).

Por el contrario, el uso de un medicamento fuera de las indicaciones para las que se ha aprobado, puede comportar falta de eficacia y aparición de riesgos para el paciente. Actualmente está aumentando el número de demandas judiciales contra los profesionales y también la utilización

distintas a las autorizadas, como por ejemplo en el síndrome de piernas inquietas o el síndrome de hiperactividad y déficit de atención. El 90% de las prescripciones que se hicieron fueron para esas indicaciones no autorizadas. La compañía fue multada^{7,8}. Un caso más reciente es la promoción del uso de olanzapina para la agitación en la demencia, que ha obligado a instaurar un visado selectivo por edad en nuestro país.

A continuación mostraremos ejemplos de las indicaciones de las fichas técnicas de algunos de los medicamentos de uso habitual.

The screenshot shows the AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) website. The page title is "Medicamentos Autorizados en España (uso humano)". Below the title, there is a search form with several input fields: "Principio Activo 2 (opcional)", "Código Nacional", "Número de Registro", and "Grupo Terapéutico". There are also "Desde" and "Hasta" date pickers. A checkbox labeled "Deseo ver la Ficha Técnica completa" is checked. At the bottom of the form, there is a "Buscar Ficha Técnica" button and a "Limpiar Campos" button. The footer of the page includes the address: "Parque Empresarial 'Las Mercedes', Edif 8, C/ Campezo 1 - 28022 MADRID | e-Mail: sugerencias_FT@agamed.es".

ALGUNOS EJEMPLOS DE INDICACIONES DE LAS FICHAS TÉCNICAS⁹

ATORVASTATINA.

Hipercolesterolemia

"Atorvastatina está indicada como tratamiento adicional a la dieta en la reducción del colesterol total elevado, el colesterol LDL, la apoproteína B y los triglicéridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria incluyendo la hipercolesterolemia familiar (variante heterocigótica) o hiperlipidemia combinada (mixta) (Correspondiente a los tipos IIa y IIb de la clasificación de Fredrickson) cuando la respuesta obtenida con la dieta u otras medidas no farmacológicas ha sido inadecuada".

"Atorvastatina está también indicada, para reducir el colesterol total y colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aferesis de las LDL) o si no se dispone de estos tratamientos".

Prevención de la enfermedad cardiovascular

*"Prevención de eventos cardiovasculares en pacientes considerados de **alto riesgo** de sufrir un **primer evento** cardiovascular, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo".*

La ficha técnica **no autoriza su uso en prevención secundaria**, indicación que sí tiene por ejemplo la simvastatina, sino para prevenir "un primer evento cardiovascular" y en caso de alto riesgo del mismo. La atorvastatina es el principio activo que más gasto supone a Canarias (más de 26 millones de euros en 2008). Ninguna guía u organización de prestigio reconocido la sitúan como estatina de primera elección por delante de la simvastatina (NICE, OMS, semFYC,...).

de la ficha técnica del producto como prueba en los juicios para valorar la actuación profesional del médico^{1,2}.

CAUSAS DEL USO DE FÁRMACOS FUERA DE SUS INDICACIONES AUTORIZADAS

- Desconocimiento de la ficha técnica.
- No valoración de la importancia y de los límites que impone a la libertad de prescripción (idea errónea de que una vez comercializado un medicamento se puede prescribir en cualquier situación).
- Bibliografía existente a propósito de uno o varios casos que inducen al médico a experimentar con el fármaco.
- Evidencia científica del uso de algunos fármacos por distinta vía a la autorizada (off-label).
- Inexistencia de alternativas eficaces o de presentaciones adecuadas para niños.
- Falta de datos en enfermedades raras o en colectivos como las embarazadas o los niños.
- Publicidad y promoción de los medicamentos. En el caso de la gabapentina por ejemplo, se observó que en EEUU el laboratorio promovió un uso fraudulento para once indicaciones

SALMETEROL CON FLUTICASONA

Asma

- pacientes **insuficientemente controlados** con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 de acción corta administrados "a demanda".
- pacientes adecuadamente controlados con un agonista β_2 de acción prolongada y con un corticosteroide por vía inhalatoria.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

"El tratamiento sintomático de pacientes con EPOC, con un **VEMS < 60%** del normal (pre-broncodilatador) y un historial de **exacerbaciones repetidas**, que continúan presentando síntomas significativos a pesar del uso regular de una terapia broncodilatadora".

Así, el fármaco se debería reservar para **algunos pacientes con asma moderada-grave y con EPOC grave. En Canarias hay más prescripciones de este fármaco (184.816 en 2008) que de salbutamol o de budesonida**, lo que sugiere que muchos pacientes pueden estar sobretratados. Es el segundo fármaco que más gasto supone a Canarias.

FORMOTEROL Y BUDESONIDA

Iguals indicaciones que salmeterol con fluticasona. Su consumo crece al 30,35%.

CLOPIDOGREL

"Clopidogrel está indicado en adultos para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en:

- Pacientes que han sufrido recientemente un infarto agudo de miocardio (desde pocos días antes hasta un máximo de 35 días), un infarto cerebral (desde 7 días antes hasta un máximo de 6 meses después) o que padecen enfermedad arterial periférica establecida.
- Pacientes que presentan un síndrome coronario agudo:
 - Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo a pacientes a los que se ha colocado un stent después de una intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetil salicílico (AAS).
 - Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica, en combinación con AAS."

No indicado por ejemplo, para el tratamiento del AIT ni en prevención primaria.

La FDA publicó con fecha de 26 de enero de 2009 que está evaluando la posible disminución de efecto del Clopidogrel cuando se asocia a un IBP.

PANTOPRAZOL

"Tratamiento de la enfermedad por **reflujo** leve y síntomas asociados (ej.: pirosis, regurgitación ácida, dolor al tragar).

Tratamiento a largo plazo y prevención de las recaídas de la **esofagitis por reflujo**.

Prevención de úlceras gastroduodenales inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) no selectivos, en pacientes de riesgo que necesitan tratamiento continuado con AINEs."

No tiene muchas indicaciones que sí tiene sin embargo el omeprazol, debido a que éste último dispone de ensayos clínicos que no dispone el pantoprazol en dichas patologías. El precio de cada dosis (ddd) de **pantoprazol es 7 veces mayor que la de omeprazol**. No interacciona menos que el omeprazol con los anticoagulantes orales sugiriendo un efecto de clase (FDA)¹⁰.

OLANZAPINA

"La olanzapina está indicada en el tratamiento de la **esquizofrenia**. La olanzapina es efectiva en el mantenimiento de la mejoría clínica durante la terapia de continuación en los pacientes que muestran una respuesta terapéutica inicial.

La olanzapina está indicada en el tratamiento del episodio maníaco moderado o grave.

La olanzapina está indicada en la prevención de las recaídas en pacientes con **trastorno bipolar** cuyo episodio maníaco ha respondido al tratamiento con olanzapina".

No se indica en la agitación de la demencia.

OMEPRAZOL

- "Tratamiento de la **úlcera duodenal y de la úlcera gástrica benigna**, incluyendo las que complican los tratamientos con AINE.
- Tratamiento **profiláctico** de la úlcera duodenal, úlcera gástrica benigna y/o erosiones gastroduodenales inducidas por AINE en pacientes de riesgo (ancianos y/o en antecedentes de erosiones

gastroduodenales) que requieran un tratamiento continuado con antiinflamatorios no esteroideos.

- **Reflujo gastroesofágico.** El omeprazol está indicado en el tratamiento de la esofagitis de reflujo, de síntomas severos de enfermedad por reflujo no inflamatoria y de síntomas leves que no respondan al tratamiento convencional.

- Síndrome de **Zollinger-Ellison.**

- Tratamiento de la **úlceras gástrica y duodenal asociadas a Helicobacter pylori** tanto en una terapia dual (tratamiento combinado con amoxicilina o claritromicina) como en una terapia triple (tratamiento combinado con dos agentes antimicrobianos a la vez) cuya tasa de erradicación es notablemente más elevada con una duración menor del tratamiento”.

Al igual que el resto de los IBP, no tiene la indicación en dispepsia no ulcerosa o en profilaxis de la polimedicación si no toma AINE. Por otro lado en el caso de toma de un AINE sólo está indicado proteger si hay factores de riesgo de sangrado.

Es el fármaco más prescrito en Canarias por delante del paracetamol, con 1,5 millones de envases en 2008. En total en Canarias se prescriben al año 2,5 millones de envases se IBP, superando al número de habitantes, lo que sugiere que se están prescribiendo fuera de la ficha técnica.

Algunos metaanálisis sugieren una relación entre consumo prolongado de IBP e incremento de fracturas osteoporóticas¹¹.

MONTELUKAST

“Está indicado en el tratamiento del asma como terapia **adicional** en los pacientes con asma persistente de leve a moderado, **no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados** y en quienes los β -agonistas de acción corta "a demanda" no permiten un control clínico adecuado del asma”.

“También puede ser una opción de tratamiento **alternativa** a los corticosteroides inhalados a dosis bajas para pacientes con asma persistente leve, que no tienen un historial reciente de ataques de asma graves que haya requerido el uso de corticosteroides orales y que hayan demostrado que no son capaces de utilizar corticosteroides inhalados”.

“También está indicado en la profilaxis del asma cuando el componente principal sea la broncoconstricción inducida por el ejercicio”.

Pese a esas indicaciones restringidas a un carácter de medicamento “acompañante”, es uno de los más recetados con 168.332 envases en 2008. En el caso de pediatría es el tercero más recetado, por delante de cualquier corticoide inhalado o broncodilatador.

PREGABALINA

“Está indicado en el dolor neuropático periférico y central en adultos, como tratamiento combinado en las crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria y en el trastorno de ansiedad generalizada en adultos”.

Como vemos no está indicado para otros tipos de dolor o trastornos (como el síndrome de piernas inquietas, síndrome de abstinencia alcohólica, fibromialgia, etc). Su consumo crece al 39% con 106.058 envases en 2008. La FDA ha alertado recientemente de un aumento del comportamiento suicida de los once principales antiepilépticos, incluyendo la pregabalina y la gabapentina¹².

CITICOLINA

“Tratamiento de los trastornos neurológicos y cognitivos asociados a:

- los **accidentes cerebrovasculares en fase aguda y subaguda.** Tratamiento de los trastornos neurológicos y cognitivos asociados a **traumatismos craneales”.**

No está indicado en los ACV como tratamiento crónico, ni en otras patologías como la demencia. En 2008 se hicieron 203.479 envases en Canarias.

CELECOXIB

“Alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis, de la artritis reumatoide y de la espondilitis anquilosante”.

“La decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la COX-2 debe estar basada en la valoración individual de los riesgos globales de cada paciente”.

Esta puntualización sobre seguridad incluida en las indicaciones de la ficha técnica se refiere sobre todo al riesgo cardiovascular y digestivo, ya que está **contraindicado en toda la patología cardiovascular y en la úlcera péptica. Su consumo se ha incrementado un 111% en un año.**

No se puede prescribir fuera de estas tres indicaciones.

QUETIAPINA

“Tratamiento de la esquizofrenia.

Tratamiento del episodio maníaco moderado a grave. No se

ha demostrado que quetiapina evite las recurrencias de los episodios maníacos o depresivos”

No está indicada en la agitación de la demencia. En un año su consumo ha aumentado un 15%.

FENTANILO

“Dolor moderado a severo oncológico y dolor severo que no responda a analgésicos no opioides”.

“No es idóneo para el tratamiento del dolor agudo”.

También incluye esta puntualización para prevenir un uso erróneo.

La FDA en la revisión sobre los medicamentos con mayor mortalidad en EEUU entre 1998 y 2005 incluyó al fentanilo en el segundo lugar tras la oxycodona con un total de 3.545 muertes atribuidas¹³. Su consumo se ha incrementado en Canarias un 21% este año.

DULOXETINA

“Tratamiento de los episodios depresivos mayores.
Tratamiento del dolor neuropático periférico diabético.
Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada”.

En ninguna de estas tres indicaciones autorizadas es de primera elección. En un año su consumo ha crecido el 35%.

GABAPENTINA

Epilepsia

“Gabapentina está indicada como terapia combinada en el

tratamiento de crisis parciales con o sin generalización secundaria en adultos y en niños a partir de los 6 años”.

“Gabapentina está indicada como monoterapia en el tratamiento de crisis parciales con o sin generalización secundaria en adultos y en adolescentes a partir de los 12 años”.

Tratamiento del dolor neuropático periférico

“Gabapentina está indicada en el tratamiento del dolor neuropático periférico, como por ejemplo en la neuropatía diabética dolorosa y en la neuralgia post-herpética, en adultos”.

No está autorizado su uso para otros tipos de dolor, ni para otras patologías.

METILFEDINATO

“Está indicado como parte de un programa de tratamiento integral del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños (**mayores de 6 años**) y **adolescentes** cuando otras medidas, por sí mismas, son insuficientes. El diagnóstico debe realizarse de acuerdo con los criterios DMS-IV o las directrices de la ICD-10 y debe estar basado en la historia y evaluación completas del paciente. Se desconoce la etiología específica de este síndrome, y no existe una única prueba diagnóstica. Para su diagnóstico es necesario recurrir a la psicología médica y especial, y a los recursos sociales y educacionales. El aprendizaje podría o no deteriorarse con la evolución de la enfermedad. Es posible que el tratamiento farmacológico no sea necesario para todos los niños con este síndrome. Por tanto, **el tratamiento con metilfenidato no está indicado en todos los niños con TDAH** y la decisión de usar el fármaco debe basarse en una evaluación muy completa de la gravedad y cronicidad de los síntomas en relación con la edad de los niños(...)”.

No está indicado en adultos ni en niños menores de 6 años

- La ficha técnica es un documento oficial que aporta la información que los profesionales sanitarios deben conocer a la hora de indicar un medicamento con garantías de eficacia y seguridad.
- La ficha técnica limita la libertad de prescripción a las indicaciones autorizadas en la misma.

- Existen datos de que algunos principios activos se están prescribiendo en ocasiones para patologías no autorizadas (unlicensed).
- Usar un medicamento fuera de las indicaciones de la ficha técnica, comporta riesgos clínicos para el paciente y riesgos legales para el profesional que lo prescribió..

BIBLIOGRAFÍA

1. Sescam. ¿Consultamos la ficha técnica de los medicamentos?. *Boletín farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha* 2007; 8(5).
2. Anon. Ficha Técnica: ¿Qué es y qué implicaciones tiene?. *INFAC* 2002; 10(4): 19-21.
3. Anon. La ficha técnica del medicamento como herramienta de ayuda en la prescripción. *BIT* 2003; 11(4): 23-24.
4. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (BOE nº 178, 27-7-2006).
5. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. (BOE nº 267, 7-11-2007).
6. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. (BOE nº 33, 7-2-2004).
7. Poquet Jornet JE, Carrera-Hueso FJ. Medicamentos en indicaciones no autorizadas, un problema a solucionar. *Aten Farm* 2006; 8(5): 267-9.
8. Madriles R, catalán A. Utilizació de medicaments en indicacions no autorizadas. *Bulletí d'informació terapèutica*. 2004; 16 (4).
9. AEMPS. Fichas técnicas. Disponibles en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
10. Labenz J, Petersen KU, Rösch W, Koelz HR. A summary of Food and Drug Administration-reported adverse events and drug interactions occurring during therapy with omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1015-9.
11. Targownik L, Lix L, Meige C, Prior H, Leung S, Leslie W. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008; 179(4): 319-26.
12. FDA Information for Healthcare Professionals Suicidality and Antiepileptic Drugs. 1/31/2008. Disponible en: <http://www.fda.gov/Cder/Drug/InfoSheets/HCP/antiepilepticsHCP.htm>
13. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1752-9.

Autores: Fernández San José B (Médico de familia, DGF), Villastrigo García MC (Farmacéutica, Hospital General de Lanzarote), Bullejos Molina M (Farmacéutica, Hospital Universitario de Canarias), Olmo Quintana V (Farmacéutico, DGF), Aguiar Bautista A (Médico de familia, DGF).

EL 2008 PONE A LA EZETIMIBA EN EL PUNTO DE MIRA

La ezetimiba es un inhibidor de la absorción intestinal de colesterol aprobado para reducir los niveles de LDL colesterol cuando se administra concomitantemente con una estatina, pudiéndose dar en monoterapia cuando una estatina se considera inadecuada o no se tolera¹.

Nadie se cuestiona hoy en día su eficacia para disminuir el LDL cuando se administra con estatinas. Sin embargo siguen faltando los estudios para demostrar la eficacia de ezetimiba en la prevención de complicaciones de la aterosclerosis, **que es en definitiva lo que se busca al tratar a los pacientes.**

En el transcurso del año 2008 han aparecido publicados dos ensayos de relevancia con la ezetimiba. El primero de ellos fue el ENHANCE², que apareció tras públicas denuncias por un retraso en su publicación por parte del laboratorio de casi dos años. Se trata de un estudio aleatorizado, a doble ciego, llevado a cabo en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica. Un total de 720 pacientes fueron randomizados para recibir simvastatina 80 mg más ezetimiba 10 mg frente a simvastatina 80 mg más placebo durante 2 años. El objetivo primario era el cambio en el grosor de la intima-media de la arteria carótida medido por ecografía.

La combinación logró reducir el LDL en un 56%, frente al 39% del grupo de la simvastatina. Basado en datos del estudio de Smilde el al³ y en el grado de reducción del LDL, se preveía que en 2 años de tratamiento la combinación redujera el grosor de la intima-media de la carótida en aproximadamente 0,03 mm, mientras que el tratamiento

sólo con simvastatina conduciría a un aumento del grosor de aproximadamente 0,02 mm.

Los resultados no fueron los esperados, ya que con la terapia combinada con ezetimiba y simvastatina, comparada con la simvastatina, no sólo no retrasa significativamente la progresión de la placa (cambio de grosor intima-media), sino que es posible que lo aumente (0,0058 mm versus 0,0111 mm; p=0,29).

La FDA⁴, en un intento de explicar este hecho postula diferentes posibilidades que incluyen:

- La inclusión de pacientes que habían recibido previamente hipolipemiantes y tenían un grosor de la intima-media de la carótida normal, lo cual puede hacer que cueste más demostrar la mejoría de la reducción del grosor (aunque no existía diferencias basales entre los grupos en cuanto al grosor y a los pacientes que habían recibido hipolipemiantes).
- La duración de 2 años pudo haber sido corta para demostrar los efectos de la terapia (sin embargo y como ya se indicó, según estudios previos y las cifras de LDL alcanzadas, el tiempo tendría que haber sido suficiente).
- Existencia de propiedades desconocidas de la ezetimiba que puedan anular los efectos beneficiosos de la reducción del LDL en el grosor de la intima-media de la carótida.

Recientemente se ha publicado el ensayo SEAS⁵. Se trata de un ensayo aleatorizado y controlado, que valora la combinación de ezetimiba 10 mg y simvastatina 40 mg frente a placebo en 1873 pacientes con estenosis aórtica leve o moderada durante 52,2 meses. La publicación no demuestra mucho más de lo ya conocido. La terapia combinada redujo el LDL un 61%, sin que se observaran diferencias en el objetivo primario (eventos cardiovasculares mayores incluido el recambio valvular) ni en el riesgo relacionado con la enfermedad o recambio valvular, lo que se traduce en que el tratamiento hipolipemiante intensivo mediante la combinación de ezetimiba y simvastatina no ofrece beneficio en la progresión de la enfermedad. Solo existió una reducción del 22% de los eventos cardiovasculares isquémicos, principalmente por el número de pacientes a los que se les realizó by-pass coronario, pero sin diferencia en el resto de acontecimientos isquémicos, incluida la mortalidad de causa cardiovascular, lo que se puede considerar como resultados modestos si consideramos que se trata de una terapia hipolipemiante intensiva.

Pero la sorpresa de este estudio saltó al hallarse un incremento de cánceres en el grupo de la terapia combinada respecto al placebo: 1 cáncer atribuible al tratamiento por cada 31 pacientes tratados no parece ser una cuestión del azar como parecen opinar los autores.

En un análisis publicado en la misma revista⁶, en la que

además de los datos del SEAS se incluyen datos de dos estudios inconclusos (SHARP e IMPROVE-IT que finalizarán en 2010 y 2012 respectivamente) no corrobora los hallazgos sobre el cáncer del SEAS. Sin embargo la editorial⁷ de la misma sigue manteniendo las dudas sobre este hallazgo casual e incluso propone un posible mecanismo.

Una revisión⁸ reciente con 23 estudios y más de 300.000 pacientes/año encontró una relación inversa entre la incidencia de cáncer y niveles de LDL alcanzados, es decir, a menos LDL más cánceres.

La FDA ha emitido una nota rápida de su intento de evaluar los datos de seguridad de la combinación ezetimiba y simvastatina⁹, e insta a los profesionales de la salud y a los pacientes a notificar los efectos secundarios de los fármacos hipolipemiantes.

En nuestra Comunidad Autónoma, la prescripción de ezetimiba se incrementó un 31% durante el 2008 (85.106 envases dispensados). Este incremento se produce en un fármaco que hasta hoy sólo ha demostrado, asociado a la estatina, disminuir el LDL, pero no los episodios cardiovasculares como se muestra en la revisión publicada por la organización Therapeutics Initiative de la Universidad de British Columbia¹⁰, y que presenta serias dudas sobre la seguridad del paciente (su relación con el cáncer se está evaluando por la FDA).

BIBLIOGRAFÍA

1. AEMPS. Fichas técnicas. Disponibles en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=dDetalleForm>
2. Kastelein J, Akdim F, Stroes E, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef A, et al.. Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia. *N Eng J Med* 2008; 358: 1431-43
3. Smilde TJ, Van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised double-blind study. *Lancet* 2001; 357: 577-81.
4. FDA MedWatch. Update of Safety Review. Follow-up to the January 25, 2008 Early Communication about an Ongoing Data Review for Ezetimibe/Simvastatin (marketed as Vytorin), Ezetimibe (marketed as Zetia), and Simvastatin (marketed as Zocor), de 9 de enero de 2009. Disponible en: http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/ezetimibe_simvastatin2009_01.htm
5. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *N Eng J Med* 2008; 359: 1343-56.

6. Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, et al. Analyses of Cancer Data from Three Ezetimibe Trials. *N Eng J Med* 2008; 359: 1357-66.
7. Drazen JM, D'Agostino RB, Ware JH, Morrissey S, Curfman GD. Ezetimibe and Cancer - An Uncertain Association. *N Eng J Med* 2008; 359: 1398-99.
8. Alsheikh-Ali A, Maddukuri PV, Han H, Karas RH. Effect of the Magnitude of Lipid Lowering on Risk of Elevated Liver Enzymes, Rhabdomyolysis, and Cancer: Insights From Large Randomized Statin Trials. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 409-18.
9. FDA MedWatch. Early Communication About an Ongoing Safety Review of Ezetimibe/Simvastatin (marketed as Vytorin), Simvastatin (marketed as Zocor) and Ezetimibe (marketed as Zetia). FDA Investigates a Report from the SEAS Trial, de 21 de agosto de 2008. Disponible en: http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/ezetimibe_simvastatin_SEAS.htm
10. Therapeutic Initiative de la Universidad British Columbia. Ezetimibe for the treatment of adult patients with hypercholesterolemia. Julio 2007. Disponible en: <http://www.ti.ubc.ca/node/185>

Autores: Aguiar Bautista A, Fernández San José B, Olmo Quintana V (DGF)

Edita: Dirección General de Farmacia del Servicio Canario de Salud / SERVICIO CANARIO DE SALUD
ISSN: 1889-0938
Depósito Legal: GC 1102-2008

Pueden solicitar el envío del boletín remitiendo un correo a jagubau@gobiernodecanarias.org