

## Suspensión temporal de comercialización de cerivastatina

En una nota informativa publicada el día 8 de agosto, la **Agencia Española del Medicamento** (Comunicación sobre riesgos de medicamentos, 2001/07) comunicaba la suspensión temporal de comercialización, a solicitud del laboratorio farmacéutico BAYER, de las especialidades farmacéuticas que contienen el principio activo **cerivastatina**, del que es licenciario el mencionado laboratorio. Esta suspensión temporal incluye al resto de especialidades farmacéuticas que han sido comercializadas en nuestro país por otros laboratorios, bajo licencia de BAYER:

- **Lipobay** (Bayer).
- **Liposterol** (Vita).
- **Vaslip** (Ferrer Internacional).
- **Zenas Micro** (Fournier, S. A.).

La agencia indicaba en la mencionada nota que como consecuencia de la suspensión, las empresas proveedoras de las citadas especialidades farmacéuticas debían cesar en la comercialización de las mismas con carácter inmediato. Asimismo y habida cuenta de la existencia de pacientes en tratamiento con cerivastatina, recomendaba que éstos se dirigiesen a su médico para que éste sustituya la cerivastatina por otro medicamento.

Como complemento a esta nota, la Agencia Española del Medicamento (AEM) emitió una posterior, el día 9 de agosto, en la que se prohibía el suministro de estos medicamentos por los almacenes de distribución y su dispensación por parte de las oficinas de farmacia.

El motivo de esta suspensión, según la nota de la AEM, radica en que, a pesar de las precauciones adoptadas por las autoridades sanitarias de los diferentes países en que se comercializa cerivastatina, se ha seguido detectando el uso asociado de cerivastatina y gemfibrozilo. La asociación de estos dos principios activos parece aumentar el riesgo de rhabdomiólisis, trastorno cuya gravedad hace que el balance beneficio/riesgo del tratamiento con cerivastatina sea desfavorable.

Hasta el día 8 de agosto se habían notificado a escala mundial un total de 31 casos mortales asociados a este efecto adverso, en los que al menos 12 podrían ser el resultado de la combinación de cerivastatina con gemfibrozilo.

Ya el pasado 2 de julio, la Agencia Española del Medicamento había emitido otra nota informativa sobre los cambios incorporados en la in-

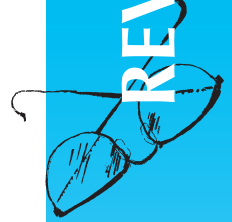
formación de las especialidades farmacéuticas con cerivastatina, de forma general en toda Europa, con motivo de los casos de rhabdomiólisis notificados.

Incluso antes, concretamente el 30 de mayo, la Agencia Española del Medicamento había emitido otra nota informativa que distribuyó a las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas y ofreció en su página *web* de Internet para consulta y acceso público. Se trató el problema en el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano y como órgano consultivo de la AEM, se acordó informar en estos términos a los profesionales de la salud.

En estas mismas páginas (*PAM* 2001; **242**: 322-4) se comentaron los pasos iniciados en materia reguladora con relación a los casos de rhabdomiólisis asociados al uso de cerivastatina.

En líneas generales, se recordaban y recomendaban los siguientes puntos:

- 1) Cerivastatina no debe utilizarse en combinación con gemfibrozilo, ya que esta asociación aumenta el riesgo de rhabdomiólisis.
- 2) La rhabdomiólisis es una reacción dosis-dependiente, por lo que cualquier circunstancia que aumente los niveles plasmáticos de cerivastatina incrementa su riesgo de aparición. Por tanto, se deberá tener especial cuidado (ver puntos 3 y 4) cuando se administre junto con medicamentos que inhiben la isoenzima 3A4 del citocromo P450, tales como antibióticos macrólidos, antifúngicos imidazoles y ciclosporina.
- 3) La dosificación de cerivastatina debe realizarse conforme a lo establecido en la ficha técnica, aumentando gradualmente la dosis diaria (incrementos de 0,1 mg a intervalos no menores de 4 semanas) en función de la respuesta obtenida y no sobrepasando en ningún caso la dosis máxima diaria (0,4 mg).
- 4) Debe siempre informarse a los pacientes tratados con cerivastatina, o con cualquier otra estatina, que acudan inmediatamente al médico en caso de aparición de dolor o debilidad muscular.
- 5) En caso de que se detecte una elevación marcada de la creatinfosfoquinasa (CPK) o se sospeche una miopatía, el tratamiento deberá interrumpirse inmediatamente.



- 6) Es indispensable respetar lo establecido en la ficha técnica en los apartados de «contraindicaciones», «interacciones» y «advertencias y precauciones especiales de uso».

En **Estados Unidos**, la FDA (*Foods & Drug Administration*) emitió una Nota el 21 de mayo de 2001 en la que se resaltaba lo siguiente:

1. Se debe iniciar el tratamiento con la dosis de 0,4 mg al día, y revisar el efecto a las cuatro semanas, que es el período de máximo efecto, debiendo ajustar la dosis si el efecto no es el deseado. Excepcionalmente, en algunos pacientes se requieren dosis diarias de 0,8 mg. El rango normal de dosis es de 0,2 mg a 0,8 mg. Si el paciente tiene una insuficiencia renal marcada (aclaración de creatinina igual o menor de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) se recomiendan dosis menores.
2. En el apartado de Precauciones se indica que si se inicia el tratamiento con una dosis superior a 0,4 mg se incrementa el riesgo de padecer una miopatía y una rabdomiolisis.
3. En el epígrafe de dosificación se indica que la dosis inicial para comenzar los tratamientos debe ser 0,4 mg o menor.

Esta información era algo diferente a la que se había consensuado en la **Unión Europea**. Este hipolipemiante fue comercializado en la Unión Europea mediante un sistema de registro conocido como Reconocimiento Mutuo, en el que un país europeo actúa de país de referencia para el resto. En este caso, el Reino Unido evaluó inicialmente la autorización solicitada, y posteriormente todos los países europeos admitieron las condiciones de autorización.

En la fase postautorización, el Reino Unido siguió siendo el país de referencia para evaluar los datos de farmacovigilancia. En la reunión de junio de 2001 del Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia, grupo de expertos en esa materia de los 15 países europeos, se acordó establecer una «restricción urgente de seguridad», por la que la normativa establece la oportunidad de aceptar cambios en la información de un medicamento, a la vista de datos de seguridad que justifiquen una medida rápida: se aceptó la nueva redacción en 24 horas, y se aplicó en todos los países europeos donde estaba comercializado el medicamento.

Así se llevó a cabo a finales de junio, y el 2 de julio la Agencia Española del Medicamento dictó la Nota informativa número 2001/06, en la que

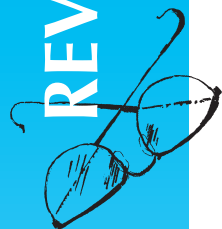
se reforzaba la información previa. Se incluyó la contraindicación formal con gemfibrozilo y se decidieron las medidas que se describen a continuación:

- 1) Se incluye como contraindicación absoluta la administración simultánea de cerivastatina y gemfibrozilo. En consecuencia, en ningún caso deberán asociarse ambos fármacos ya que aumenta fuertemente el riesgo de aparición de rabdomiolisis, reacción adversa grave.
- 2) El comienzo del tratamiento debe realizarse con una dosis de 100 microgramos (0,1 mg) al día. La escalada de dosis debe hacerse de forma gradual, mediante incrementos de 100 microgramos, separados por intervalos de, al menos, un mes (cuatro semanas), y sin sobrepasar nunca la dosis de 400 microgramos diarios (0,4 mg) Los tratamientos deben ser ajustados individualmente, de forma que el paciente reciba la mínima dosis efectiva.
- 3) Dado que la rabdomiolisis es una reacción dosis-dependiente, debe considerarse con especial atención la administración conjunta de fármacos que aumenten sus niveles plasmáticos (ciclosporina, antibióticos macrólidos, antifúngicos imidazólicos) u otros fármacos con capacidad de inhibir la actividad del isoenzima hepático citocromo P450 3A4, tales como nefazodona, ácido valproico y ciertos antirretrovirales (ritonavir, indinavir, amprenavir).

La nota que emitió la Agencia Española del Medicamento fue similar a las emitidas por otras agencias europeas, tales como la difundida por la Agencia de Control de Medicamentos Británica y la que publicó la Agencia Francesa para la Seguridad Sanitaria de los Productos para la Salud.

Una explicación para estas diferentes decisiones norteamericana y europea quizá se debía a las diferentes presentaciones autorizadas: en Estados Unidos están comercializadas las presentaciones de 0,2, 0,3, 0,4 y 0,8 mg, mientras que en Europa sólo están las de 0,1, 0,2, 0,3 y 0,4 mg, ya que no se había autorizado todavía la de 0,8 mg.

La mayoría de los casos mortales de rabdomiolisis asociados al consumo de cerivastatina parecen ser cuadros que no se diagnosticaron a tiempo para poder interrumpir el tratamiento con esta «estatina» y evolucionaron fatalmente hasta cuadros de insuficiencia renal aguda, difíciles de



controlar si no es en Unidades de Cuidados Intensivos hospitalarias.

Era ya conocido que los tratamientos con «estatinas» pueden ocasionar cuadros de mialgia y miopatías, que si no se tratan pueden ocasionar rhabdomiolisis o necrosis musculares. Lo mismo sucede a veces con los tratamientos con «fibratos». De hecho, se han notificado casos de rhabdomiolisis solo con fibratos.

Una explicación adicional a estos problemas de incremento de la incidencia de casos de rhabdomiolisis durante tratamientos simultáneos de cerivastatina y gemfibrozilo, es que este fibrato incrementa los niveles plasmáticos de cerivastatina. También se han publicado casos de rhabdomiolisis en Suecia en tratamiento de **pravastatina** asociado a **bezafibrato**<sup>1</sup>. Otras interacciones de este mismo tipo descritas en clínica con **gemfibrozilo** se han observado con **lovastatina** y con **simvastatina**<sup>2</sup>.

En definitiva, además de la adición de los efectos musculares adversos de estos dos tipos de hipolipemiantes, se añade la posibilidad de que haya una interacción farmacocinética.

El capítulo de las interacciones farmacológicas es una materia específica. Tal como se ha comentado ya en estas páginas, las interacciones farmacocinéticas en relación con el metabolismo hepático son de alto interés. Si tenemos en cuenta que la isoenzima 3A4 del citocromo P450 metaboliza, aproximadamente, la mitad de todos los medicamentos en uso actualmente<sup>3</sup>, podremos decir que cualquier otro fármaco o sustancia que inhiba o induzca la actividad del CYP 3A4 debe-

ría ser tenido en cuenta por las potenciales interacciones farmacocinéticas que pueda ocasionar.

Las «estatinas» se metabolizan por diferentes vías, pero la más común es el CYP 3A4, tal como se puede ver en la tabla 1. Si esta particularidad se combina con la alta unión a proteínas plasmáticas que presentan algunas «estatinas», podemos decir que las interacciones farmacológicas de este grupo de fármacos hipocolesterolemiantes son muy importantes y deben tenerse en cuenta. Es de señalar también el alto grado de lipofilia que presentan algunas de estas «estatinas», una característica que puede explicar que aquellos con mayor lipofilia presenten mayor tendencia a fijarse en los tejidos periféricos y a atravesar la barrera hematoencefálica.

Según lo expuesto en la tabla 1 los fármacos que son metabolizados por el CYP 3A4 son más susceptibles de sufrir interacciones con una cantidad de fármacos y sustancias que inhiben o inducen la actividad enzimática, por lo que podrán, respectivamente, incrementar los niveles plasmáticos de esas «estatinas» e incrementar su toxicidad, o aumentar su metabolismo y reducir los niveles plasmáticos con la consiguiente pérdida de eficacia.

En la tabla 2 se recogen los fármacos o sustancias que pueden alterar la cinética de las «estatinas» y que deben tenerse en cuenta cuando se utilicen de forma simultánea. Los marcados en **negrita** corresponden a los fármacos que potencialmente pueden producir interacciones clínicamente relevantes con las «estatinas».

### Recomendaciones reiteradas sobre las estatinas

Por lo indicado anteriormente, es conveniente advertir a todos los pacientes en tratamiento con

<sup>1</sup> WHO Pharmaceuticals Newsletter 2001; (1): 11.

<sup>2</sup> Base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España, junio 2001.

<sup>3</sup> Annu Rev Pharmacol Toxicol 1999; 39: 1-17.

TABLA 1  
CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE LAS «ESTATINAS» (\*)

«ESTATINA»	ENZIMAS METABOLIZANTES	UNIÓN A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS (%)	LIPOFILIA
Lovastatina	CYP 3A4	80	+
Pravastatina	Hidroxilasa	50	-
Simvastatina	CYP 3A4	90	+
Fluvastatina	CYP 2C9	98	±
Atorvastatina	CYP 3A4	98	+
Cerivastatina	CYP 3A4, CYP 2C8	99	+

(\*) Tomado de Drug Safety 1998; 19 (5): 355-71.

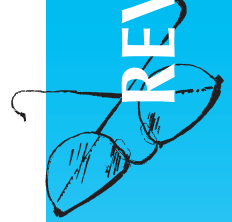


TABLA 2  
INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS POTENCIALES CON «ESTATINAS»

EFEECTO SOBRE «ESTATINAS»	GRUPO DE FÁRMACOS	FÁRMACOS
<b>Inhibidores de CYP 3A4</b> (se incrementan los niveles plasmáticos de estatinas (*) y su toxicidad)	<b>Antidepresivos</b>	Fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, <b>nefazodona</b>
	<b>Antifúngicos azólicos</b>	Fluconazol (dosis altas), <b>itraconazol, ketoconazol, clotrimazol</b>
	<b>Antibióticos macrólidos</b> y similares	<b>Eritromicina, claritromicina, azitromicina</b>
	<b>Antirretrovirales</b>	Amprenavir, indinavir, ritonavir
	<b>Otros fármacos</b> o sustancias	<b>Ciclosporina, warfarina</b> , zumo de pomelo
<b>Inductores de CYP 3A4</b> (se reducen los niveles plasmáticos de estatinas (*) y su actividad)	<b>Anticonvulsivantes</b>	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona
	<b>Antituberculosos</b>	Isoniazida, rifabutina, rifampicina
	<b>Otros</b>	Dexametasona, glutetimida, griseofulvina, fenilbutazona, troglitazona, <i>Hypericum perforatum</i> (Hierba de San Juan)
<b>Farmacodinámico</b>	<b>Fibratos</b> (sumación de efectos adversos musculares)	<b>Gemfibrozilo, fenofibrato, clofibrato, bezafibrato</b>
	<b>Resinas</b> (si fuera necesario tratamiento simultáneo, separar las tomas de «estatinas» una hora antes o cuatro después de tomar la resina)	Colestirmina, colestipol
	<b>Ácido nicotínico</b> (datos contradictorios)	

(\*) Sólo se refieren a las «estatinas» que se metabolizan por este isoenzima 3A4: lovastatina, simvastatina, atorvastatina y cerivastatina, según la tabla anterior.

«estatinas» (ver *Panorama Actual Medicamento* 2001; núms. 242 y 244) que se sigan las recomendaciones de la dosis, sin incrementar la posología de forma súbita.

No obstante, la advertencia más importante es que si presentan dolores o debilidad en los músculos deben acudir a su médico, para que evalúe la posibilidad de una miopatía, como efecto adverso, o una interacción con otros tratamientos. En estos casos se debería interrumpir inmediatamente el tratamiento del fármaco hipocolesterolemizante, la «estatina», para evitar la posible progresión del cuadro hacia necrosis muscular, mioglobinuria e insuficiencia renal aguda. Estos signos, si no se tratan adecuadamente, pueden poner en peligro la vida del paciente.

### ¿Qué es la rabdomiolisis?

La rabdomiolisis es un trastorno causado por una gran variedad de enfermedades, traumas y

tóxicos originando un daño a nivel del tejido muscular. Puede ser definida como un síndrome clínico y bioquímico, originado por una lesión en el tejido muscular, dañando la integridad del sarcolema del músculo esquelético, liberándose el contenido de la célula muscular a la circulación. Las complicaciones que pueden originarse pueden poner la vida del paciente en peligro.

El primer indicador diagnóstico es una elevada concentración en suero de la *Creatinin Fosfoquinasa* (CK) por lo menos cinco veces su valor normal. Esta elevación es de tal grado que el infarto de miocardio y otras patologías que cursan con elevación de CK se excluyen del diagnóstico. La mioglobinuria es otro parámetro diagnóstico importante de este síndrome.

Otros hallazgos bioquímicos importantes son la hiperkalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia y la elevación de otras enzimas como *lactato deshidrogenasa, aldolasa, aminotrans-*

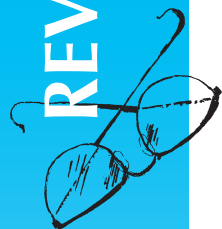


TABLA 3

## CAUSAS Y FACTORES DESENCADENANTES DE LA RABDOMIOLISIS

CAUSAS DE RABDOMIOLISIS	FACTORES DESENCADENANTES
● Tóxicas	– Alcohol – Fármacos – Toxinas
● Excesivo ejercicio muscular	– Entrenamiento deportivo o militar extremo – Estado epiléptico – Estado asmático – Convulsiones – Disonía aguda
● Daño muscular directo	– Quemadura – Congelación – Shock eléctrico
● Daño isquémico	– Compresión – Oclusión vascular
● Desórdenes metabólicos	– Cetoacidosis diabética – Hipotiroidismo – Hipofosfatemia – Hiponatremia – Hipokalemia
● Infecciones	– Bacterianas – Víricas
● Síndromes relacionados con el calor	– Golpe de calor
● Miopatías Inflamatorias	– Polimiositis – Dermatomiositis
● Otras	– Síndrome anticolinérgico

*ferasas* y *anhidrasa carbónica III* (la cual es un marcador muy específico del daño muscular). La consecuencia puede ser una acidosis metabólica por pérdida de fosfato, sulfato, ácido úrico y ácido láctico del miocito.

Las **causas** de la rabdomiolisis se pueden dividir en hereditarias y adquiridas. Las hereditarias se producen por un defecto enzimático a nivel del metabolismo de los carbohidratos, del metabolismo lipídico mitocondrial y otros desórdenes heredados como la hipertermia maligna y el síndrome neuroléptico maligno.

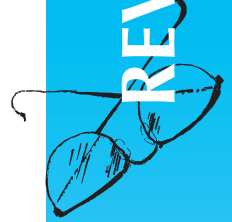
Las causas adquiridas pueden ser divididas en traumáticas, isquémicas, metabólicas, infecciosas y tóxicas (entre las que se encuentran las estatinas y especialmente la asociación cerivastatina-gemfibrozilo), también hay que tener en cuenta el ejercicio extremo y los golpes de calor.

A pesar de que las causas de rabdomiolisis son tan diversas, todas tienen un desarrollo final común, la necrosis muscular produce la destruc-

ción del tejido y el consiguiente paso de los componentes celulares a circulación.

Cualquiera que sea el proceso que ocasiona el daño, el resultado es un incremento de la permeabilidad a los iones sodio, a causa del daño en la membrana celular o de la disminución de la producción celular de energía (ATP). La acumulación de sodio en el plasma origina un incremento de la concentración intracelular de calcio. Esta acumulación de calcio es causa directa de daño celular y del incremento de la actividad del intercambiador de proteínas  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ , el cual introduce calcio en la célula para intentar contrarrestar el exceso de sodio. La pérdida de ATP también contribuye directamente a la acumulación de calcio a causa de la reducción de la actividad de la *ATPasa* de calcio, la cual normalmente actúa bombeando calcio fuera de la célula y lo sequestra en el retículo sarcoplásmico.

El rasgo patogénico común de todas estas trastornos causantes de rabdomiolisis es un incre-



mento agudo de la concentración de calcio en el citosol y en la mitocondria, la cual desencadena una serie de reacciones que desembocan en la necrosis muscular. La pérdida de ATP y el daño mitocondrial es la primera causa que desencadena esta cascada o es un proceso secundario al incremento de la concentración de calcio.

La acumulación local de estos productos producen daño a nivel microvascular, aumento de la permeabilidad capilar, un incremento de la presión intracompartimental y una reducción de la perfusión tisular e isquemia, todo esto potencia el daño muscular.

Los **síntomas** y **signos musculares** incluyen dolor, debilidad, contracturas y pérdida de firmeza muscular. Pueden implicar a grandes grupos de músculos o a específicos. Los músculos más implicados suelen ser los gemelos. Generalmente el daño muscular es autolimitado y se resuelve con días o semanas, gracias a la gran capacidad regenerativa del tejido muscular.

También hay **alteraciones generales internas**, que incluyen fiebre, taquicardia, náuseas y vómitos. La hiperuricemia puede llevar a encefalopatía con depresión respiratoria con hipoxia y acidosis respiratoria.

Las **complicaciones** de la rabdomiolisis son debidas a los efectos locales del daño muscular y de los efectos sistémicos de los componentes internos de las células musculares. Estos incluyen:

1. **Hipovolemia:** a causa de la hemorragia, y la necesidad de fluido del tejido necrótico muscular.
2. **Fallo cardíaco y arritmias:** la hiperkalemia puede precipitar severas arritmias y fallo cardíaco. Esta toxicidad está potenciada por la hipocalcemia resultante de los depósitos de calcio en el músculo necrótico.
3. **Síndrome compartimental:** En rabdomiolisis aguda la hinchazón de los músculos dentro de un compartimento «fascia» estirado puede llevar a una compresión de los tejidos y nervios de la zona. Esto puede provocar daño de los nervios e isquemia muscular por la reducción del flujo capilar. Esta isquemia a la larga produce un edema que empeora mucho más la situación. La isquemia prolongada y el infarto de tejido puede ocasionar que el tejido de reemplazo este formado por fibras inelásticas.
4. **Coagulación intravascular diseminada (CID):** es la complicación más universal encontrada en pacientes con rabdomiolisis.
5. **Fallo renal agudo:** es la complicación más grave y ocurre a un 30% de los pacientes de rabdomiolisis. Se produce una vasoconstricción renal e hipoperfusión por pérdida de ATP. La mioglobina produce necrosis tubular por precipitación y también se produce un daño isquémico tubular y estrés oxidativo.

## El futuro inmediato de las estatinas

El efecto propagandístico que ha tenido (y aún pudiera tener) de la suspensión de comercialización de la cerivastatina podría llegar a dañar a un grupo de medicamentos considerados globalmente como muy beneficiosos para la salud.

Conviene no olvidar que la principal causa de muerte en España es cardiovascular, con casi un 40% de los casos. Si consideramos que aun siendo elevado este porcentaje, la mayoría del resto de países desarrollados tienen cifras incluso muy superiores a las españolas, ello indica claramente la trascendental importancia de cualquier tratamiento farmacológico que resulte eficaz en la prevención de este tipo de patologías. Y no podemos olvidar que la hipercolesterolemia es un factor etiológico de primer orden en buena parte de las patologías cardiovasculares, en especial coronarias y cerebrales.

Sin duda, la retirada del mercado de la cerivastatina por Bayer podría tener un efecto negativo sobre la consideración clínica del grupo de las estatinas. Sin embargo, conviene no perder de vista la situación real del mercado farmacéutico de la cerivastatina y del resto de las estatinas a escala mundial.

Según datos de *Datamonitor*<sup>4</sup> el mercado mundial de la cerivastatina en el año 2000 apenas supuso un 3,5% del total del grupo de las estatinas, muy por debajo de la simvastatina (35%), atorvastatina (30%) o pravastatina (21%).

Esto hace pensar que la retirada de la cerivastatina previsiblemente tendrá un impacto escaso sobre la terapéutica hipocolesterolemizante, especialmente si se tiene en cuenta la aparición de genéricos de lovastatina y a corto o medio plazo de otras estatinas, así como la próxima comercialización de nuevas estatinas aún más potentes que la cerivastatina (como la rosuvastatina) y sin potencial de interacción con el sistema enzimático CPY 3A4.

<sup>4</sup> Datamonitor Press Release 9 agosto 2001.