

Sumario

EL COMPLEJO MUNDO DE LA PRESCRIPCIÓN:

Reflexiones a propósito de doxazosina, THS y estatinas

■ INTRODUCCIÓN

■ ESTUDIO ALLHAT Y PRESCRIPCIÓN DE DOXAZOSINA

■ TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA (THS) Y ENSAYO WHI

■ ESTATINAS, CONSENSOS Y NECESIDAD DE UN PUNTO DE CORTE

■ BIBLIOGRAFÍA

EL COMPLEJO MUNDO DE LA PRESCRIPCIÓN: Reflexiones a propósito de doxazosina, THS y estatinas.

INTRODUCCIÓN

La prescripción es el resultado de un proceso de decisión complejo, en el que la evidencia es un factor más entre otros muchos. La prescripción refleja las actitudes y expectativas del médico (determinadas a su vez por sus conocimientos, habilidades y experiencia) y está muy influenciada por el entorno, fundamentalmente el paciente-población (morbilidad, características clínicas, valores culturales, el consumismo social...), la formación médica continuada, la presión asistencial, la organización sanitaria y la industria farmacéutica¹.

Además, en la prescripción médica no se da la situación habitual de mercado, donde el que decide es el mismo que consume, paga y se preocupa por velar por sus intereses. En la sanidad pública, el médico es el que toma la decisión de la prescripción, el paciente es el beneficiario del tratamiento, la organización sanitaria es el principal pagador y la industria farmacéutica la principal beneficiaria económica. Cada una de las partes tiene sus intereses y sus deberes, a menudo contrapuestos².

En una situación ideal, todas las terapias (incluidas las farmacológicas) deberían estar validadas por medio de evidencias sólidas que demostraran un balance riesgo-beneficio favorable, para que el profesional sanitario pudiera aplicar de forma efectiva estos conocimientos a los pacientes en función de su situación clínica concreta. Sin embargo, no disponemos de evidencias para todas las intervenciones, bien por razones éticas, por dificultades técnicas, porque no hay promotores que costeen estudios sobre tratamientos de escaso impacto económico, o por la existencia de sesgos en la publicación de los estudios. Otras veces, aunque se disponga de evidencias, éstas tienen limitaciones importantes: generalmente los ensayos clínicos están realizados en condiciones distintas a las de la práctica habitual, están escasamente orientados hacia las preferencias de los pacientes, y para que puedan identificar las reacciones adversas raras requieren miles de pacientes y muchos años de seguimiento². Finalmente, en otras ocasiones, hay evidencias sólidas pero no llegan de forma adecuada al profesional sanitario.

Si agrupamos todos estos componentes, es decir, la complejidad de la toma de decisiones y del mercado farmacéutico, así como las limitaciones de la evidencia y de la difusión efectiva de la información, no es de extrañar que las tendencias de la prescripción sigan patrones poco predecibles, a menudo dispares y difícilmente justificables desde el punto de vista de la evidencia científica. Con este boletín invitamos a los lectores a una reflexión compartida sobre esta situación, que vamos a tratar de ilustrar a través de tres ejemplos reales.

IDEAS CLAVE

- La prescripción es el resultado de un proceso de decisión complejo, en el que la evidencia científica es un factor más entre otros muchos. Sobre la decisión del médico influyen, además, el paciente con su opinión, la administración sanitaria con sus regulaciones y la industria con sus objetivos económicos.
- Las intervenciones preventivas requieren pruebas muy sólidas sobre la efectividad y seguridad a largo plazo, porque se dirigen a grandes sectores de la población y a personas *sanas*. Su efectividad debe vincularse a una reducción absoluta del riesgo. La decisión de instaurar terapias farmacológicas en prevención primaria exige realizar un balance razonado de sus beneficios y riesgos, del coste-oportunidad y de sus repercusiones sanitarias en la población.
- Las agencias de regulación de medicamentos deberían implicarse de forma rápida y efectiva cuando hay evidencias sobre riesgos de los medicamentos.

ESTUDIO ALLHAT Y PRESCRIPCIÓN DE DOXAZOSINA

ESCENARIO

En el año 1999, la OMS recomendaba cualquier clase de fármaco antihipertensivo para el tratamiento inicial de la hipertensión no complicada, incluyendo los alfabloqueantes. Este grupo de fármacos tenía como ventajas su perfil lipídico favorable, así como los efectos beneficiosos en pacientes prostáticos. Sin embargo, otros organismos como el "Joint National Committee" en su sexto informe o la British Hypertension Society en 1999 abogaban por el uso de los diuréticos y betabloqueantes como primera opción en la hipertensión no complicada, debido a que estos fármacos contaban con estudios de morbi-mortalidad a largo plazo.

PUBLICACIONES

En el ensayo clínico ALLHAT se compararon clortalidona, lisinopril, amlodipino y doxazosina en el tratamiento de la hipertensión arterial, en más de 33.000 pacientes, durante 5 años. A finales de 1999, dos años y medio antes de su finalización prevista, se interrumpió el tratamiento de los pacientes con doxazosina debido a una incidencia elevada de acontecimientos adversos cardiovasculares, sobre todo insuficiencia cardíaca, en comparación con clortalidona³. A diferencia de la FDA, la Agencia Española del Medicamento (AEM) no emitió ninguna alerta en relación con doxazosina.

TENDENCIA EN LA PRESCRIPCIÓN DE DOXAZOSINA

Sorprendentemente, la prescripción de doxazosina en nº de DDD (Dosis Diarias Definidas) se ha duplicado en la CAPV desde entonces (aunque su peso relativo respecto a la prescripción global de antihipertensivos sigue siendo modesto). Este comportamiento es muy diferente al de Estados Unidos, donde la venta de alfabloqueantes experimentó una brusca caída tras la suspensión del grupo de doxazosina en el estudio ALLHAT⁴ (figura 1).

Evolución Doxazosina (Nº DDD CAPV) y alfabloqueantes (Nº prescripciones EEUU)

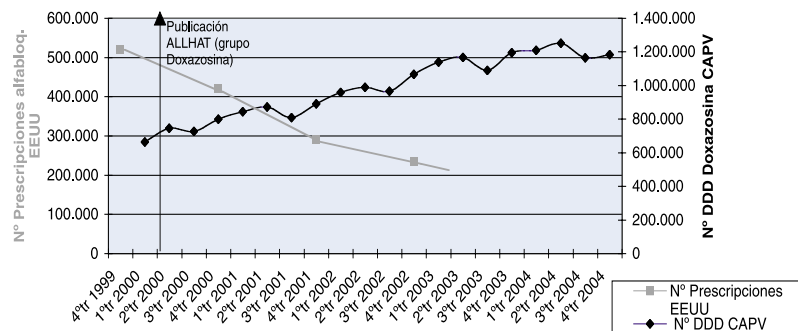


Figura 1. Tendencias de prescripción de doxazosina en la CAPV y de alfabloqueantes en Estados Unidos (Stafford RE et al 2004⁴). Las cantidades no son comparables al usarse diferentes unidades de medida, pero la diferencia entre ambas tendencias es clara.

COMENTARIO

Las causas de esta situación parecen más bien extramédicas. De hecho, la interrupción del ALLHAT coincidió en el tiempo con el vencimiento de la patente de doxazosina y con el lanzamiento de Cardurán neo[®] (doxazosina de liberación modificada), y se acompañó de una importante campaña publicitaria. En el material promocional de Cardurán neo[®] no se mencionaban los riesgos de insuficiencia cardíaca vistos en el ensayo ALLHAT; inexplicablemente, tampoco en la ficha técnica del producto. La promoción de la industria farmacéutica y la falta de pronunciamiento de la AEM hicieron que los riesgos de doxazosina pasaran desapercibidos.

Este ejemplo parece ilustrar que el profesional sanitario, aunque no siempre sea consciente de ello, es sensible a la promoción de la industria⁵ (a veces más que a la propia evidencia científica). Nos indica también que es necesaria la implicación de las agencias reguladoras en los temas de seguridad de medicamentos, tal y como veremos en el siguiente ejemplo.

TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA Y ENSAYO WHI

ESCENARIO

Hasta hace pocos años, la THS era ampliamente recomendada para la prevención del riesgo de enfermedad coronaria y de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas (además del alivio de síntomas de la menopausia), basándose en estudios de tipo observacional o en los efectos beneficiosos de los estrógenos sobre variables intermedias como el colesterol LDL. Así, el uso de la THS se extendió rápidamente en la década de los 90, hasta el punto de que, en países como Estados Unidos, más de un tercio de todas las mujeres mayores de 50 años estaba en tratamiento con estrógenos.

PUBLICACIONES

El punto de inflexión lo marcó la publicación de los resultados del ensayo clínico WHI⁶, financiado por organismos públicos y que incluía 16.608 mujeres postmenopáusicas sanas. El estudio tenía una duración prevista de 8,5 años, pero fue interrumpido precozmente después de un seguimiento de 5,2 años, debido al exceso de riesgo de cáncer de mama y de un aumento inesperado en el riesgo coronario, de ictus y embolia pulmonar en las mujeres tratadas con THS.

TENDENCIA EN LA PRESCRIPCIÓN DE THS

Para dar a conocer los resultados del estudio WHI, se envió a todos los médicos de Osakidetza la nota de seguridad emitida por la AEM en julio de 2002, un boletín INFAC sobre la THS, seguido de otros dos números sobre osteoporosis en enero de 2003. La prescripción de THS comenzó a descender rápidamente en la CAPV (figura 2). En enero del 2004 la AEM emitió otra nota, esta vez limitando las indicaciones de la THS principalmente al alivio de síntomas de la menopausia, lo que se tradujo en un descenso más pronunciado en la prescripción de estrógenos.

COMENTARIO

Este es un claro ejemplo de que la difusión efectiva de información sobre riesgos puede producir cambios rápidos en la práctica clínica en nuestro medio. Al contrario de lo que ocurrió con doxazosina, el caso de la THS demostró que es posible abandonar una terapia establecida cuando los ensayos clínicos demuestran más riesgos que beneficios y las agencias reguladoras actúan en consecuencia.

No obstante, la medicalización de un proceso fisiológico como la menopausia no ha cesado; simplemente ha cambiado de rumbo. La prescripción de THS fue desplazada hacia los bifosfonatos, tal y como ilustra la figura 2.

Actualmente el consumo de alendronato y risedronato continúa aumentando.

Los acontecimientos en torno al ensayo WHI nos han enseñado mucho acerca de nuestro modelo de prevención y promoción de la salud. Las intervenciones preventivas requieren pruebas muy sólidas sobre la efectividad y seguridad a largo plazo, porque se dirigen a grandes sectores de la población y a personas *sanas*⁷. Los factores de riesgo como la osteoporosis no deberían ser abordados como enfermedades, ni implicar necesariamente una intervención terapéutica con un medicamento⁸. La efectividad de las intervenciones preventivas tiene que vincularse a una *reducción absoluta del riesgo*.

THS y FÁRMACOS PARA LA OSTEOPOROSIS (Nº DDD) CAPV

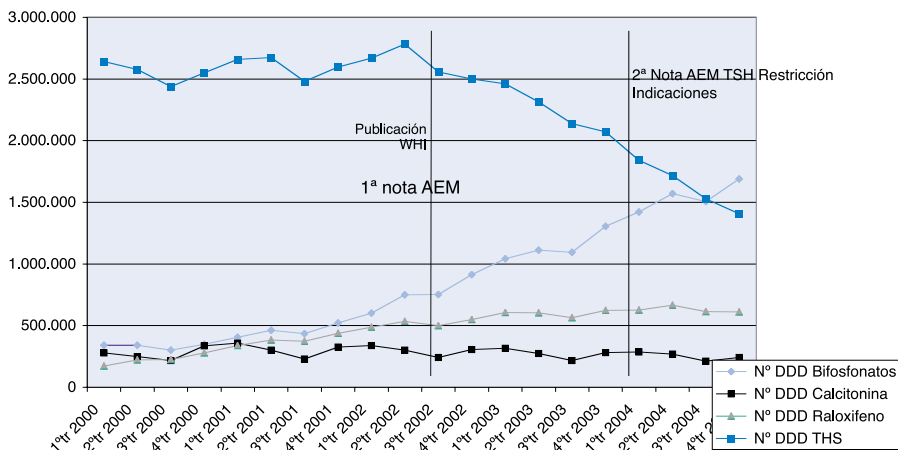


Figura 2. Evolución de la prescripción de fármacos para la osteoporosis en la CAPV (en nº de DDD)

CONSUMO DE ESTATINAS, CONSENSOS Y LA NECESIDAD DE ESTABLECER UN PUNTO DE CORTE

ESCENARIO

La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte en nuestro medio. En prevención secundaria las estatinas han demostrado inequívocamente reducir la morbimortalidad.

En prevención primaria los datos son menos consistentes y la mayoría de los ensayos clínicos en que las estatinas han mostrado ser beneficiosas incluyen pacientes de alto riesgo. Además, en la última década la decisión de iniciar un tratamiento farmacológico para la hipercolesterolemia se ha

condicionado al riesgo basal de enfermedad cardiovascular, y no sólo a los niveles de lípidos. Para ello se han utilizado distintas formas de calcular el riesgo, la mayoría basadas en la ecuación de Framingham.

No obstante, la ecuación de Framingham sin calibrar sobrestima el riesgo en nuestra población. Ello se debe a que los países mediterráneos del sur de Europa, a pesar de tener una mayor prevalencia de factores de riesgo, presentan una menor incidencia de infarto en comparación con las poblaciones caucásicas norteamericanas (como la de Framingham) y del norte de Europa⁹.

PUBLICACIONES

Los investigadores del estudio REGICOR publicaron en 2003 la calibración de la función de Framingham para población española utilizando una metodología validada¹⁰. El mismo año se publicaron también las tablas del proyecto europeo SCORE¹¹ para la valoración del riesgo cardiovascular.

TENDENCIAS EN LA PRESCRIPCIÓN DE ESTATINAS

Las estatinas son ampliamente utilizadas en nuestro medio y, al igual que en la mayoría de los países europeos, su consumo ha ido creciendo en los últimos años alrededor de un 30% anual en nº de DDD (figura 3). Esto puede parecer bastante lógico, teniendo en cuenta factores como la alta incidencia de infarto agudo de miocardio, el envejecimiento de la población, la publicación de grandes ensayos clínicos o la proliferación de consensos internacionales o estatales. Y es precisamente acerca de este último aspecto, el de los consensos, sobre lo que nos gustaría reflexionar.

Evolución de Nº DDD Estatinas CAPV

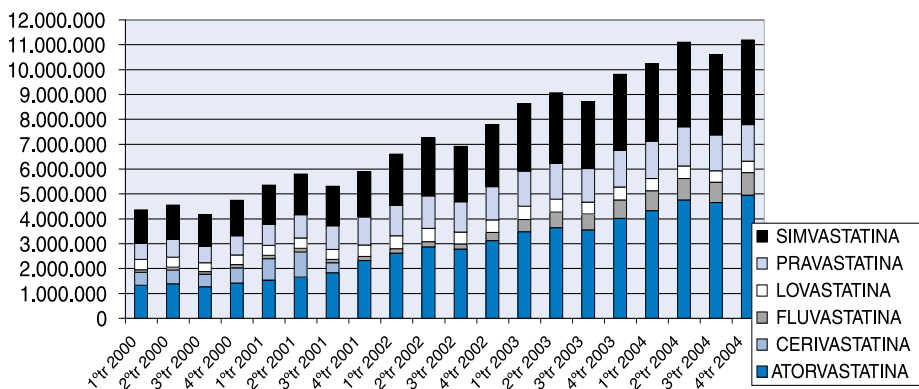


Figura 3. Evolución de la prescripción de estatinas en la CAPV (en nº DDD)

DIFERENCIAS ENTRE CONSENSOS

Los criterios para el inicio del tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia varían según los consensos o las guías. La fuente de discrepancia es doble: por un lado, los criterios empleados para la definición de riesgo y el método utilizado para el cálculo del mismo, y por otro, los niveles de LDL (o colesterol total) elegidos como corte para la intervención farmacológica¹².

Las diferencias entre los consensos se traducen en una gran disparidad en el número de personas que deberían ser tratadas con fármacos. Esta cuestión ha sido abordada por un estudio realizado en Cataluña⁹ que determina las diferencias en la clasificación de una población de 35 a 74 años según su riesgo coronario poblacional, usando la función de Framingham clásica y la calibrada-REGICOR. Asimismo, dicho estudio ha estimado qué consecuencias tendría la aplicación de ambas funciones en lo que respecta al número de pacientes que recibirían tratamiento hipolipemiante, aplicando las recomendaciones de los diferentes consensos (consenso americano ATP III 2001, consenso europeo EJTF 2003, consenso español 2000) y para distintos niveles de riesgo (5%, 10%, 20%). Según el estudio, el porcentaje de población de 35 a 74 años candidata a recibir hipolipemiantes oscilaría entre el 5,3% y el 41%⁹.

ESTATINAS EN PREVENCIÓN PRIMARIA: ¿DÓNDE ESTÁ EL LÍMITE?

La cardiopatía isquémica sigue siendo la primera causa de muerte y, si bien las estatinas son eficaces para disminuir el riesgo de eventos coronarios, no debemos olvidar que el colesterol es un factor de riesgo más, entre otros.

Los ensayos clínicos con hipolipemiantes en prevención primaria están realizados en poblaciones con una incidencia de infarto unas tres veces mayor que la nuestra. Además, las recomendaciones de los distintos consensos son poco concordantes y, aplicados a nuestra población, pueden resultar excesivamente intervencionistas (implican tratar al 30-40% de la población adulta).

En este escenario, la decisión de cuándo iniciar el tratamiento farmacológico con estatinas en prevención primaria es muy compleja, y requiere realizar un balance razonado de sus beneficios, riesgos y costes, y de sus repercusiones sanitarias en la población. Estas últimas deberían tener en cuenta el impacto sobre la morbilidad coronaria, efectos adversos, sobre la medicalización de la población y a nivel de coste- oportunidad (asignación de recursos).

Parece necesario que las Organizaciones Sanitarias, conjuntamente con las sociedades científicas y con los clínicos, establezcan un *punto de corte o umbral de riesgo* a partir del cual sea *razonable* dar estatinas en prevención primaria, basado en unas recomendaciones *realistas* que consideren el *riesgo basal* de nuestra población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abádenes JC, Cabero V, Cunillera R, García JJ, Jolin L, Martín M, et al. Factores que influyen en la prescripción farmacológica del médico de atención primaria. Disponible en: <http://www.semfycc.es/es/actividades/publicaciones/documentos-semfycc/docum009.html> (Accedido el 24 de febrero de 2005).
2. Martín Moreno S. Ética de la prescripción. Conflictos del médico con el paciente, la entidad gestora y la industria farmacéutica. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:299-306.
3. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs. chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2000;283:1967-75.
4. Stafford RS, Furberg CD, Finkelstein SN, Cockburn IM, Alehegn T, Ma J. Impact of clinical trial results on national trends in alpha-blocker prescribing, 1996-2002. *JAMA*. 2004; 291(1):54-62.
5. Cervera P, Ruiz V, Peiró S, Golsalbes V. La promoción farmacéutica, entre la confusión y la tergiversación. A propósito de la promoción de doxazosina en el tratamiento combinado de la hipertensión. *Farmacia de Atención Primaria*. 2004;2(2):40-6.
6. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al: Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33.
7. McPherson K. Where are we now with hormone replacement therapy? (editorial). *BMJ*. 2004;328:357-8
8. Bailón E, del Cura I, Gutiérrez B, Landa J, Lopez A, Blasco A. El consenso que no pudo ser (editorial). *Atención Primaria*. 2002;30:341-2.
9. Ramos R, Solanas P, Cordon F, Rohlfis I, Elosua R, Sala J, et al. Comparación de la función de Framingham original y la calibrada del REGICOR en la predicción del riesgo coronario poblacional. *Med Clin (Barc)*. 2003;121(14):521-6.
10. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la función de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(3):253-61.
11. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003.
12. La idea del colesterol y el papel de los hipolipemiantes en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. *Sacyllite*. 2004; Nº 2.

Fecha de revisión bibliográfica: febrero 2005

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazialaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME/MIEZ - tel. 945 01 92 66 - E-mail: cevime-san@ej-gv.es

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Inigo Aizpuru, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, Maria Armendariz, Arrate Bengoa, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Anabel Giménez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesus Iturralde, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^a José López, Javier Martínez, Javier Meana, Carmela Mozo, Elena Olloquegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.

ISSN: 1575054-X
D.L.: BI-587-99



Osakidetza
Servicio vasco de salud



OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD