

El resultado intermedio como problema clínico y de salud pública. A propósito de la mortalidad por cerivastatina



Juan Gérvas^{a,b} y Mercedes Pérez Fernández^b

^aMédico general. Canencia de la Sierra. Madrid.

^bMédico general. Equipo CESCA. Madrid.

Los médicos trabajamos para conservar y restaurar la salud de los pacientes, cuando es posible; en otro caso, intentamos, al menos, consolar y aliviar. Lo básico es no hacer daño, que nuestra intervención sea beneficiosa, no ser dañinos; es el *primum non nocere*, un objetivo noble y ambicioso, difícil de cumplir en la práctica, pues gran parte de la actividad médica carece de fundamento científico y sólo tenemos una idea aproximada de los beneficios y perjuicios que provocamos¹.

No es fácil demostrar la eficacia de una actividad médica concreta; es decir, demostrar que en condiciones ideales mejora la salud de los pacientes. Todavía es más difícil demostrar la efectividad de una actividad médica concreta; es decir, demostrar que en las condiciones habituales del trabajo clínico mejora la salud de los pacientes. En general, la eficacia se demuestra con los ensayos clínicos, y la eficiencia, con los estudios observacionales; de ahí la necesaria complementariedad entre ambos².

El paso de la situación ideal de la atención, en los ensayos clínicos, a la situación real, en la práctica clínica diaria, es un tránsito peligroso, lo que hace imprescindibles, por ejemplo, los estudios de farmacovigilancia en el caso de los medicamentos. La bondad de un fármaco en los ensayos clínicos es condición necesaria, pero no suficiente, para su buen resultado en el trabajo cotidiano.

Por otra parte, los ensayos clínicos demuestran la eficacia de un fármaco de muy diversas maneras que no tienen la misma relevancia clínica, bien con un cambio en el estado de salud («resultado»), bien con un cambio en un indicador ligado al esperado cambio en el estado de salud («resultado intermedio»). El estudio de la eficacia midiendo el cambio en el resultado exige el diseño de estudios costosos, en tiempo y dinero, por el tamaño muestral necesario, los indicadores a seguir (morbilidad, mortalidad, estado de salud y calidad de vida, fundamentalmente) y la prolongada duración del ensayo. No es extraño, pues, que se realicen con frecuencia ensayos clínicos más pequeños, breves y baratos, en los que la eficacia se valora según el impacto en los resultados intermedios (mal llamados, a veces, «resultados clínicos»)^{3,4}.

Palabras clave: Resultado intermedio. Riesgo cardiovascular. Cerivastatina. Estatinas. Toma de decisiones médicas. Ensayos clínicos.

Key words: Surrogate end points. Cardiovascular risks. Cerivastatin. Statins. Medical decision making. Clinical trials.

Correspondencia: Dr. J. Gérvas.
Travesía de la Playa, 3. 28730 Buitrago del Lozoya. Madrid.
Correo electrónico: jgervasc@meditex.es

Recibido el 6-3-2002; aceptado para su publicación el 23-5-2002.

Si un medicamento pertenece a un determinado grupo farmacológico, podemos aceptar un efecto de «clase/grupo», y el silogismo de «si A es un fármaco que logra un resultado demostrado C, a través de un paso intermedio B, y X pertenece al mismo grupo que A, y logra un similar efecto B, es de esperar que X logre el efecto C», lo que se denomina «equivalencia»⁵⁻⁷. Así, si un fármaco A ha logrado un cambio en el estado de salud (un verdadero resultado positivo), solemos aceptar que un fármaco X puede lograr el mismo resultado si pertenece a la misma clase o grupo y si produce un resultado intermedio similar.

Como se ve, es difícil lograr la certeza del *primum non nocere*, pues pasamos de los ensayos clínicos que miden el impacto en la morbilidad y la mortalidad a los ensayos clínicos que miden resultados intermedios, tras aceptar el efecto de «clase/grupo»; además, pasamos de las condiciones ideales de los ensayos clínicos a las difíciles condiciones de la práctica clínica diaria.

El uso de los resultados intermedios* conlleva el riesgo de aceptar como eficaz un medicamento que sólo mejora el indicador, pero no la salud^{3,8}. Por ejemplo, el uso del nifedipino en las crisis hipertensivas disminuye la presión arterial («resultado intermedio»), pero aumenta la mortalidad, por ictus e infartos («resultado» propiamente dicho)^{9,10}. En el caso objeto de estudio, podría ser que la cerivastatina mejorara el perfil lipídico, pero que aumentara la mortalidad, si su eficacia se hubiera demostrado sólo en ensayos clínicos con resultados intermedios y hubiera efectos adversos inesperados, o poco valorados en dichos ensayos¹¹.

Todos los ensayos clínicos con cerivastatina midieron su eficacia valorando el impacto sobre el perfil lipídico («resultado intermedio»)

Se han localizado todos los ensayos clínicos con cerivastatina a través de Medline, mediante PubMed, con las palabras *cerivastatin* y *randomized*, directamente y con la ayuda de organizaciones varias (véase la sección «Agradecimiento»). La búsqueda se amplió, además, con las palabras *cerivastatin* y *efficacy* y *safety*, y *cerivastatin* y *rhabdomyolysis*. Se han localizado todos los trabajos publicados al respecto entre 1997 y 2002. En total son 18 los artículos sobre ensayos clínicos encontrados en los que se compararon diversas dosis de cerivastatina entre sí y con placebo, y con atorvastatina, gemfibrocilo, pravastatina y simvastatina¹²⁻²⁹.

*En la bibliografía anglosajona se denomina a los «resultados intermedios» *surrogate end points*, o *validated surrogate outcomes*. Al «resultado» propiamente dicho se le denomina *outcome* o *clinically important outcomes* o, sencillamente, *clinical outcome*. En algunos ensayos clínicos que miden la eficacia a través de los resultados intermedios se emplean denominaciones confusas, en los originales en inglés, o en las traducciones al español, que no dejan claro el indicador; por ejemplo «beneficio clínico», y similares.

En ningún ensayo clínico con cerivastatina se midió su eficacia a través del resultado; en todos los casos se midió el impacto del tratamiento sólo sobre el perfil lipídico. En general, se demostró reiteradamente que el tratamiento con cerivastatina: *a)* lograba modificaciones similares a otras estatinas, a un coste parecido o menor; *b)* disminuía el colesterol LDL, en torno a un 35%; *c)* disminuía el colesterol total, alrededor de un 25%; *d)* aumentaba el colesterol HDL, aproximadamente un 5%, y *e)* disminuía los triglicéridos, en torno al 10% (el efecto era mayor cuanto más alta era la cifra inicial de triglicéridos). Estas cifras se ponían en relación con las recomendadas por el estadounidense National Cholesterol Education Program, recalando tanto el logro global de los objetivos recomendados como la eficacia respecto a los triglicéridos, campo en el que la cerivastatina conseguía los objetivos como ninguna otra estatina, y al que se dedicaban comentarios acerca de su importancia en la prevención de la cardiopatía isquémica, en relación con la eficacia de la cerivastatina³⁰. Con buena lógica, el efecto sobre los triglicéridos llevaba al uso preferente de la cerivastatina en el tratamiento de la hiperlipemia de los diabéticos^{23,31}. También se recomendaba su uso en las mujeres, a la vista de la mayor eficacia sobre el perfil lipídico femenino, y en los ancianos^{32,34}. En la «Introducción» y/o en la «Discusión» de las publicaciones citadas¹²⁻²⁹ se hacía explícito el silogismo que sustenta el efecto de «clase/grupo», y se atribuía el resultado en salud (el verdadero «resultado») demostrado con la lovastatina, la pravastatina y la simvastatina a la cerivastatina. Frecuentemente se utilizaba el argumento de que el descenso de un 10% del colesterol logra descensos de un 13% en la mortalidad coronaria³⁵. Todo ello, *a)* sin entrar a discutir la cuestión, dando por resuelta la validez de este aserto, sólo cierto respecto a algunas estatinas en pacientes anglosajones⁷; y *b)* sin hacer consideraciones acerca de las diferencias entre los ensayos clínicos de prevención primaria y los de prevención secundaria y entre las distintas estatinas^{4,7,36}. En honorables ocasiones se destacó que los resultados intermedios que se presentaban no eran los resultados finales que se deseaban, por lo que persistía la duda respecto a su selección frente a otras estatinas^{17,22,23}.

¿La cerivastatina es la mejor opción entre las estatinas?

Cuando se habla de efecto de «clase/grupo» y de la introducción de nuevos medicamentos, es central en la discusión que no haya alternativas a la elección del medicamento para el que existen sólo resultados intermedios; si hay posibilidad de elección, debe seleccionarse el medicamento con eficacia demostrada, con mejora del resultado final^{3-7,37}. La cerivastatina se comercializó en 1998 en la Unión Europea a través de un sistema de registro de «reconocimiento mutuo», en el que el Reino Unido evaluó y aprobó la autorización solicitada. Al comentar la comercialización, todos los boletines terapéuticos revisados dejaron claro que la cerivastatina no aportaba nada especial al tratamiento de la hiperlipemia, por la existencia de opciones mejores³⁸⁻⁴¹. Por ejemplo, *La Revue Prescrire* concluye su revisión sobre la cerivastatina como novedad terapéutica de este modo: «No aporta nada nuevo. La cerivastatina no ha sido estudiada respecto a criterios clínicos de prevención cardiovascular. Es preferible elegir y utilizar la pravastatina o la simvastatina, que gozan de esta evaluación clínica»³⁸. Más tolerante es Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud, que finaliza su análisis respectivo afirmando: «Por otro lado, se desconoce su efecto sobre la morbimortalidad en enfermedad coronaria debido a la ausencia

de estudios a muy largo plazo, aunque es de esperar que sea similar a las otras estatinas, ya que presenta igual mecanismo de acción»⁴¹.

La cerivastatina se comercializó cumpliendo todos los requisitos legales, por lo que deberíamos preguntarnos sobre la validez y oportunidad de dichos requisitos, en particular acerca de la aceptación del resultado intermedio como equivalente suficiente del verdadero resultado para permitir la comercialización de nuevos medicamentos^{4,11,42}. Además, en la valoración de los factores de riesgo cardiovascular es importante recordar que el riesgo absoluto es bajo en la mayoría de los pacientes, de forma que se beneficiarán pocos pacientes entre los sometidos a tratamiento, y los efectos adversos, incluso raros e infrecuentes, pueden invalidar los beneficios esperables⁴. No obstante, la cerivastatina se presentaba como una estatina muy segura, con un perfil de interacciones más favorable que otras estatinas, pues podía ser administrada con cimetidina, antiácidos, digoxina, warfarina y otros anticoagulantes.

Aunque la palabra *safety* aparece en la práctica totalidad de las publicaciones de los ensayos clínicos sobre la cerivastatina, no se ha realizado hasta la fecha ningún ensayo clínico específico acerca de la seguridad del uso de ninguna estatina; los ensayos clínicos habituales no tienen tamaño ni duración suficiente para valorar la incidencia de efectos adversos infrecuentes y graves⁵. De hecho, la Agencia Europea de Evaluación del Medicamento inició en 2001, a consecuencia de la mortalidad por cerivastatina, la primera evaluación completa de la seguridad de las estatinas, tras 15 años de su utilización clínica⁴³.

Hasta cierto punto, se equiparó, sobre todo en su difusión al médico clínico, la potencia de la cerivastatina a su seguridad; el que fuera eficaz en «microgramos» —«100 veces más potente que las otras estatinas en la inhibición de la HMG CoA reductasa»— logró que se identificara «microdosis» con «seguridad», como bien sugieren los anuncios y publirreportajes del producto⁴⁴. Ni en EE.UU. ni en la Unión Europea se exigen ensayos clínicos específicos acerca de la seguridad e impacto sobre la salud de medicamentos que pertenezcan a la misma clase que otros ya aprobados, de forma que los nuevos fármacos pueden acabar siendo en la práctica menos eficaces y seguros que los previos, aunque alcancen resultados intermedios más intensos, rápidos y/o duraderos^{4,45}.

¿Por qué los médicos clínicos recetaron la cerivastatina?

Como *La Revue Prescrire*, francesa³⁸, el Centro Andaluz de Información de Medicamentos (CADIME)³⁹, y *The Medical Letter*, estadounidense⁴⁰ (en 1998, al valorar su introducción en el mercado), el criterio científico de relegar la cerivastatina y la atorvastatina frente a la pravastatina y, sobre todo, la simvastatina se seguía sosteniendo, por ejemplo, en *Notas Farmacoterapéuticas*, madrileña, en 1999⁴⁶, en *Drug and Therapeutic Bulletin*, inglés, en 2001⁴⁷, antes de la retirada de la cerivastatina, y en *Eskualdeko Farmakoterapi Informazioa*, vasco, después de su retirada⁴⁸. Hasta algunos residentes de Medicina Familiar y Comunitaria se preguntaron por las razones de la contradicción entre el uso clínico de las estatinas y el rigor científico⁴⁹. Al preguntarle a un cardiólogo, relatan, les contestó: «Yo ya no pierdo el tiempo; indico atorvastatina porque en poco tiempo disminuye el colesterol de mis pacientes hasta límites normales»⁴⁹. Así, la atorvastatina conquistó el mercado y abrió el paso a la cerivastatina, con la que compartía potencia y características químicas (producto de síntesis y fármaco enantiomérico); la

atorvastatina fue la estatina más consumida por importe en España, en 2000⁵⁰ y, por ejemplo, en el País Vasco, el porcentaje en envases, para el mismo año, fue del 29% para atorvastatina y del 12% para cerivastatina (el 28% para simvastatina y el 16% para pravastatina)⁴⁷. Claramente, la estatina más consumida no es la más recomendable, ni expresa la mejor opción terapéutica, aunque en algún caso concreto sea correcto su uso.

La introducción y popularización de la cerivastatina tuvieron que ver con:

1. La búsqueda del efecto intermedio rápido y espectacular («bajar el colesterol»), presumiendo: *a)* la consecución automática del fin último, la disminución de la morbilidad y mortalidad coronaria, por el efecto de «clase/grupo» —la equivalencia—, pese a los problemas ya comentados^{3,4,6,37,42,43}, y *b)* la misma incidencia, prevalencia y tratamiento de la isquemia coronaria en los países anglosajones que en los países mediterráneos, aunque, por ejemplo, las tasas ajustadas por enfermedad coronaria son más de 8 veces superiores en aquéllos (256 contra 30 por 100.000)^{36,45,46}.

2. La asociación entre potencia, eficacia y seguridad («un medicamento eficaz en microdosis, en microgramos, es más seguro que otro que requiere miligramos»), sin valorar que a mayor potencia menor margen de maniobra⁵¹.

3. El perfil de interacciones favorable, al metabolizarse por dos isoenzimas del citocromo P450 (3A4 y 2C8), lo que permitía su uso concomitante con fármacos generalmente incompatibles con las estatinas, pero no evitaba los problemas farmacodinámicos, que parecen ser los relevantes en la interacción entre cerivastatina y gemfibrocilo^{43,52,53}. De hecho, no se conocen bien los mecanismos que intervienen en la lesión muscular mediada por estatinas, con o sin fibratos, pese a su frecuencia y potencial mortalidad, en caso de rabiomíolisis^{43,52,53}.

4. El que fuera menos cara, a las dosis iniciales, que otras estatinas^{26,32-40}, aunque el coste aumentaba con las dosis utilizadas en la práctica.

5. La baja tasa de efectos adversos encontrada en todos los ensayos clínicos publicados, similar o menor que la descrita para otras estatinas, y nunca relevantes respecto a miopatías¹²⁻²⁹. La causa puede estar en que los ensayos clínicos tienen limitaciones respecto a la detección de efectos adversos o en que la comercialización comporta: *a)* el uso en poblaciones menos seleccionadas que las de los ensayos clínicos (p. ej., pacientes con hipotiroidismo, enfermedad hepática, alcoholismo, y otros); *b)* el empleo de dosis no recomendadas; *c)* el uso con medicamentos no recomendados (hasta en la mitad de los pacientes⁵²), y *d)* la aparición de efectos adversos raros, que requieren duración mayor de la estudiada en los ensayos clínicos, alteraciones metabólicas no estudiadas en los pacientes y/o interacciones no consideradas.

6. La promoción de su utilización en grupos específicos, como mujeres, ancianos, diabéticos y pacientes con insuficiencia o trasplante renal^{25,32,34}, aunque haya dudas acerca de la necesidad de este uso indiscriminado de los medicamentos hipolipemiantes^{7,36,45-48}.

7. La confusión permanente entre prevención primaria y secundaria de la cardiopatía isquémica en las publicaciones de los ensayos clínicos de cerivastatina y otras, que facilita la difusión silente de indicaciones, como si fuera cierto que las consideraciones éticas, científicas y prácticas son idénticas para todas las situaciones^{5,36,45}.

8. La promoción de una terapéutica agresiva, con revisiones y estudios varios que llevaron a la comercialización de la dosis de 0,8 mg en EE.UU. (nunca en Europa), con la

que se conseguía el cumplimiento rápido y casi universal (hasta el 84% de los pacientes tratados con cerivastatina) de los objetivos del estadounidense National Cholesterol Education Program^{24,27,34}; los efectos adversos fueron mínimos e incongruentes, leves y transitorios²¹, del tipo de «artralgia, cefalea, faringitis y rinitis»²⁷. La corrección del perfil lipídico se presentó siempre como dependiente de la dosis, lo que puede explicar el uso irrazonable de dosis altas (0,8 mg) desde el inicio, con los riesgos que se han demostrado en la práctica⁵²⁻⁵⁸.

9. La presentación de múltiples mecanismos de acción de la cerivastatina, no sólo «la máxima capacidad de inhibición de la HMG CoA reductasa de todas las estatinas»⁴⁴; también, por ejemplo: *a)* la estabilización de la placa de ateroma en la carótida (en pacientes con hipercolesterolemia)⁵⁵; *b)* el aumento de la actividad de la sintetasa endotelial de óxido nítrico (en ratones)⁵⁶; *c)* la mejora de la función endotelial (en diabéticos ancianos)⁵⁷; *d)* la disminución de la proteína C reactiva (en los pacientes con hipercolesterolemia primaria)⁵⁸; *e)* la estabilización de la expresión de la sintetasa endotelial del óxido nítrico, a través del ARN mensajero (en el endotelio aórtico bovino)⁵⁹; y *f)* el cambio en la composición fosfolipídica de las lipoproteínas de alta densidad, con mejora de sus propiedades antiaterogénicas (en pacientes coronarios con hiperlipemia)⁶⁰. Este conjunto dispar de acciones de la cerivastatina se hizo llegar al médico clínico a través de charlas, conferencias, reuniones y congresos, como forma de reforzar el mensaje acerca de la bondad e idoneidad del medicamento⁴⁴.

10. La participación en la promoción de la cerivastatina de múltiples expertos, como profesores y catedráticos de universidad, jefes de unidades y de servicios hospitalarios, presidentes y ex presidentes de sociedades científicas y «grupos de consenso», entre otros. Al respecto, resulta impresionante el elenco reunido por The Cerivastatin Study Group (EE.UU.)²², The Canadian Cerivastatin Study Group²⁶ y The International Cerivastatin Study Group (Alemania, Bélgica, España, Francia, Israel, Italia, Noruega, Países Bajos, Reino Unido, Sudáfrica, Suecia y Suiza)¹⁸. La condición de experto suele tener un halo positivo, pero: *a)* se ha demostrado que su participación en, por ejemplo, la elaboración de «guías y recomendaciones» sobre el colesterol disminuye la calidad científica de las mismas⁶¹, y *b)* su papel en los medios de comunicación durante la alarma por la mortalidad por cerivastatina fue triste, de negación de lo evidente, de la realidad de las muertes por efecto adverso⁴⁵. La participación de los expertos en las actividades de difusión comentadas en el apartado previo legitimó la elección de la cerivastatina como estatina de primera línea y logró el objetivo básico de la difusión del conocimiento sobre su uso: el contacto personal y la multiplicidad de fuentes (los diversos expertos y los delegados de los laboratorios), pues los médicos clínicos no suelen leer las publicaciones sobre ensayos clínicos ni conceden demasiado crédito a las mismas si sólo se presentan por escrito⁶².

¿Qué problemas clínicos y de salud pública ilustra el caso de la cerivastatina?

Los pacientes muertos por rabiomíolisis como efecto adverso de la cerivastatina, más de cien, claman a los médicos clínicos y a los salubristas, y no sólo a la compañía farmacéutica y a las autoridades sanitarias. El caso de la cerivastatina conmueve por lo que tiene de ejemplo respecto a una dinámica absurda, en la que no siempre se elige la mejor opción terapéutica. Es inaceptable la excusa de «no puede un médico estar al día de las ventajas e inconvenientes de

todo lo que receta», y menos cuando se refiere a un problema diario en nuestras consultas. Los pacientes, y la sociedad, dan enorme crédito a lo que recomienda el médico; conviene no perder este crédito benevolente y aprender las lecciones del caso de la mortalidad por cerivastatina. Entre ellas, y sin ánimo de ser exhaustivos:

– *La imperiosa necesidad de criticar y cambiar los mecanismos de autorización de la comercialización de nuevos medicamentos.* El interés del clínico por la salud del paciente, y del salubrista por la salud de la población, comporta la exigencia de la comercialización de nuevos medicamentos que aporten mejoras en el resultado final, no simplemente del resultado intermedio^{3,4,7,37,42,45,63}. Podría aceptarse la comercialización de nuevos medicamentos que aportaran ventajas extraordinarias respecto al coste o a la vía de administración, en circunstancias excepcionales. Si se siguen los mecanismos actuales, el médico clínico se verá confundido en la práctica por una catarata de expertos, delegados farmacéuticos, publicaciones, charlas, conferencias y congresos que le llevarán a la prescripción de medicamentos que no constituyen la mejor opción.

– *La necesaria participación en los sistemas de farmacovigilancia.* La cerivastatina se comercializó en los EE.UU. en 1997, y en la Unión Europea en 1998, y ya en 1999 se modificó en dos ocasiones la ficha técnica, primero para advertir de la mayor frecuencia de rabdomiólisis, después para hacer constar la contraindicación del uso simultáneo de cerivastatina y gemfibrocilo^{43,64}. En marzo de 1999 era evidente un aumento de la frecuencia de mialgias y rabdomiólisis declaradas como efecto adverso de la cerivastatina, del 14 y el 2%, respectivamente (contra un máximo del 9 y el 0,5% para la fluvastatina), al Sistema Internacional de Información de Medicamentos de la OMS⁵⁴. En España dio la alarma el Centro Andaluz de Farmacovigilancia, a partir de un primer caso de rabdomiólisis declarado en marzo de 2001 y del consecuente análisis de todos los casos registrados en el Sistema Español de Farmacovigilancia (33 casos con cerivastatina y 14 con las demás estatinas juntas)⁵¹. El problema era mundial, asociado al uso de dosis altas, de inicio o de mantenimiento, y al uso simultáneo con fibratos, como demostraron también los médicos clínicos españoles⁶⁵. En julio de 2001 se retiró la dosis de 0,8 mg de EE.UU., y en agosto se retiró el producto del mercado mundial^{31,43,64}. La declaración voluntaria de efectos adversos ayudó a evitar más muertes, y los médicos deberíamos aprender la lección y utilizar «la tarjeta amarilla» con más frecuencia y rapidez.

– *La obligación científica y ética de elegir la mejor opción terapéutica y de tratar sólo a los pacientes que pueden obtener beneficios suficientes para compensar los riesgos.* Cuando se comercializó la cerivastatina, los boletines terapéuticos coincidieron en el análisis de la novedad, en todas las lenguas, para concluir recomendando el uso preferente de simvastatina, seguida de pravastatina y lovastatina³⁸⁻⁴¹. Cualquier médico tiene acceso a estos boletines, y a otros similares, que coincidieron en la recomendación preferente de la simvastatina⁴⁵⁻⁴⁸, pues se distribuyen ampliamente y son gratuitos en muchos casos. No cabe alegar ignorancia; tampoco cabe alegar eficacia a corto plazo, con un enfoque reduccionista de la prevención coronaria⁴⁹. Por desgracia, se ha demostrado reiteradamente que reciben tratamiento, y seguimiento, los pacientes que menos se pueden beneficiar de los hipolipemiantes (con un perfil de riesgo menor, en prevención primaria), con abandono de los que padecen isquemia coronaria o han tenido un infarto de miocardio (prevención secundaria)^{36,45-47,66-68}. En la persecución de

concentraciones heroicas de colesterol se olvida el tabaco, por ejemplo, y se olvida que el beneficio esperable es muy pequeño en prevención primaria, por el bajo riesgo absoluto de la mayoría de los pacientes^{4,46}. Se olvida también el diferente perfil de la enfermedad coronaria y su tratamiento en los países anglosajones, comparado con el de los países mediterráneos^{36,45,46}. Así, probablemente, se empleó la cerivastatina en muchos pacientes en los que no estaba justificado su uso, ni el de ningún hipolipemiente. Muchos médicos tienden a atribuir causalidad a los factores de riesgo, olvidando que son sólo asociaciones estadísticas^{69,70}, y en el altar de los factores de riesgo se sacrifica la calidad de vida, y hasta la vida de los pacientes^{4,45,71-73}.

– *La moderación en las técnicas de comercialización de los medicamentos.* La cerivastatina podría haber permanecido como una opción a utilizar en caso de fracaso de la simvastatina, pravastatina y lovastatina, pero se comercializó como un hipolipemiente de primera línea: «de fácil manejo, muy potente, eficaz en la reducción de los niveles lipídicos, y con muy escasos efectos secundarios»⁴⁴. Se promovió el tratamiento agresivo con dosis altas, de 0,8 mg^{24,27,34,35}, y se promovió su uso en grupos poblacionales amplísimos, como mujeres y ancianos³²⁻³⁴. Se habló continuamente de seguridad, pero no se destacó que hasta la fecha no se había llevado a cabo ningún ensayo clínico específico de seguridad ni de la cerivastatina ni de ninguna estatina^{5,43}. Se presentaron efectos múltiples de la cerivastatina, muchos sin el menor interés clínico, pero no se dijo que desconocemos algo tan crítico como el mecanismo y la cadena de acontecimientos que provoca la rabdomiólisis, un efecto adverso de todas las estatinas (solas o potenciadas por otros medicamentos), una reacción potencialmente mortal que persiste tras la retirada de la cerivastatina^{43,52,53,74}. Los expertos que ayudaron a promover el uso de la cerivastatina, de cuya buena fe e integridad científica no hay que dudar, deberían reexaminar sus datos, sus reuniones, sus conferencias y congresos, y tratar de explicar lo que ha sucedido. Su responsabilidad moral no se diluye con el silencio que guardan ahora.

Conclusiones

Los efectos adversos de la talidomida dieron una dura lección a todos los implicados en la terapéutica farmacológica, desde la industria farmacéutica a los médicos clínicos, pasando por salubristas, epidemiólogos y autoridades sanitarias. Del dolor de las focomelias que provocó la talidomida vienen los actuales sistemas de farmacovigilancia. El caso de la cerivastatina no afecta sólo a la industria farmacéutica, sino a todos los implicados en su comercialización, promoción y uso. Del dolor de los muertos por rabdomiólisis debería emanar una corriente de exigencia científica y ética que dificultara la repetición de la historia. No es sólo cuestión de seguridad⁷⁵, sino de integridad y calidad.

Hay errores y errores, y algunos errores los podemos evitar, como habríamos podido evitar la mortalidad por cerivastatina si se exigieran ensayos clínicos sobre el resultado final antes de la aprobación de los medicamentos, y/o si los médicos clínicos utilizaran sólo los medicamentos que representan la mejor alternativa en los pacientes en los que es esperable que el beneficio supere al riesgo⁶³.

Es decir, para cumplir el *primum non nocere* necesitamos más ciencia y más arte.

Agradecimiento

A Víctor Abaira, del Hospital Ramón y Cajal (Madrid), que invitó a uno de los firmantes (J.G.) a discutir «el caso de la cerivastatina» en el curso 2001 de «Medicina Basada en la Evidencia», y a los

alumnos del mismo, por despertar nuestro interés a través del trabajo en el seminario. A Elena Molina y Adoración Pérez, farmacéuticas del Área 5 del INSALUD (Madrid), por la revisión bibliográfica y la aportación de artículos. A Blanca Díaz Gutiérrez, del Centro de Información del Medicamento, del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Bizkaia, por la revisión y comparación de los ensayos clínicos, y por la aportación de trabajos varios. Y a José María Recalde Manrique, del Centro Andaluz de Información de Medicamentos (CADIME), por la exhaustiva revisión acerca de la rhabdomiólisis y la cerivastatina. Se consultaron Medline (PubMed), EMBASE (Pharmacy and Drugs and Pharmacology), IPA, IDIS, Inpharma y Reactions.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Smith R. The ethics of ignorance. *J Med Ethics* 1992;18:117-8,134.
- Pocock ST, Elbourne DR. Randomized trials or observational tribulations? *N Engl J Med* 2000;342:1907-9.
- Bucker HC, Guyatt GH, Cook DJ, Holbrook A, McAlister FA. Users' guides to the medical literature. XIX Applying clinical trials results. A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. *JAMA* 1999;282:771-8.
- Psaty BM, Weiss NS, Furberg CD, Koepsell TD, Siscovick DS, Rosendaal FR, et al. Surrogate end points, health outcomes, and the drug-approval process for the treatment of risk factors for cardiovascular disease. *JAMA* 1999;282:786-90.
- McAlister FA, Laupacis A, Wells GA, Sackett DL. Users' guide to the medical literature. XIX Applying clinical trial results. B. Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect. *JAMA* 1999;282:1371-7.
- Greene WL, Concato J, Feinstein AR. Claims of equivalence in medical research: are they supported by the evidence? *Ann Intern Med* 2000;132:715-22.
- Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med* 1996;125:605-13.
- Carter BL. Blood pressure as a surrogate end point for hypertension. *Ann Pharmacother* 2002;36:87-92.
- Grossman E, Meserli FH, Grodzicki T, Kowey P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies. *JAMA* 1996;276:1328-31.
- Messerli FH, Grossman E. The use of sublingual nifedipine. *Arch Intern Med* 1999;159:2259-2260.
- Furberg CD, Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Curr Control Trials Cardiovascular Med* 2001;2:205-7.
- Stein E, Sprecher D, Allenby KS, Tosiello RL, Whalen E, Ripa SR. Cerivastatin, a new potent synthetic HMG-CoA reductase inhibitor: effect of 0,2 mg daily in subjects with primary hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1997;2:7-16.
- Sasaki J, Arawaka K, Yamamoto K, Kobori S, Ageta M, Kono S. A long-term comparative trial of cerivastatin sodium, a new HMG-CoA reductase inhibitor, in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin Ther* 1998;20:539-48.
- Stein E. Cerivastatin in primary hiperlipemia. A multicenter analysis of efficacy and safety. *Atherosclerosis* 1998;139 (Suppl 1):15-22.
- Farnier M. Cerivastatin in the treatment of mixed hiperlipemia: the RIGHT study. *Am J Cardiol* 1998;82 (Suppl 4B):47-51.
- Rubinstein A, Maritz FJ, Soule SG, Markel A, Chajek-Shaul T, Maislos M, et al. Efficacy and safety of cerivastatin for type 2 diabetes and hypercholesterolaemia. *J Cardiovasc Risk* 1999;6:399-403.
- Ose L, Luurila O, Eriksson J, Olsson A, Lithell H, Widgren B. Efficacy and safety of cerivastatin, 0,2 mg and 0,4 mg, in patients with primary hypercholesterolaemia: a multinational, randomized, double blind study. *Curr Med Res Opin* 1999;15:228-40.
- Betteridge DJ. International multicentre comparison of cerivastatin with placebo and simvastatin for the treatment of patients with primary hypercholesterolaemia. *Int J Clin Pract* 1999;53:243-50.
- Leiter LA, Hanna K. Efficacy and safety of cerivastatin in primary hypercholesterolemia: a long term comparative titration study with simvastatin. *Can J Cardiol* 1999;15:545-55.
- Hanefeld M, Deslypere JP, Ose L, Durrington PN, Farnier M, Schmage N. Efficacy and safety of 300 micrograms and 400 micrograms cerivastatin once daily in patients with primary hypercholesterolaemia: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Int Med Res* 1999;27:115-29.
- Stein E, Isaacsohn J, Stolz R, Mazzu A, Liu MC, Lane C, et al. Pharmacodynamics, safety, tolerability, and pharmacokinetics of the 0,8 mg dose of cerivastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1999;83:1433-6.
- Dujovne CA, Knopp R, Kwiterovich P, Hunninghake D, McBride TA, Poland M. Randomized comparison of the efficacy and safety of cerivastatin and pravastatin in 1030 hypercholesterolemic patients. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1124-32.
- Saunders E, Ferdinand K, Yellen LG, Tonkon MJ, Krug-Gourley S, Oland M. Efficacy and safety of cerivastatin and pravastatin in the treatment of primary hypercholesterolemia. *J Natl Med Assoc* 2000;92:319-26.
- Insull W, Isaacsohn J, Kwiterovich P, Ra P, Brazg R, Dujovne S, et al. Efficacy and safety of cerivastatin 0,8 mg in patients with hypercholesterolaemia: the pivotal placebo-controlled clinical trial. *J Int Med Res* 2000;28:47-68.
- Renders L, Mayer I, Koch C, Schärffe S, Burkhardt K, Veelken R, et al. Efficacy and drug interactions of the new HMG-CoA reductase inhibitors cerivastatin and atorvastatin in CsA-treated renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:141-6.
- McPherson R, Hanna K, Agro A, Braeken A. Cerivastatin versus branded pravastatin in the treatment of primary hypercholesterolemia in primary care practice in Canada: a one-year, open-label, randomized, comparative study of efficacy, safety, and cost-effectiveness. *Clin Ther* 2001;23:1492-507.
- Isaacsohn J, Insull W, Stein E, Kwiterovich P, Patrick MA, Brazg R, et al. Long-term efficacy and safety of cerivastatin 0,8 mg in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin Cardiol* 2001;24 (9 Suppl):1-9.
- Hunninghake D, Insull W, Knopp R, Davidson M, Lohrbauer L, Jones P, et al. Comparison of the efficacy of atorvastatin versus cerivastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2001;88:635-9.
- John S, Delles C, Schlaich MP, Schneider M, Schmitz G, Schmieder RE. Rapid improvement of nitric oxide bioavailability after lipid-lowering therapy with cerivastatin within two weeks. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1351-8.
- Breuer HW. Hypertriglyceridemia: a review of clinical relevance and treatment options: focus on cerivastatin. *Curr Med Res Opin* 2001;17:60-73.
- DeLuis DA, Romero E, Aller R, Izaola O. Effect of cerivastatin on serum cholesterol levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Nutr* 2000;19:367-70.
- Ose L, Luurila O, Eriksson J, Olsson A, Lithell H, Widgren B. Cerivastatin gender effect: sub-analyses of results from a multinational, randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin* 2000;16:80-7.
- Kelly J, Rudd A. Statins for stroke should be considered in biologically fit people over 75. *BMJ* 2000;320:1278.
- Plosker GL, Dunn CI, Figgitt DP. Cerivastatin: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of hypercholesterolaemia. *Drugs* 2000;60:1179-206.
- Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit. A new look at old data. *Circulation* 1995;91:2274-82.
- Gérvas J, Pérez Fernández M. Las hiperlipemias y la prevención primaria de la cardiopatía isquémica. *Med Clin (Barc)* 1997;109:549-52.
- Anónimo. Prescripción de nuevos medicamentos. *Bol Ter Andal* 2001;17:17-8.
- Anónimo. Cérvastatine. Une statine, sans plus. *Rev Presc* 1998;18:806-8.
- Anónimo. Cerivastatina: insuficiente experiencia clínica. *Ficha Novedad Ter (CADIME)* 1998;4:1-3.
- Anónimo. Cerivastatina para la hipercolesterolemia. *Med Letter* 1998;20:27-8.
- Cuesta MT, Martínez M. Nuevos principios activos. Cerivastatina. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1998;22:148-9.
- Temple R. Are surrogate markers adequate to assess cardiovascular disease drugs? *JAMA* 1999;282:790-5.
- Farmer JA. Learning from the cerivastatin experience. *Lancet* 2001;358:1383-1385.
- Anónimo. Microdosis: la nueva aportación de cerivastatina en el tratamiento de las dislipemias. XXXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología [publicirreportaje]. *Aten Primaria* 1998;22:546c.
- Anónimo. Cerivastatina: reflexiones sobre una retirada. *Bull Groc* 2001;14:13-5.
- Soto S, Mateo C, Abánades JC. Hipercolesterolemia: a quién, cuándo y con qué tratar. *Notas Farmacoterapéuticas* 1999;6:1-6.
- Anónimo. Statin therapy. What now? *Drug Ter Bull* 2001;39:17-21.
- Anónimo. Seguridad de las estatinas. *Eskualdeko Farm Inf* 2001;9:40-3.
- Vila JA, Arnés MC, Navas V, Saa M. Indicaciones terapéuticas y rigor científico. *SEMERGEN* 1999;25:839-40.
- Anónimo. Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2001;25:78-82.
- Anónimo. Cerivastatina y rhabdomiólisis. *Alerta Farmacovigilancia (CADIME)* 2001;25:15-6.
- Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* 2001;35:1096-107.
- Anónimo. Suspensión temporal de la comercialización de cerivastatina. *Panorama Actual Med* 2001;25:598-603.
- Hamilton-Craig I. Statin-associated myopathy. *MJA* 2001;175:486-9.
- Kurata T, Kurata M, Okada T. Cerivastatin induces carotid artery plaque stabilization independently of cholesterol lowering in patients with hypercholesterolaemia. *J Int Med Res* 2001;29:329-34.
- Sata M, Nishimatsu H, Suzuki E, Sugiura S, Yoshiyumi M, Ouchi Y, et al. Endothelial nitric acid oxide synthase is essential for the HMG-CoA reductase inhibitor cerivastatin to promote collateral growth in response to ischemia. *FASEB J* 2001;15:2530-2.
- Tsunekawa T, Hayashi T, Kano H, Sumi D, Matsui H, Thakur NK, et al. Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days. *Circulation* 2001;104:376-9.

58. Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001;103:1191-3.
59. González-Fernández F, Jiménez A, López-Blaya A, Velasco S, Arriero MM, Celdaran A, et al. Cerivastatin prevents tumor necrosis factor alpha induced downregulation of endothelial nitric oxide synthase: a role of endothelial cytosolic proteins. *Atherosclerosis* 2001;155:61-70.
60. Orezova IN, Jeevan DM, Serdyuk AP, Paramonova IV, Akhmedzhanov NM, Metelskaya VA, et al. Cerivastatin modulates antiatherogenic properties of high-density lipoproteins in patients with coronary heart disease and hyperlipidemia. *Bull Exp Biol Med* 2000;130:983-5.
61. Savoie I, Kazanjian A, Bassett K. Do clinical practice guidelines reflect research evidence? *J Health Services Res Policy* 2000;5:76-82.
62. Fairhurst K, Huby G. From trial data to practical knowledge: qualitative study of how general practitioners have accessed and used evidence about statin drugs in their management of hypercholesterolaemia. *BMJ* 1998;317:1130-4.
63. Capellà D, Bosh M. Estatinas, ¿beneficio o riesgo? *Med Clin (Barc)* 2002;118:335-6.
64. CAT. Cerivastatin withdrawn from market. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58:1685.
65. Arriba JJ, Gómez E, Sáez JA, Sáez L. Rabdomiólisis grave asociada a cerivastatina y gemfibrocilo. *Med Clin (Barc)* 2001;117:278-9.
66. Vilaseca J, Buxeda C, Cámara C, Flor F, Pérez R, Sánchez M. ¿Tienen riesgo coronario los pacientes que tratamos con hipolipemiantes? *Aten Primaria* 1997;20:49-53.
67. Bonet S, García I, Tomás P, Tapia I, Gussinyé P, Mundet X. ¿Cuándo y cómo tratamos a nuestros pacientes hipercolesterémicos? *Aten Primaria* 1999;24:397-403.
68. Alegre EJ, Martínez L, Tejedor I, Rabadán A. Asistencia farmacéutica a la prescripción para aproximar la práctica clínica a la evidencia científica. *Aten Primaria* 2001;27:663-6.
69. Silva LC. Hacia una cultura epidemiológica revitalizada. *Dimens Hum* 1997;1:23-33.
70. Miguel F. Factores de riesgo: una nada inocente ambigüedad en el corazón de la medicina actual. *Aten Primaria* 1998;22:585-95.
71. Smith GD. Reflection on the limitations to epidemiology. *J Clin Epidemiol* 2001;54:325-31.
72. Lalonde L, Clarke AE, Joseph L, Mackenzie T, Grover SA. Health related quality of life with coronary heart disease prevention and treatment. *J Clin Epidemiol* 2001;54:1011-8.
73. Reventlow S, Hvas AC, Tulinius C. «In really great danger...». The concept of risk in general practice. *Scand J Prim Health Care* 2001;19:71-5.
74. Omar M, Wilson JP. FDA adverse event reports on statin associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 2002;36:288-95.
75. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2002;346:539-40.