

# Influencia del visado de inspección y de una alerta sanitaria sobre la utilización de tacrolimus y pimecrolimus tópicos

M. Fernández Silva

Licenciada en Farmacia. Farmacéutica de atención primaria del Servicio de Atención Primaria de Culleredo. A Coruña

## Resumen

**Antecedentes.** Tacrolimus y pimecrolimus son dos agentes inmunosupresores no esteroideos de administración tópica, indicados en el tratamiento de los síntomas de la dermatitis atópica. **Objetivos.** Analizar la influencia en la prescripción del paso de la condición de fármaco de diagnóstico hospitalario a la de fármaco con receta médica de estos dos medicamentos. Analizar la influencia de la Nota Informativa de seguridad de abril de 2005 sobre la prescripción de ambos medicamentos. **Material y métodos.** Estudio descriptivo retrospectivo. Emplazamiento: Galicia. Material de estudio: Todas las prescripciones de médicos a adultos y niños. Período: desde la comercialización en 2002, hasta septiembre de 2005. Variable: número de envases dispensados (base de datos de dispensación con cargo al Servicio Galego de Saúde). Tratamiento de datos: Desarrollo de un modelo explicativo mediante regresión lineal simple o múltiple. **Resultados.** El paso de la condición de fármaco de diagnóstico hospitalario a fármaco dispensado con receta normal supuso un incremento inmediato en las ventas en las series de tacrolimus más concentrado, y en menor medida, en las de tacrolimus al 0,03%. La alerta sanitaria supuso un descenso inmediato de las ventas, dejándose influir menos las series de tacrolimus al 0,03%. Pimecrolimus aumentó sus ventas, pero también reaccionó a la baja con la alerta sanitaria. Las ventas empezaron a disminuir con la publicación de la alerta por parte de la Food and Drug Administration, antes de la publicación de la Agencia Española del Medicamento. Pimecrolimus parece acaparar el mercado de tacrolimus al 0,03%.

**Palabras clave:** Tacrolimus. Pimecrolimus. Prescripción.

## Summary

**Background.** Tacrolimus and pimecrolimus are two nonsteroidal immunosuppressive agents for topical use that are indicated in the treatment of the symptoms of atopic dermatitis. **Objectives.** To analyze the impact of the passage of these two medications from the condition of «hospital diagnosis» (i.e. prescribed by physicians in specialized centers) to that of «prescription drug» on the prescription rate. To analyze the impact of the safety information alert of April 2005 on the rate of prescription of these two treatments. **Material and methods.** Design: A retrospective, descriptive study. Setting: Galicia, Spain. Study data source: All the prescriptions issued by physicians to adults and children. Outcome variable: Number of tubes dispensed (drug dispensation database of the Galician Health Service). Treatment data: Simple and multiple linear regression were used to develop an explanatory model. **Results.** The transition from «hospital diagnosis» to normal prescription caused an immediate increase in the sales of tacrolimus at higher concentrations and, to a lesser extent, in 0.03% tacrolimus.

The health alert produced an immediate decrease in sales, although the impact on 0.03% tacrolimus was less marked. The sales of pimecrolimus initially increased, but were also lowered after the health alert. The sales began to decrease with the publication from the Food and Drug Administration, before the Spanish Drug Agency issued its publication. Pimecrolimus appears to be taking over the market that once belonged to 0.03% tacrolimus.

**Key words:** Tacrolimus. Pimecrolimus. Prescription.

## Antecedentes

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad crónica benigna debida a una alteración en el sistema inmunológico que cursa con picores y lesiones cutáneas en brotes recurrentes. Aunque se manifiesta más en niños, también afecta a los adultos, a pesar de que las lesiones suelen ser menos numerosas y de menor gravedad.

La prevalencia de la dermatitis atópica se sitúa en un 4-20% de la población, siendo mayor en las zonas urbanas de clima más frío.

Para el tratamiento del prurito son útiles las cremas emolientes sin alcohol. Si esto no basta, los corticoides tópicos de baja potencia se consideran de elección en las formas leves y moderadas, aunque la mayoría de las DA requieren corticoides tópicos de potencia intermedia.

En los últimos años se han comercializado dos inmunosupresores tópicos: tacrolimus y pimecrolimus.

### Tacrolimus

Tacrolimus tópico (T) se comercializó en España en febrero de 2002, aunque ya se utilizaba por vía oral en trasplantados para la prevención del rechazo.

Salió al mercado en dos concentraciones distintas: al 0,03%, para niños, y al 0,1%, para adultos, en una presentación de envases de 30 y 60 gramos. Según la ficha técnica, las indicaciones autorizadas son, en adultos (>16 años), el tratamiento de la dermatitis atópica moderada o grave en pacientes que no responden adecuadamente o son intolerantes a las terapias convencionales y, en niños (>2 años), y sólo al 0,03%, el tratamiento de la dermatitis atópica moderada o grave en aquellos casos en que fracasó la obtención de una respuesta adecuada a las terapias convencionales<sup>1</sup>.

Hasta febrero de 2004, tacrolimus fue considerado un fármaco de diagnóstico hospitalario (DH), sujeto a visado de inspección. Su prescripción quedaba restringida a especialistas vinculados al hospital: dermatólogos y pediatras. Coincidiendo con la comercialización de pimecrolimus, pasó a ser un fármaco de prescripción normal<sup>2</sup>.

### Pimecrolimus

Se comercializó en España en febrero de 2004, sin precisar visado, para ser prescrito con receta médica normal, con indicaciones sutilmente distintas a las de su predecesor. Está indicado en niños (>2 años) con dermatitis atópica (eccema) de leve a moderada para el tratamiento a corto plazo de los síntomas y, tanto en niños como en adultos, para el tratamiento intermitente a largo plazo destinado a prevenir la aparición de brotes mediante aplicaciones cada 12 horas.

Con la salida al mercado de estos dos medicamentos, se crearon expectativas respecto a la modificación del tratamiento tradicional de la dermatitis, porque tacrolimus y pimecrolimus ejercen una potente acción antiinflamatoria local, sin causar atrofia cutánea ni supresión del eje hipotálamo-hipofisario, dos efectos secundarios, de carácter local y sistémico, respectivamente, muy conocidos de los corticoides<sup>3</sup>.

Las ventas aumentaron con gran rapidez, aunque determinadas publicaciones condenaron su uso y alertaron sobre de los graves riesgos derivados de su mecanismo de acción, incluyendo patologías malignas como los linfomas.

Se plantearon numerosas críticas porque no se habían presentado estudios sobre el grupo de población al que estaba dirigido, pacientes en quienes hubieran fracasado los corticoides<sup>4,5,6</sup>.

Por lo demás, ambos tratamientos se muestran eficaces, con un perfil de efectos secundarios aparentemente tolerables; el más frecuente es la sensación de quemazón en el lugar de aplicación, presente en hasta un 50% de los pacientes.

En febrero de 2005, la Food and Drug Administration (FDA) publicó una alerta dirigida a los profesionales de la salud y los pacientes usuarios de estos productos, en la que se comunicaba que hasta diciembre de 2004 se habían recibido notificaciones de 19 casos de cáncer en pacientes, niños y adultos, tratados con tacrolimus, y de 10 relacionados con pimecrolimus<sup>7</sup>.

Aunque esta notificación tuvo una gran repercusión, queríamos saber si había incidido en la prescripción, pues la alerta sólo recordaba que había que ceñirse de modo estricto a la ficha técnica, y si acaso, utilizar pimecrolimus en las condiciones más restrictivas de tacrolimus. Deseábamos conocer cómo influyó la salida del visado de inspección que limitaba la prescripción a los especialistas, para saber de qué forma aumentan las ventas y cuánto tardan en hacerlo después de levantar la restricción.

### Objetivos

- Analizar la influencia sobre la prescripción de tacrolimus y pimecrolimus del paso de su condición de fármacos de diagnóstico hospitalario a la de fármacos con receta médica.
- Analizar la influencia de la Nota Informativa de seguridad de abril de 2005 sobre la prescripción de ambos medicamentos.
- Observar si influyen y de qué modo estos dos sucesos: el cambio de la condición del fármaco, de diagnóstico hospitalario a prescripción normal, y la alerta de seguridad.

### Material y métodos

Se realiza un estudio descriptivo retrospectivo desde noviembre de 2002, en el caso de tacrolimus, y desde los primeros datos sobre ventas de pimecrolimus en enero de 2004, hasta septiembre de 2005.

Ámbito: Galicia.

Se evalúan los dos principios activos.

La información sobre el consumo se obtiene a través de la base de datos del Servicio Galego de Saúde (SERGAS), proporcionados por la Subdirección de Farmacia y Productos Sanitarios. En forma de número de envases dispensados en farmacias con cargo al SERGAS para cada presentación; no se incluyen, por tanto, ni el consumo hospitalario, ni el consumo con recetas privadas, ni a cargo de otras entidades gestoras.

La información está agregada, población pensionista más población activa; número total de envases facturados en períodos mensuales.

Se desarrolla y valora un modelo explicativo mediante análisis de regresión lineal, simple o múltiple.

En una primera aproximación, para realizar un análisis visual se realizan gráficas que contrastan el tiempo y el número de envases de las distintas presentaciones (figuras 1 y 2).

### Análisis estadístico

Se realizan las regresiones y las gráficas con el programa Excel, de Microsoft.

Se estima un modelo de regresión múltiple que habrá de permitir averiguar las condiciones en que las variables pueden explicar las variaciones en el número de envases vendidos e intentando probar la existencia y la intensidad de la relación entre variables.

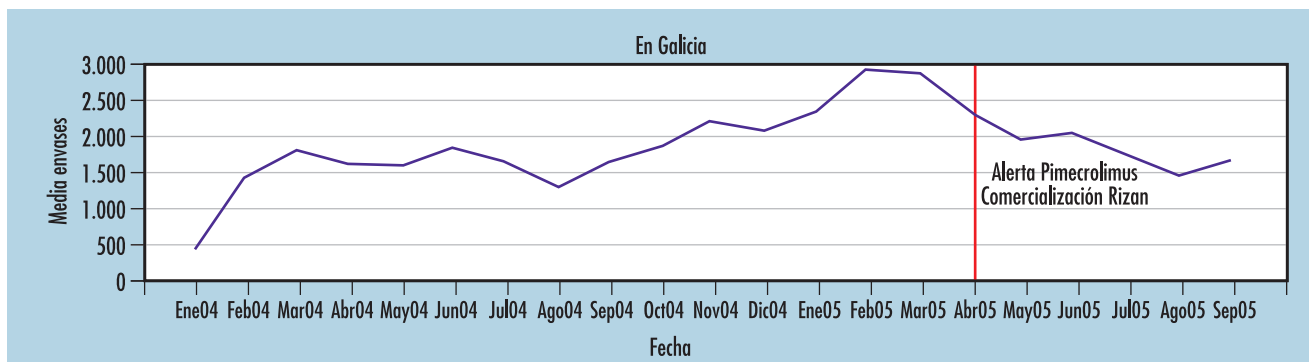


Figura 1. Evolución de la prescripción de pimecrolimus (Elidel® + Rizar®)

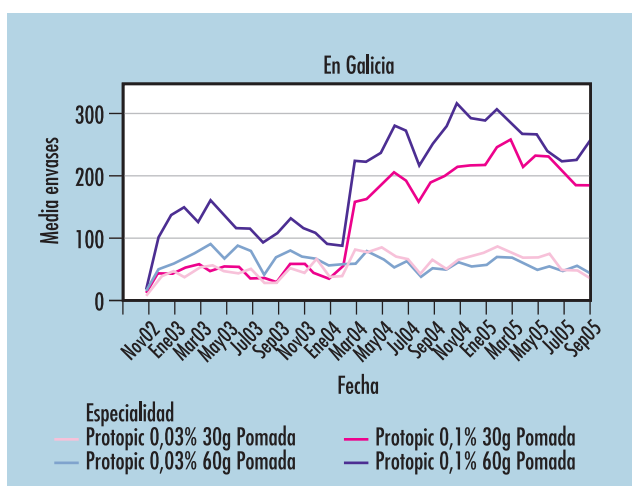


Figura 2. Evolución de la prescripción de tacrolimus

Las variables consideradas son las siguientes:

- La variable dependiente: la *ratio* del número de envases de cada mes respecto al valor de la misma variable en el primer mes (números índice); de este modo reflejamos la variable en términos relativos.
- Las variables explicativas:
  - Una variable de tendencia temporal ( $t= 0, 1, 2, 3...$ ). La variable tiempo refleja el ritmo de crecimiento mensual del índice (es decir, la variación respecto al primer mes del estudio). Dicho de otro modo, refleja la pendiente de la recta de evolución del índice a lo largo del tiempo en el caso de las regresiones lineales simples.
  - Una variable artificial, *dummy*, que toma valor 0 antes del suceso que llamaremos visado y valor 1 después del suceso. En otro modelo donde se analizará el suceso que llamaremos alerta, tomará valor 0 antes y valor 1 después (tomaremos como referencia la fecha de publicación de la FDA).
  - Otra variable donde la *dummy* anterior está multiplicada por la de tendencia temporal ( $d*t$ ) indica si ha habido algún cambio en la pendiente (ritmo de crecimiento mensual) tras la intervención.

Estas variables se incluyen con el propósito de mejorar el resultado de la estimación y la capacidad explicativa del modelo.

Si las diferencias observadas en el índice del número de envases son atribuibles a las variables explicativas

–la intervención (*dummy*)–, al tiempo o a la variable combinada  $d*t$ , diremos que éstas explican de forma significativa la variación en el índice del número de envases.

Cabe recordar que el objetivo del trabajo era ver la influencia de los sucesos que llamaremos visado y alerta, pero no hay que olvidar que pueden existir otras variables influyentes.

## Resultados

En la figura 1 se representa gráficamente el número de envases dispensados de pimecrolimus en relación con el tiempo y, en la figura 2, la evolución de la prescripción de tacrolimus (número de envases dispensados en sus cuatro presentaciones) en relación con el tiempo.

En las curvas de consumo se aprecian claramente dos puntos de inflexión: el cambio de condiciones de prescripción (febrero de 2004), que provoca un aumento en las ventas, y la publicación de la alerta de la FDA, que ocasiona una caída en las ventas, que puede verse acentuada con la disminución de las ventas propia de agosto (observada también otros años). Se advierte y se constata estadísticamente en las series de tacrolimus al 0,1%. En algunas series parece que se da una tendencia al aumento en septiembre de 2005.

Para analizar cómo va a influir la alerta más a largo plazo, sería necesario esperar más meses, y saber en qué número de envases se concreta.

1. La formulación de tacrolimus al 0,1% en pomada en sus dos presentaciones (30 y 60 g) se vende más que la de tacrolimus al 0,03%. Inicia su ascenso en ventas desde el momento de su comercialización. En la serie de tacrolimus al 0,1%, se observa un gran despunte con el cambio en las condiciones de prescripción, hecho que corroboran las regresiones simples de la serie de tacrolimus al 0,1% hechas como única variable explicativa *dummy*.

2. En cambio, la formulación de tacrolimus al 0,03% (teóricamente la única que se puede utilizar en niños, y la que debe emplearse a largo plazo en adultos) se consume menos y parece no alterarse con estos sucesos externos. El modelo propuesto resulta muy poco explicativo.

3. En la serie de tacrolimus al 0,03%, la menos concentrada, se observa un ascenso leve en las ventas,

comparado con el experimentado por la presentación más concentrada, coincidiendo con la introducción en el mercado de pimecrolimus.

4. Aumentan vertiginosamente las ventas de la única presentación de pimecrolimus crema al 1% (30 g), manejada como de potencia equivalente a la de tacrolimus pomada al 0,03%<sup>9</sup>, a la que desplaza por completo. En la figura 2 se puede observar que tacrolimus al 0,03% no aumenta sus ventas como la formulación al 0,1%.

En cuanto a la influencia de la alerta, se empieza a notar desde su publicación por parte de la FDA en febrero de 2005. La Agencia Española del Medicamento lo notifica el 4 abril de 2005, pero para entonces ya habían empezado a caer las ventas<sup>10</sup>.

Se observa una caída más pronunciada en la formulación de tacrolimus al 0,1% y en la de pimecrolimus, siendo casi inapreciable para tacrolimus al 0,03%.

## Análisis de las regresiones

Se trabaja con una significación del 5%.

El número de observaciones en la serie de pimecrolimus es bajo (21).

En el análisis del suceso alerta, la *dummy* toma valores 0 hasta febrero de 2005 y valor 1 en fechas posteriores. Sólo tenemos 8 valores posteriores a la alerta.

En el análisis de las regresiones, miraremos si cada uno de los coeficientes de regresión es significativamente distinto de cero o si podemos prescindir de alguna variable para explicar la variabilidad.

Si la regresión es explicativa en su conjunto según el valor F y qué parte de la variación de los índices de número de envases explica según el valor R cuadrado.

### Serie pimecrolimus

La comercialización de pimecrolimus coincide justo con la salida de DH de tacrolimus, con lo que el suceso visado en pimecrolimus no se puede analizar. Sólo es posible analizar la influencia del suceso alerta sobre la prescripción.

La regresión es, en su conjunto, explicativa, y los coeficientes de cada variable son también significativos. Las variables que contribuyen a explicar la variación en el número índice de envases son la *dummy* y el tiempo (tabla 1).

Tabla 1. Regresión múltiple, pimecrolimus. Análisis de la alerta

ESTADÍSTICAS DE LA REGRESIÓN						
Coefficiente de correlación múltiple					0,833	
Coefficiente de determinación R <sup>2</sup>					0,694	
R <sup>2</sup> ajustado					0,64	
Error típico					0,732	
Observaciones					21	

ANÁLISIS DE VARIANCIA					
	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F	Valor crítico de F
Regresión	3	20,637	6,878997337	12,838	0,0001
Residuos	17	9,10931	0,535841578		
Total	20	29,7463			

	Coefficientes	Error típico	Estadístico t	Probabilidad	Inferior 95%	Superior 95%
Intercepción	2,222	0,41323	5,378156944	5E-05	1,3506	3,09428811
Variable <i>dummy</i> alerta	10,6	2,53924	4,174520928	0,0006	5,2428	15,9574686
Variable t	0,244	0,04853	5,020199168	0,0001	0,1412	0,34603333
Variable d*t	-0,702	0,1466	-4,79102884	0,0002	-1,012	0,39307489

## Serie tacrolimus al 0,03%

En la serie de menor concentración, tacrolimus al 0,03%, el modelo propuesto no logra explicar los sucesos visado y alerta.

### Regresión múltiple. Análisis de visado

#### 1. Tacrolimus al 0,03% 30 g

La regresión es, en conjunto, explicativa y las variables que contribuyen significativamente son la *dummy* y la variable combinada d\*t. Sin embargo, sólo alcanza a explicar un 50% de la variabilidad.

#### 2. Tacrolimus al 0,03% 60 g

Los coeficientes de las variables no llegan a ser significativamente distintos de 0. La regresión no es explicativa.

### Regresión múltiple. Análisis de la alerta

#### 3. Tacrolimus 0,03% 30 g

La regresión es, en conjunto, explicativa, y los coeficientes son todos significativos. Todas las variables contribuyen a explicar la variación en el índice de número de envases. Sin embargo, sólo se logra explicar un 49% de la variabilidad.

#### 4. Tacrolimus al 0,03% 60 g

Se explica significativamente por la variable tiempo. Pero la bondad de ajuste no es buena, tiene muy poco poder explicativo.

Se realiza una regresión lineal simple de índices frente a tiempo, pero no mejora la bondad del ajuste.

## Serie tacrolimus al 0,1%

En toda esta serie, se corrobora que existe un antes y un después del suceso visado.

### Regresión múltiple. Análisis del visado

#### 5. Tacrolimus al 0,1% 30 g (tabla 2)

Análisis de la influencia del visado.

La regresión es explicativa y la única variable que resulta significativa es la *dummy*.

#### 6. Tacrolimus al 0,1% 60 g (tabla 3)

Podemos prescindir de las variables t y combinada t\*d. Se explica sólo por la *dummy*.

#### 7. Recta regresión simple, tacrolimus al 0,1% 60 g (tabla 4)

Se realiza regresión lineal con única variable *dummy* frente a números índices.

### Regresión múltiple. Análisis de la alerta

#### 8. Tacrolimus al 0,1% 30 g (tabla 5)

La regresión es explicativa en su conjunto, y cada uno de los coeficientes es significativamente distinto de 0, excepto la ordenada en el origen.

#### 9. Tacrolimus al 0,1% 60 g

La regresión es explicativa en su conjunto; la única variable que es significativamente distinta de 0 es la variable tiempo.

#### 10. Regresión simple: tacrolimus al 0,1% 60 g (tabla 6)

Se realiza regresión simple tomando en cuenta sólo la variable tiempo.

Tabla 2. Regresión múltiple, tacrolimus al 0,1% 30 g. Análisis del visado

ESTADÍSTICAS DE LA REGRESIÓN						
Coefficiente de correlación múltiple	0,97297911					
Coefficiente de determinación R <sup>2</sup>	0,94668835					
R <sup>2</sup> ajustado	0,94152916					
Error típico	1,11927276					
Observaciones	35					
ANÁLISIS DE VARIANCIA						
	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F	Valor crítico de F	
Regresión	3	689,634	229,88	183,495	8,2E-20	
Residuos	31	38,8359	1,2528			
Total	34	728,47				
	Coefficientes	Error típico	Estadístico t	Probabilidad	Inferior 95%	Superior 95%
Intercepción	2,34166667	0,58695	3,9895	0,00038	1,14457	3,53876
Variable <i>dummy</i>	5,41798246	1,37702	3,9346	0,00044	2,60953	8,22644
Variable t	0,02434641	0,0607	0,4011	0,69111	-0,0995	0,14815
Variable d*t	0,11512728	0,0767	1,5011	0,14346	-0,0413	0,27155

**Tabla 3. Regresión múltiple, tacrolimus al 0,1% 60 g. Análisis del visado**

**ESTADÍSTICAS DE LA REGRESIÓN**

Coefficiente de correlación múltiple	0,941441291
Coefficiente de determinación R <sup>2</sup>	0,886311705
R <sup>2</sup> ajustado	0,874942875
Error típico	0,2661919
Observaciones	34

**ANÁLISIS DE VARIANCIA**

	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F	Valor crítico de F
Regresión	3	16,572	5,524	78	3E-14
Residuos	30	2,1257	0,071		
Total	33	18,698			

	Coefficientes	Error típico	Estadístico t	Probabilidad	Inferior 95%	Superior 95%
Intercepción	1,405135387	0,1446	9,715	0	1,1097	1,70052
Variable <i>dummy</i> visado	1,04145904	0,3199	3,255	0	0,3881	1,69481
Variable tiempo	-0,029236695	0,0159	-1,838	0,1	-0,0617	0,00325
Variable d*t	0,034035456	0,0194	1,752	0,1	-0,0056	0,07371

**Tabla 4. Tacrolimus al 01% 60 g. Regresión simple respecto a la *dummy*. Análisis del visado**

**ESTADÍSTICAS DE LA REGRESIÓN**

Coefficiente de correlación múltiple	0,934242702	= coeficiente de correlación lineal de Pearson
Coefficiente de determinación R <sup>2</sup>	0,872809425	
R <sup>2</sup> ajustado	0,86883472	
Error típico	0,272615197	
Observaciones	34	

**ANÁLISIS DE VARIANCIA**

	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F	Valor crítico de F
Regresión	1	16,31979	16,32	220	7E-16
Residuos	32	2,378209	0,0743		
Total	33	18,698			

	Coefficientes	Error típico	Estadístico t	Probabilidad	Inferior 95%	Superior 95%
Intercepción	1,17124183	0,070389	16,64	0	1,0279	1,3146
Variable <i>dummy</i> visado	1,395321637	0,09416	14,819	0	1,2035	1,5871

Tabla 5. Regresión múltiple, tacrolimus al 0,1% 30 g. Análisis de la alerta

ESTADÍSTICAS DE LA REGRESIÓN					
Coefficiente de correlación múltiple	0,92100508				
Coefficiente de determinación R <sup>2</sup>	0,84825036				
R <sup>2</sup> ajustado	0,83356491				
Error típico	1,8883771				
Observaciones	35				

ANÁLISIS DE VARIANCIA					
	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F	Valor crítico de F
Regresión	3	617,924655	205,97	57,7613	9E-13
Residuos	31	110,54501	3,566		
Total	34	728,469665			

	Coefficientes	Error típico	Estadístico t	Probabilidad	Inferior 95%	Superior 95%
Intercepción	-0,70987654	0,73329758	-0,9681	0,34051	-2,205	0,78569
Variable <i>dummy</i> alerta	32,1146384	11,4655874	2,801	0,0087	8,7304	55,4989
Variable t	0,47356018	0,04417936	10,719	5,9E-12	0,3835	0,56366
Variable d*t	-1,07673478	0,35959396	A	0,00537	-1,81	-0,34334

## Discusión

Es bien conocido que el visado es una medida eficaz a la hora de reducir la utilización de un fármaco, aunque sólo establezca las restricciones impuestas por la ficha técnica.

- Mediante las regresiones se confirma que, al levantar la restricción de prescripción exclusiva por parte de especialistas de hospital, en algunas series (tacrolimus al 0,1%) el número de envases utilizados se dispara, duplicándose o triplicándose. Una posible explicación puede ser que, por un lado, ello aumenta el ámbito de prescriptores, y por otro, facilita que el fármaco pueda ser prescrito para otras patologías distintas al eccema atópico, no incluidas en las indicaciones legalmente autorizadas.
- Sorprende el crecimiento del consumo de pimecrolimus, porque de los dos principios es el menos respaldado por pruebas científicas<sup>11</sup>.
- Pimecrolimus crece en ventas desde el momento de su comercialización y parece acaparar el mercado de la formulación menos potente de tacrolimus, que recordemos que es la única que puede usarse en niños. Obsérvese en las gráficas que las formulaciones de

tacrolimus al 0,03%, las menos concentradas, no muestran un aumento del número de envases dispensados. Son las series que no logra explicar el modelo de regresión propuesto. Queda por aclarar si es pimecrolimus el fármaco que está siendo empleado en niños, desplazando a la formulación de tacrolimus al 0,03% usada antes de la comercialización del otro fármaco. Sería interesante realizar un análisis posterior desglosando los datos por franjas de edad.

- Dada la escasa evidencia sobre grandes beneficios en cuanto a eficacia y dados los gravísimos efectos secundarios con los que han sido relacionados estos fármacos, teóricamente desde el momento mismo de su comercialización y más tarde mediante la farmacovigilancia, nos resulta difícil contemplar el ascenso vertiginoso de las ventas. Parece que los beneficios inmediatos que ofrecen hacen olvidar los riesgos, desplazando a los tratamientos de primera línea, que son los corticosteroides tópicos.
- Coincidiendo con la aparición de la alerta, disminuye la prescripción de estos fármacos, no sabemos si a costa de los tratamientos de los eccemas menos graves, de los tratamientos fuera de indicación legal, si por el desplazamiento por miedo a las antiguas tera-

Tabla 6. Tacrolimus al 0,1% 60 g. Regresión múltiple. Análisis de la alerta

## ESTADÍSTICAS DE LA REGRESIÓN

Coefficiente de correlación múltiple	0,84469292
Coefficiente de determinación R <sup>2</sup>	0,71350613
R <sup>2</sup> ajustado	0,68485675
Error típico	0,42256607
Observaciones	34

## ANÁLISIS DE VARIANCI

	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F	Valor crítico de F
Regresión	3	13,341	4,447	24,9	3E-08
Residuos	30	5,3569	0,179		
Total	33	18,698			

	Coefficientes	Error típico	Estadístico t	Probabilidad	Inferior 95%	Superior 95%
Intercepción	0,68214066	0,1673	4,078	0	0,3405	1,0238
Variable <i>dummy</i> alerta	4,16589855	2,4864	1,675	0,1	-0,9119	9,2437
Variable t	0,08080155	0,0104	7,739	0	0,0595	0,1021
Variable d*t	-0,15713208	0,0805	-1,95	0,06	-0,3216	0,0073

pias... O si es que, en definitiva, se muestran más conservadores a la hora de decidir.

De todos modos, aún falta perspectiva temporal para saber cómo influirá a largo plazo la alerta sanitaria, o las opiniones de expertos y de comités que se publicarán.

Ello podría ser motivo de un estudio posterior.

Cabe destacar que el punto de inflexión en la disminución de la prescripción se produce con la notificación de la FDA, antes de que el MSC<sup>10</sup> o la Dirección de Farmacia y Productos Sanitarios de la Xunta de Galicia se hicieran eco de ello, mes y medio después, circulando una información que quizá sea la única que reciban muchos profesionales<sup>13</sup>. Ello parece demostrar la preocupación existente sobre la seguridad de los medicamentos, pese a que la percepción general era que ambos fármacos ofrecían un muy buen perfil de seguridad.

## Nota

Este artículo es el resumen del trabajo final presentado para el máster «Economía de la salud y del medicamen-

to» (curso 2004-2006), expedido en febrero de 2006 en la Universidad Pompeu Fabra de Barcelona. ■

## Bibliografía

1. Ficha técnica de tacrolimus (Protopic®). Fujisawa, 2006 (disponible en: <http://www.msc.es/profesional/farmacia/informaMedicamentos>).
2. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo. Resolución de modificación de las condiciones en que se encuentra incluida en la prestación farmacéutica de la Seguridad Social la especialidad farmacéutica Protopic®. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2004.
3. Ficha técnica de pimecrolimus (Elidel®). Novartis Farmacéutica, 2006 (disponible en: <http://www.msc.es/profesional/farmacia>).
4. Prescrire Rédaction. Tacrolimus dermique (Protopic®), trop d'inconnues pour utiliser cet immunodépresseur par voie cutanée. Rev Prescrire. 2003; 245(23): 805-809.
5. Tacrolimus tópico. Nuevos medicamentos comercializados en España. Panorama Actual Med. 2002; 258: 940-944.
6. Redacción CADIME. Papel del tacrolimus en la dermatitis atópica. Bol Ter Andal. 2003; 3(19): 9-11.
7. US FDA. Alert for healthcare professionals. Tacrolimus (marketed as Protopic). US Food and Drug Administration, 2005 (fecha de creación: 14 de febrero de 2005; disponible en: <http://www.fda.gov>). US Food and Drug Administration. Public Health

Advisory: Elidel cream and Protopic ointment. 10 de marzo de 2005.

8. US FDA. Public Health Advisory: Elidel cream and Protopic ointment. US Food And Drug Administration, 2005 (fecha de creación: 10 de marzo de 2005; disponible en: <http://www.fda.gov>).

9. Pimecrolimus Elidel®. Panorama actual del Med. 2003 (266): 681-685.

10. Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios. Elidel® (pimecrolimus) y Protopic® (tacrolimus) y riesgo de tumores. Ref. 2005/07, 4 de abril de 2005 (disponible en <http://www.msc>).

11. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, Stein K, Williams HC. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2005; 5(330): 516-522.

12. De Abajo FJ, Madurga M, Montero D, Martín-Serrano G. La farmacovigilancia en una agencia de regulación de medicamentos: fines y estrategias. Rev Pediatr Aten Primaria. 2003; 5: 683-706.

13. Dirección Xeral de Farmacia e Productos Sanitarios. Comunicación sobre riscos de medicamentos: Elidel® e Protopic®. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde, 2005.

---

Correspondencia:  
M. Fernández Silva  
Peñamaría Dellano, 24, 5º C  
15010 A Coruña  
[marlen@mundo-r.com](mailto:marlen@mundo-r.com)