

Asimismo, estamos de acuerdo en que el celecoxib y rofecoxib presentan un perfil de efectos adversos diferente dado que sus estructuras moleculares y metabolitos son distintos. En un estudio aleatorizado de 6 semanas de duración en que los pacientes recibieron 200 mg de celecoxib y 25 mg de rofecoxib en una toma única diaria, el cambio de la presión arterial sistólica media a las 6 semanas respecto a la basal fue de 2,6 mmHg para rofecoxib y de -0,5 mmHg para celecoxib. La prevalencia de edema periférico casi se duplicó en el grupo rofecoxib con respecto al grupo de celecoxib (9,5 frente al 4,9%; $p = 0,014$)¹⁰. En resumen, la evidencia clínica disponible acerca del celecoxib desde su desarrollo hasta su comercialización pone de manifiesto un mejor perfil de seguridad gastrointestinal respecto a los AINE convencionales y similar a la de los AINE convencionales en cuanto al perfil de efectos adversos cardiovasculares.

Anna Belén Romero y Pere Olivella

Departamento de Medicina. Pharmacia Spain, S.A.
San Cugat del Vallès. Barcelona. España.

1. Pedrós C, Laporte JR, Cereza G. Primeras notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas a los nuevos antiinflamatorios selectivos sobre la ciclooxigenasa-2. *Med Clin (Barc)* 2002;118:415-7.
2. Ministerio de Sanidad y Consumo. Uso racional de Coxib. Circular del 28 de septiembre de 2000.
3. Lanas A, Piqué JM, Ponce J. Estrategia clínica para el paciente que precisa antiinflamatorios no esteroideos: posición de los inhibidores de la COX2. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24:22-36.
4. Goldstein JL, Silverstein FE, Agrawal NM, et al. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1681-90.
5. Silverstein FE, Faich G, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Eisen G, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS Study: a randomised controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-55.
6. Singh G, Goldstein J, Bensen W, Agrawal G. Success-1 in osteoarthritis trial: celecoxib significantly reduces risk of serious upper GI complications compared to NSAIDs while providing similar efficacy in 13274 randomized patients. *Ann Rheum Dis*;60(Suppl 1):58.
7. Estudio EPISER. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. Sociedad Española de Reumatología, 2001.
8. Lanas A. Impacto económico de los efectos secundarios gastrointestinales asociados a antiinflamatorios no esteroideos en el Servicio Nacional de Salud. *Med Clin (Barc)* 200;114(Suppl 3):46-53.
9. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-9.
10. Whelton A, Fort JG, Bello A, Puma JA, Normandin D, Verburg KM. Cyclooxygenase-2 specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther* 2001;8:85-95.



Sr. Editor: Tras revisar con detenimiento el artículo publicado recientemente en el que se describen las primeras notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas a los nuevos antiinflamatorios selectivos de COX-2 (coxib)¹, quisiera resaltar y comentar algunos puntos del mismo. El programa de notificación

espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos tiene el objetivo principal de generar señales indicadoras de nuevas reacciones adversas, es decir reacciones no descritas, inesperadas o graves. También, tras la acumulación de casos de reacciones adversas en el ámbito nacional o internacional puede permitir generar perfiles de reacciones adversas de los medicamentos y su comparación². Sin embargo, este programa de farmacovigilancia tiene ciertas limitaciones que deben tenerse en cuenta a la hora de sacar conclusiones. La principal es que la tasa de notificación puede verse afectada por múltiples factores, como la alarma social (retirada de un medicamento), publicaciones científicas, y otras, pudiéndose producir una infra o sobrenotificación de casos. Asimismo, la tendencia a la notificación de cuadros clínicos sospechosos de reacción adversa puede verse afectada por distintos factores, como el conocimiento que se tenga sobre el medicamento y/o sobre el cuadro clínico o de la gravedad del mismo. Todo ello provoca sesgos de notificación, además de existir un conocido efecto de «bola de nieve»^{3,4}, que puede inducir a que se notifique un mayor número de casos. Estas limitaciones derivan en la imposibilidad de calcular una incidencia real de reacciones adversas o establecer un cálculo de riesgos, como ya señalan los autores del estudio. Otro sesgo del estudio se produce al comparar los coxib, con indicaciones terapéuticas similares y comercializados en 2000, con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) de indicaciones diferentes y comercializados en periodos tan dispares. Ello sin contar con que la diferencia en el tiempo introduce factores de sesgo difícilmente aceptables. Esta comparación, sin ajustar por factores como la edad, el sexo, la indicación, entre otros, hace dudar de parte de las conclusiones de los autores.

Sin embargo, aceptando las grandes limitaciones del estudio, los datos aportados por Pedrós et al se pueden considerar de gran interés, ya que, a pesar de la gran expectación que han producido los coxib, las reacciones adversas notificadas son las ya conocidas y, por tanto, esperadas, confirmando su buen perfil de seguridad. Otro dato muy importante desde el punto de vista de la salud pública es que, aunque los coxib se han utilizado en una población anciana con factores de riesgo importantes, y particularmente expuesta a las reacciones adversas de los medicamentos, destaca que la mayoría de las notificadas sean leves (88,04% para rofecoxib) [81/92] y el 92,6% para celecoxib [38/41], y que no se hubiera producido ningún caso mortal. Como comparación, en una publicación en la que se comparaba las reacciones adversas de la aspirina frente al paracetamol, sólo el 21,4% de las reacciones adversas de la primera fueron leves, frente al 57,3% de las producidas por paracetamol⁵. Hubiera sido de gran interés que los autores presentaran datos de la gravedad de las reacciones adversas de los AINE convencionales. Además, las reacciones adversas notificadas son coherentes con las ya descritas en los diferentes ensayos clínicos realizados con este nuevo grupo de medicamentos y con las fichas técnicas de ambos fármacos. En resumen, y a pesar de las limitaciones del estudio, a partir de los datos presentados en la tabla 2 por los autores se podría concluir que se confirma el buen perfil de seguridad de los coxib, ya identificado en las fases de su de-

sarrollo clínico. Aunque se debería señalar que la notificación de casos aislados (tarjeta amarilla) debería utilizarse para generar hipótesis, no para intentar confirmar las generadas durante la investigación clínica⁶.

Jesús Honorato

Servicio de Farmacología Clínica.
Clínica Universitaria de Navarra. España.

1. Pedrós C, Cereza G, Laporte JR. Primeras notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas a los nuevos antiinflamatorios selectivos sobre la ciclooxigenasa-2. *Med Clin (Barc)* 2002;118:415-7.
2. Capellà D, Laporte JR. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. En: Laporte JR, Tognonin G, editores. Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona: Masson-Salvat, 1993; p. 147-70.
3. Sánchez A, García Ortiz A, Carvajal A. Notificación voluntaria de reacciones adversas a los medicamentos. En: Carvajal A, editor. Farmacoepidemiología. Valladolid: Secretariado de Publicaciones, Universidad, DL, 1993; p. 61-73.
4. Álvarez-Requejo A, Carvajal A, Bégaud B, Moride Y, Vega T, Martín Arias LH. Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:483-8.
5. Carvajal A, Prieto JR, Álvarez-Requejo A, Martín-Arias LH. Aspirin or acetaminophen? A comparison from data collected by the Spanish drug monitoring system. *J Clin Epidemiol* 1996;49:255-61.
6. Laporte JR. La evaluación de los medicamentos. En: Laporte JR, editor. Principios básicos de investigación clínica. Madrid: Ergon, S.A., 1993; p. 3-16.



Sr. Editor: Hemos leído con atención los comentarios de Gómez-Reino¹, Romero y Olivella y Honorato a nuestro artículo² sobre las primeras notificaciones de sospechas de efectos adversos de los nuevos antiinflamatorios selectivos sobre la COX-2 (coxib). Gómez-Reino concluye que debería mantenerse una actitud prudente en lo que se refiere a la publicación de datos sobre el perfil de seguridad de los coxib¹. Entendemos que esta llamada a la prudencia se debe a que considera que nuestro artículo es o podría ser imprudente, y a la vez constatamos que no manifiesta inquietud en relación con las imprudencias (y en ocasiones abusos e incluso fraudes; véase más adelante) que se cometen cuando se publican resultados sobre eficacia o sobre la pretendida seguridad de estos y otros fármacos. Romero y Olivella citan resultados de ensayos clínicos y concluyen que el celecoxib tiene un perfil de seguridad gastrointestinal mejor y un perfil de seguridad cardiovascular similar a la de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) convencionales. Honorato concluye que nuestro trabajo confirma el buen perfil de seguridad de los coxib, ya identificado en las fases de su desarrollo clínico.

No es frecuente que un trabajo original publicado en MEDICINA CLÍNICA dé lugar a tanta correspondencia. Nos sorprende en particular que, a pesar de ello, ninguno de los autores citados presente alguna objeción realmente sustancial que invalide nuestros resultados. En nuestro trabajo dijimos que la notificación voluntaria no permite cuantificar riesgos, pero que nuestros resultados confirman que los AINE selectivos sobre la COX-2 no están desprovistos de toxicidad digestiva, que pueden dar lugar a efectos adver-