

CARTAS AL EDITOR



Primeras notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas a los nuevos antiinflamatorios selectivos sobre la ciclooxigenasa-2

Sr. Editor: He leído con interés el artículo publicado recientemente por Pedrós et al¹ en su Revista en relación con las primeras notificaciones espontáneas de sospecha de reacciones adversas a los nuevos antiinflamatorios selectivos de la COX-2, y me gustaría hacer varias puntualizaciones.

En el año 1997, en los EE.UU. fallecieron 16.500 pacientes por efectos graves gastrointestinales atribuidos a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) clásicos². En 1998, en España se estimó que el número de fallecimientos por esta misma razón era de 2.000, y el de hemorragias digestivas de 25.000³. Los inhibidores selectivos de COX-2 (coxibs) han demostrado que su capacidad para lesionar la mucosa digestiva es significativamente menor que la de los AINE clásicos⁴⁻⁶. Pedrós et al¹ cuestionan esta última evidencia basándose en una observación cuya interpretación es, al menos, dudosa. En su trabajo, los AINE clásicos más prescritos, como son el diclofenaco, naproxeno e ibuprofeno, han sido excluidos porque se comercializaron cuando aún no estaba en funcionamiento la tarjeta amarilla. Por otra parte, desde el momento de su aprobación por las autoridades sanitarias, el uso de los coxibs se ha reservado a aquellos pacientes con artrosis o artritis reumatoide con riesgo elevado de presentar complicaciones digestivas, en concreto aquellos con edad avanzada, historia de úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal, o tratamiento concomitante con anticoagulantes o glucocorticoides orales. En esta población es evidente que pueden aparecer efectos adversos gastrointestinales independientes del tipo de intervención que se realice. De hecho en la tabla 1 de Pedrós et al¹ se incluye a un paciente de 81 años con epistaxis que estaba tomando acenocumarol (INR 7,5) y al que es muy difícil que se le hubiera prescrito un AINE clásico. Finalmente, los números absolutos que exponen y analizan dichos autores carecen de significado si no se conoce el número de pacientes que recibieron la medicación o el número de prescripciones de cada medicamento. Este inconveniente se debe sumar al hecho de que los datos utilizados¹ derivan de informaciones pasivas de efectos adversos de medicamentos. En este escenario es arriesgado diferenciar un efecto causal de una simple coincidencia. Un ejemplo claro es, en la tabla 2, una significativa mayor toxicidad hepática en los AINE, que por mi parte (y la de los autores) no merece ningún comentario.

En la actualidad existe un debate sobre la seguridad cardiovascular de los coxibs, en parte por los resultados de dos estudios de seguridad «gastrointestinal» que tienen un seguimiento corto y un poder estadístico muy limitado para detectar diferencias significativas reales entre los coxibs y los AINE clásicos⁴⁻⁹. Los datos aportados en el trabajo al que hago referencia¹ no pueden tomarse como una evidencia en ningún sentido. Aparte de las críticas al análisis reflejadas en el párrafo anterior, los autores incluyen en el epígrafe de aconte-

cimientos cardiovasculares el edema periférico, sin especificar qué criterios o nomenclaturas emplearon para proceder de esa forma. En su artículo sólo aparece un infarto agudo de miocardio en un paciente de 84 años con hipertensión y dislipemia, lo que hace suponer que las otras reacciones adversas eran de menor importancia. Aunque no se relata, seguramente en el grupo de AINE no se registró ninguna notificación espontánea de infarto agudo de miocardio debido, quizás, a la inexistencia del presente debate en el tiempo analizado. La atribución de los efectos cardiovasculares de los coxibs a la inhibición de los prostanoïdes que protegen la integridad vascular es una visión parcial de los hechos. La homeostasis vascular depende también de varios factores solubles, como el óxido nítrico, no relacionados con los prostanoïdes⁷. Además, en la placa aterosclerótica se expresa COX-2 con un papel, quizás importante, en su rotura⁸. En la discusión, Pedrós et al¹ no dejan claro si los efectos adversos de los coxibs (o cuáles de ellos) son, o podrían ser, específicos de clase o molécula. Por ejemplo, recientemente Whelton et al¹⁰ han demostrado en un estudio comparativo que, a diferencia del rofecoxib (como refieren Pedrós et al), el elecoxib no produce aumentos significativos en la presión arterial. Es posible, por tanto, que existan diferencias relacionadas más con la molécula que con la clase. Todos estos comentarios no tratan de minimizar ni discutir el perfil de seguridad de los coxibs. Los efectos cardiovasculares y renales de estos medicamentos y sus interacciones con otros, como con dosis bajas de aspirina, necesitan estudiarse con más detalle^{6,7}. Hasta que esa información esté disponible, debería mantenerse una actitud prudente en lo que se refiere a la publicación de datos sobre este tema.

Juan J. Gómez-Reino Carnota

Servicio de Reumatología. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. A Coruña. 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. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID-induced GI complications. *J Rheumatol* 1999;26(Suppl 26):18-24.
3. Lanas A. Impacto económico de los efectos secundarios gastrointestinales asociados a antiinflamatorios no esteroideos en el Servicio Nacional de Salud. *Med Clin (Barc)* 2000;114(Suppl 3):46-53.
4. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-55.
5. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
6. Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345:433-42.
7. Patrono C, Collier B, Dalen JE, Fitzgerald GA, Fuster V, Gent M, et al. Platelet-active drugs. The relationship among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001;119:39S-63S.
8. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-9.
9. Konstam MA, Weir MR, Reisin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr E, et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001;104:2280-8.
10. Whelton A, Fort JG, Bello A, Puma JA, Norman 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: Hemos revisado con gran interés el artículo publicado recientemente en relación con las primeras notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas a los nuevos antiinflamatorios selectivos de la COX-2¹. En él, los autores realizan una serie de consideraciones que nos gustaría comentar basándonos en los datos de seguridad obtenidos en los ensayos clínicos prerregistro, ensayos clínicos postautorización y análisis de acontecimientos que han sido publicados recientemente.

En primer lugar, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) clásicos y más prescritos, como el diclofenaco, naproxeno e ibuprofeno, quedan excluidos de este análisis, dado que se comercializaron cuando aún no estaba en funcionamiento la tarjeta amarilla. Por otra parte, desde el momento de su comercialización el uso de los coxibs viene reservándose a la población con mayor riesgo de presentar complicaciones digestivas y cardiovasculares: edad avanzada, historia de úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal y tratamiento concomitante con anticoagulantes o glucocorticoides². Este hecho supone un sesgo importante cuando se comparan los efectos adversos entre los coxibs y los AINE que han sido utilizados en este análisis.

Si bien coincidimos con los autores en que los inhibidores de la COX-2 no están desprovistos de toxicidad digestiva, la evidencia acumulada señala que los coxibs son fármacos más seguros para el tubo digestivo que los AINE clásicos³⁻⁵.

La incidencia de úlceras gastroduodenales diagnosticadas por endoscopia en pacientes que toman coxibs es similar a placebo tras tres meses de tratamiento y hasta un 52% inferior a los AINE clásicos tras 6 meses de tratamiento^{4,5}. Estos resultados indican un gran impacto en términos de salud pública, ya que en España más de 6.000.000 de personas consumen anualmente AINE durante al menos un mes y producen más de 25.000 hemorragias y 2.000 muertes anuales⁶.

En cuanto a la afirmación de que estos fármacos pueden dar lugar a acontecimientos cardiovasculares adversos, la evidencia actual indica que el celecoxib presenta un perfil de seguridad cardiovascular comparable al resto de los AINE convencionales⁵ y superior al del rofecoxib¹⁰. En un estudio aleatorizado que comparaba celecoxib a dosis de 200 mg con rofecoxib (25 mg), el cambio de la presión arterial sistólica media a las seis semanas respecto la basal fue de 2,6 y -0,5 mmHg, respectivamente, y la incidencia de edema periférico casi se duplicó en el grupo del rofecoxib (9,5 frente al 4,9%; p = 0,014).

El artículo de Mukherjee et al⁹ que los autores mencionan en su discusión no es un metaanálisis ni presenta nuevos datos clínicos, como muy bien se ha descrito en un editorial de esta Revista que exponía las limitaciones metodológicas del mismo que impiden extraer conclusiones válidas.

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. Farmacia Spain, S.A.
Sant 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. Prevelencia 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)* 2001;140(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, Norman 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.

 Localizador web
Artículo 48.862

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 períodos 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, confirmándose 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 desarrollo clínico.

El desarrollo 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.

 Localizador web
Artículo 49.450

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 cometan 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-