

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%;  $p = 0,014$ )<sup>10</sup>. 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.  
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. 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)<sup>1</sup>, 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 comparación<sup>2</sup>. 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»<sup>3,4</sup>, 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 paracetamol<sup>5</sup>. 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 clínica<sup>6</sup>.

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-Reino<sup>1</sup>, Romero y Olivella y Honorato a nuestro artículo<sup>2</sup> 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 coxib<sup>1</sup>. 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-

sos cardiovasculares y que el perfil de efectos indeseados del celecoxib puede no coincidir con el del rofecoxib<sup>1</sup>. Vista la falta de objeciones reales y la ausencia de novedades sustanciales sobre esta cuestión en el momento de redactar esta respuesta, creemos que podemos ratificarlos en estas conclusiones.

Gómez-Reino y Romero y Olivella apuntan que los coxib se están prescribiendo a pacientes de riesgo más elevado que los AINE clásicos. Independientemente del efecto que las recientes medidas restrictivas puestas en marcha en varias comunidades autónomas puedan tener a partir de ahora sobre la prescripción de estos fármacos, los resultados de un estudio realizado en España<sup>2</sup> y la información contenida en las notificaciones por tarjeta amarilla no indican que los coxib se estén prescribiendo preferentemente a pacientes de riesgo elevado.

Para sustentar sus puntos de vista favorables a la mayor seguridad del celecoxib en comparación con AINE clásicos (ibuprofeno y diclofenaco), Gómez-Reino y Romero y Olivella citan los resultados publicados del ensayo clínico CLASS<sup>3</sup>. Honorato afirma que «el buen perfil de seguridad de los coxibs ya (había sido) identificado en (el curso de) su desarrollo clínico». Por otra parte, los ensayos clínicos constituyen un paso imprescindible en la evaluación de los medicamentos. Sin embargo, están diseñados para evaluar fármacos, no pacientes, y las poblaciones incluidas son escasamente representativas de las de la práctica habitual. De ahí el interés de la evaluación de los fármacos después de su introducción en terapéutica.

Por otra parte, conviene puntualizar que la publicación en la que se describió el ensayo CLASS<sup>3</sup> presenta defectos metodológicos de tal especie y magnitud que la convierten en mero fraude, por lo menos por tres motivos. En primer lugar, el ensayo fue diseñado para evaluar la variable de interés al cabo de 12 meses, pero los autores publicaron resultados a los 6 meses, a sabiendas de que éstos eran favorables al celecoxib en ese plazo, pero no a los 12 meses; además, estos hechos clave fueron ocultados al director de la revista en la que se publicó el ensayo<sup>4</sup>. En segundo lugar, como se puede apreciar en el propio resumen del ensayo<sup>3</sup>, la variable principal del protocolo inicial fue manipulada, de modo que a la variable original (que era una compuesta de hemorragia gastrointestinal, perforación y obstrucción pilórica) se le añadieron síntomas de enfermedad ulcerosa, con el fin de que la diferencia observada fuera estadísticamente significativa<sup>3,5</sup>. En tercer lugar, en la página web de la Food and Drug Administration (FDA) se puede comprobar también que el análisis estadístico no fue el previsto en el protocolo original por los motivos citados, y porque se mezclaron datos de lo que en realidad eran dos ensayos clínicos<sup>5,6</sup> (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b104stats.doc>), que las conclusiones no son adecuadas (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/slides/3677s103goldkind/jr-6>) y que en la semana 65 el celecoxib se asociaba a un número de complicaciones, parecido al que ocurría con diclofenaco e ibuprofeno (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b103med.pdf>). La FDA observó que «en relación con la seguridad gastrointestinal, y también en relación con la seguridad global, no parece que haya ninguna ventaja concreta del celecoxib...»<sup>4</sup> y, a pesar de ello, la publicación del CLASS llegó a una conclusión opuesta. Los laboratorios comercializadores del celecoxib

han distribuido 30.000 separatas del artículo con resultados manipulados. Un reciente editorial<sup>4</sup> se ha hecho eco de estas irregularidades y ha denunciado la desinformación que estos fraudes crean, dada la desproporción entre los medios de las compañías farmacéuticas y los de fuentes independientes para difundir sus mensajes.

Al igual que es necesaria la distribución de información independiente sobre medicamentos y terapéutica que contrarreste los fuertes medios invertidos por el sector fabricante de tecnologías médicas, es imprescindible desarrollar investigación independiente de la industrial, que conviva con ésta, pero que tenga como objetivo prioritario la evaluación de la práctica real en el sistema de salud desde la óptica de la salud de los pacientes, que contrarreste y a la vez se complemente con la investigación promovida por el sector industrial, más tendiente a evaluar la salud de sus productos. Aunque con métodos menos sofisticados, esta investigación, dirigida a aspectos relevantes pero de interés comercial secundario, a pesar de contar a menudo con recursos limitados puede producir información y conocimiento (es decir, reflexión y digestión de la información), sobre todo si está basada en la colaboración de profesionales sanitarios que de hecho se constituyen en red (como ocurre con el sistema de la tarjeta amarilla). Si es relevante, la única condición para su validez es la prudencia en la interpretación de sus resultados, que es lo que creemos que aplicamos cuando describimos la serie de pacientes con reacciones adversas a coxib notificados a nuestro centro.

Consuelo Pedrós, Gloria Cereza  
y Joan Ramon Laporte

Fundación Institut Català de Farmacologia. Barcelona.

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. Rocamora Batalla M, Vallano Ferraz A. Utilización inadecuada de los AINE inhibidores selectivos de la COX-2. *Aten Primaria* 2002;29:122.
3. 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.
4. Juni P, Rutjes AWS, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 2002;324:1287-8.
5. Hrachovec JB, Mora M. Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial of celecoxib. *JAMA* 2001;286:2398.
6. Wright JM, Perry TL, Bassett KL, Chambers GK. Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial of celecoxib. *JAMA* 2001;286:2398-9.

miento, son de difícil diagnóstico y tratamiento. Es necesario pensar en esta posibilidad ante un contexto clínico indicativo como es el caso que describimos a continuación, de un paciente procedente de Pakistán con anemia crónica.

Varón de 29 años, natural de Pakistán, sin antecedentes patológicos de interés salvo que requirió transfusión de concentrados de hematies 8 meses antes en otro centro hospitalario sin que se conociera el motivo, y que acudió a nuestro hospital por presentar episodios repetidos de lipotimia y astenia progresiva en las últimas semanas, sin otros síntomas acompañantes. En la exploración física presentaba presión arterial de 140/70 mmHg, una temperatura axilar de 37 °C y palidez cutaneomucosa marcada, tonos cardíacos rítmicos a 90 lat/min, con soplo sistólico grado 2/6 plurifocal de aspecto funcional. En el abdomen no se palpaban visceromegalias. El resto de la exploración física fue normal, al igual que las radiografías de tórax y abdomen. En la analítica destacaban: hemoglobina de 36g/l, hematócrito de 0,16 l/l, VCM de 59 fl, HCM de 12 pg, sideremia inferior a 5 µg/dl; ferritina: 1 pg/l; leucocitos: 3,49 × 10<sup>9</sup>/l, con eosinofilia de 0,84 × 10<sup>9</sup>/l; proteínas totales: 63 g/l con un 62% de albúmina. El sedimento de orina era normal, la serología VIH negativa. PPD 5 UI a las 48 h negativo. Ante la evidencia de anemia ferropénica grave, se transfundieron 4 unidades de concentrado de hematies en espera de las exploraciones complementarias; la fibrogastroscoopia y la fibrocolonoscopia no objetivaron alteraciones valorables. La gammagrafía intestinal con hematies marcados con <sup>99m</sup>Tc no evidenció indicios de hemorragia durante el tiempo de exploración, y el tránsito de intestino delgado fue normal. Dada la eosinofilia y la procedencia del paciente se procedió a la búsqueda de parásitos en heces por técnica de flotación, que puso de manifiesto 50-60 huevos de uncinaria en un cubreobjetos de 18 mm<sup>2</sup> (fig. 1). Se inició tratamiento oral con 100 mg/12 h de mebendazol durante tres días junto con ascorbato ferroso por vía oral. La evolución clínica y analítica posterior fue favorable.

El déficit de hierro es la causa más frecuente de anemia en la práctica clínica general y surge como una manifestación tardía en un balance negativo prolongado o de una demanda fisiológica acrecentada<sup>1</sup>. En las regiones tropicales de nivel socioeconómico bajo, el déficit de hierro puede ser secundario a la hemorragia gastrointestinal producida por parásitos anquilostómidos o uncinarias. Los anquilostómidos adaptados a los humanos son *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*, y son gusanos redondos o nematodos que se transmiten por penetración a través de la piel desnuda desde terrenos húmedos y cálidos. Estas parasitosis intestinales afectan a casi mil millones de habitantes, y su distribución geográfica abarca los países situados entre las latitudes 45° Norte y 30° Sur. El más alto grado de parasitación se produce en las poblaciones cuyos habitantes tienen la costumbre de caminar descalzos y sin una política de eliminación de las deposiciones humanas<sup>2</sup>.

La parasitosis por anquilostómidos en nuestra población emigrante es frecuente, como se demuestra en dos artículos recientes, en los que el porcentaje de parasitación por estos gusanos oscila entre el 5 y el 20% de casos<sup>3,4</sup>. En esta población se dan formas crónicas de parasitación, ya que no es posible la reinfección. Se pueden observar incluso años después de dejar el país de origen, lo cual se relaciona con la longevidad de los gusanos adultos, que pueden llegar a los 5 años, y con la existencia de formas latentes de *A. duodenale*<sup>5</sup>. La parasitosis por uncinarias se clasifica en leve, moderada o grave según la cantidad de huevos eliminados por gramo de heces, lo que es proporcional a la cantidad de gusanos



### Empleo de técnicas parasitológicas adecuadas en un paciente de Pakistán con anemia ferropénica crónica

**Sr. Editor:** La proporción de emigrantes que se atiende en los centros sanitarios es cada vez mayor. Esta población sufre enfermedades infecciosas que son frecuentes en su país de origen, pero que en España, por su desconoci-