

## ► En este número:

**p 9 / I:** Rofecoxib, celecoxib e hipertensión arterial: algunas consideraciones de tipo preventivo, **p 11/III:** Tarjeta amarilla (2002): datos globales de actividad; **p 12 / IV:** Principales medidas sobre seguridad de medicamentos tomadas por la Agencia Española del Medicamento (2002).

## ► Rofecoxib<sup>1</sup>, celecoxib<sup>2</sup> e hipertensión arterial: algunas consideraciones de tipo preventivo

El empleo de rofecoxib (RO) y celecoxib (CE) se ha preconizado como *relativamente* más justificado en los pacientes que tienen factores de riesgo de lesiones gastrointestinales relevantes asociadas al tratamiento con AINE clásicos (inhibidores no específicos de la COX-2) como historia previa ulcerosa o de complicación ulcerosa (hemorragia o perforación), edad superior a 60 años o utilización concomitante de anticoagulantes orales, entre otros (1). Por ello, parece oportuno advertir que algunos de estos pacientes, como los ancianos o los que toman anticoagulantes orales, pueden tener patologías que según la ficha técnica de RO y CE contraindican su uso (insuficiencia cardíaca congestiva grave, por la posible retención de líquidos y edemas) o aconsejan manejarlos con precaución: hipertensión arterial (porque puede agravarse), o pacientes que toman anticoagulantes orales (Sintrom®, Aldocumar®) porque pueden prolongar el índice de tiempo de protrombina (INR) (2-4).

Entre los efectos adversos cardiovasculares descritos para RO y CE se encuentran: palpitaciones, edemas, insuficiencia cardíaca, insuficiencia ventricular izquierda o infarto de miocardio (2-4), destacando por su prevalencia e interés clínico la hipertensión arterial. Se trata de una reacción adversa (RAM) de tipo A (derivada de su acción farmacológica), común a todo el grupo terapéutico de los AINE, que se deriva de la inhibición de la ciclooxigenasa y consiguiente puesta en marcha de diversos mecanismos

de acción tendentes a incrementar la tensión arterial (5,6). Dado que una de las utilidades del sistema de notificación espontánea de reacciones adversas, es proporcionar información sobre las características de presentación de los efectos adversos de los medicamentos en las condiciones de uso de la práctica clínica habitual, se ha considerado de interés efectuar un análisis de los casos de hipertensión arterial (HTA) o empeoramiento de hipertensión arterial (EHTA) asociados a RO y CE, notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) desde su comercialización hasta la actualidad (13-5-2003), con objeto de informar a los profesionales sanitarios sobre diversos aspectos prácticos que puedan propiciar un uso más seguro de estos medicamentos.

## ► Principales resultados del análisis de casos notificados al SEFV

En primer lugar, llama la atención la mayor proporción en la frecuencia de notificaciones de HTA/EHTA asociadas a RO 92/746 (12%) respecto a las asociadas a CE 27/462 (6%) cuando se toma como denominador el conjunto de RAM de cualquier naturaleza registradas en el SEFV para cada uno de estos fármacos OR=2,3 (1,5-3,5). Aunque estos datos son consistentes con los resultados encontrados en otros estudios (7,8), deben interpretarse con cautela pues la notificación espontánea no es un método válido para cuantificar riesgos, ya que influyen diferentes factores en la notificación de sospechas de RAM.

## Principales características clínicas de los 119 casos de HTA/EHTA asociados a rofecoxib y celecoxib notificados al SEFV

### Período de latencia

- En el 39% de los pacientes la HTA/EHTA se presentó en las primeras 72 h de iniciar el tratamiento y en el 60% durante los primeros 15 días de tratamiento.

### Presentación clínica

- En el 53% de los casos no constaba en la notificación ningún otro efecto adverso.
- En el 47% restante, las RAM que más a menudo acompañaron a la hipertensión fueron: edemas (38%), mareo/vértigo (25%), cefalea (18%), arritmias (14%) y dolor torácico/precordial (7%).

### Gravedad

- Demanda asistencial: ingreso (6%); urgencias hospital (6%); asistencia extrahospitalaria (38%).

### Medicación hipotensora concomitante

- IECA (32%), diuréticos (25%), calcioantagonistas (20%), ARA II (12%), β-bloqueantes adrenérgicos (6%), α-bloqueantes adrenérgicos (3%), α y β bloqueantes adrenérgicos (2%).

### Otras observaciones de interés

- En el 5% de los casos constaba una reexposición positiva.

### Cuadro 1

1. Especialidades farmacéuticas autorizadas que contienen rofecoxib (Vioxx®, Recox®, Ceoxx®, Movtor®)
2. Especialidades farmacéuticas autorizadas que contienen celecoxib (Celebrex®, Artilog®)

LA ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios de Andalucía con el fin de informar sobre las actividades del Centro Andaluz de Farmacovigilancia y los resultados obtenidos en el Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a los Medicamentos en la Comunidad Autónoma Andaluza. La alerta de Farmacovigilancia es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios. Toda la correspondencia relativa a la publicación ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA se dirigirá al Centro Andaluz de Farmacovigilancia, Avda. M. Siurot, s/n H.U. "Virgen del Rocío", 41013, Sevilla. Tfno. y Fax: 955 013 176. Email: calfv.hv.rssp@juntadeandalucia.es

Los artículos y las notas publicadas en el boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

En el cuadro 1 se resumen las principales características clínicas de los 119 casos de HTA/EHTA asociados a RO y CE notificados al SEFV.

El 74% de los casos notificados ocurrieron en mujeres, lo que probablemente esté relacionado con su mayor prevalencia de osteoartritis y consiguiente consumo de AINE.

La HTA yatrogénica (como la esencial) puede ser asintomática y por tanto pasar desapercibida. El hecho que en la mitad de los casos no constara en la notificación ninguna sintomatología acompañante y que en la mayoría de ellos la hipertensión se identificara en las primeras dos semanas de tratamiento, justificaría recomendar la monitorización de la tensión arterial sobre todo al inicio del tratamiento (6). Con esta actitud médicos, enfermeros y farmacéuticos comunitarios podrán identificar precozmente la hipertensión, lo que tiene carácter preventivo, pues al tratarse de una RAM reversible mediante disminución de dosis, interrupción de su administración o mediante la instauración o ajuste del tratamiento antihipertensivo, pueden evitarse potenciales complicaciones. Nótese que una proporción significativa de pacientes requirieron demanda asistencial (Cuadro1). Por otra parte, ante la presencia de ciertos síntomas como edemas, mareo, cefaleas, arritmias o dolor torácico, entre otras medidas debe descartarse el diagnóstico de HTA, pues son los síntomas que más a menudo se asocian a la HTA/EHTA en los casos notificados.

La distribución de los 60 fármacos con efecto hipotensor referidos como tratamiento concomitante se muestra a título descriptivo ya que puede reflejar la prevalencia o patrón de uso de estos fármacos en esta población de pacientes.

El hecho de que al menos en un 5% de los casos constara una reexposición positiva (es decir, la RAM vuelve a aparecer cuando se reinstaura el tratamiento), sugiere que aunque se trate de una RAM muy bien descrita en la bibliografía para el grupo AINE, todavía puede pasar inadvertida o ser desconocida para algunos profesionales sanitarios o pacientes.

Otro aspecto que puede tener implicaciones preventivas es conocer los factores de riesgo que predisponen a sufrir HTA en pacientes que toman AINE: edad  $\geq$  65 años, antecedentes de HTA u otra enfermedad cardiovascular, nefropatía, hepatopatía y artritis reumatoide (9). La actitud en este caso pasaría por evitar su uso cuando sea posible o bien manejarlos con especial precaución.

Tal como se muestra en el Cuadro 2, y al igual que ocurre para otros AINE, el análisis de las notificaciones registradas por el SEFV para RO y CE también identifica la edad avanzada y los antecedentes de hipertensión arterial como los factores de riesgo más habituales en los casos de HTA. Además, en el 29% del total de casos asociados a RO, la HTA/EHTA sobrevino en las primeras 72h de iniciar RO con dosis de 25mg/día, lo que sugiere que podrían haber iniciado el tratamiento al doble de la dosis de inicio (12,5mg/día) que es la recomendada en ficha técnica (2).

Este hallazgo se ha revelado como el principal factor explicativo de la mayor proporción del conjunto de notificaciones de HTA/EHTA asociadas a RO respecto a CE, hasta el punto de que cuando se ajusta por este factor, prácticamente se pierde la significación estadística: OR=1,6 (1,0-2,5).

Existe plausibilidad biológica al tratarse de una RAM con una clara relación dosis respuesta objetivada en ensayos clínicos. Así, la proporción de HTA asociada a rofecoxib se incrementa cuando se utilizan dosis superiores: 2,8% (12,5 mg/día); 4,0% (25 mg/día) y 8,2% (50 mg/día) (9).

Por otra parte, en un estudio recientemente publicado, de carácter abierto y 24 semanas de seguimiento, realizado en 2896 pacientes con osteoartritis en régimen ambulatorio, se observó una frecuencia de 2,7% de HTA (exacerbación), a pesar de que una proporción importante de ellos tenían factores de riesgo de sufrir este tipo de RAM: 22% ( $\geq$  75 años) y 31,5% eran hipertensos. Es posible que ello fuera debido a que tomaron como dosis de inicio 12,5 mg/día durante el primer mes de tratamiento (10).

## ► Mensajes clave

1. La HTA/EHTA asociada a AINE es un efecto adverso de especial interés *epidemiológico* por la elevada prevalencia de HTA y consumo de AINE en la población general y *clínico* (EHTA, potenciales complicaciones).
2. Al tratarse de un efecto de clase dosis-dependiente (similar para los inhibidores selectivos y no selectivos de la COX-2), las recomendaciones que se exponen son comunes a todos ellos.
3. Una mayor adherencia a las recomendaciones posológicas (**dosis inicio y dosis mantenimiento**) y a las interacciones farmacológicas (**no asociar con diuréticos, beta-bloqueantes adrenérgicos o inhibidores de la ECA**) de la ficha técnica podrían disminuir la incidencia de HTA/EHTA
4. Es recomendable monitorizar la tensión arterial durante las primeras semanas de tratamiento en el paciente asintomático y ante la aparición de síntomas o signos sugestivos de HTA/EHTA si aparecen edemas, mareos, cefalea, arritmias, o dolor torácico con objeto de identificar lo antes posi-

### Principales factores de riesgo encontrados en los casos de HTA/EHTA asociados a Rofecoxib y Celecoxib notificados al SEFV

#### Edad avanzada

- El 64% de los pacientes tenían  $\geq$  65 años (80% edad  $\geq$  60 años).

#### Antecedentes de hipertensión arterial

- Al menos en el 39% constaban los antecedentes de hipertensión.

#### Dosis de inicio superiores a las recomendadas en ficha técnica.

- En el 29% del total de casos asociados a RO, la HTA/EHTA sobrevino en las primeras 72 h de iniciar RO con dosis de 25 mg/día (doble de la dosis recomendada en ficha técnica).

### Cuadro 2

ble la HTA y evitar sus potenciales complicaciones.

5. Los pacientes ancianos son más proclives a sufrir esta RAM durante el tratamiento con AINE.
6. En los pacientes hipertensos que se descompensan, debe descartarse que se trate de una HTA inducida por medicamentos.

## ► Bibliografía

1. Lanás A, Piqué JM, Ponce J. Estrategia clínica para el paciente que precisa antiinflamatorios no esteroideos: posición de los inhibidores de la COX-2. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24:22-36.

2. Ficha Técnica de Vioxx® (Laboratorio MSD).

3. Ficha Técnica de Celebrex® (Laboratorio Pharmacia)

4. Nota Informativa de la Agencia Española del Medicamento (23 agosto y 3 septiembre 2001). Riesgos cardiovasculares de celecoxib y rofecoxib.

5. Johnson AG. NSAIDs and increased blood pressure. What is the clinical significance? *Drug Saf* 1997; 17:277-89.

6. Gambaro G, Perazella MA. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. *J Intern Med* 2003; 253:643-52.

7. Zhao SZ et al. A comparison of renal-related adverse drug reactions between rofecoxib and celecoxib,

based on the World Health Organization/Uppsala Monitoring Centre Safety Database. *Clin Ther* 2001; 23(9): 1478-91.

8. Whelton A, Fort JG, Puma JA et al. SUCCESS VI Study Group. 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.

9. Frishman WH. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy on blood pressure and peripheral edema. *Am J Cardiol* 2002; 89 : 18D-25D.

10. Bannwarth B et al. Adverse events associated with rofecoxib therapy. Results of a large study in community-derived osteoarthritic patients. *Drug Saf* 2003; 26 :49-54

## ► Tarjeta amarilla (2002): Datos globales de actividad

La recepción en el Centro Andaluz de Farmacovigilancia de 1033 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos durante el año 2002 ha supuesto un aumento del volumen global de notificación respecto al registrado en años anteriores, debido fundamentalmente a las que han sido comunicadas por la industria farmacéutica (n= 111; 10,7%) desde la entrada en vigor del RD 711/2002 de 19 de Julio de 2002, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. En la tabla 1 se muestran algunos indicadores descriptivos de carácter general.

Los médicos de hospital y farmacéuticos extrahospitalarios, son los profesionales sanitarios que mantienen desde el año 2000, un mayor incremento proporcional de nuevos notificadores (Figura 1).

En la tabla 2 se pueden apreciar las tendencias en cuanto al grado de participación de las distintas provincias. Debe aclararse que si bien la tasa de notificación/100.000 hab./año es un parámetro más informativo sobre el grado de participación que el volumen global, su valor es tan sólo orientativo, pues puede

verse afectado si en alguna provincia hay valores extremos (escasos notificadores pero hiperactivos).

Por último, señalar que entre otras actividades, el Centro Andaluz de Farmacovigilancia ha participado durante el año 2002 en la detección de una alerta o señal de peritonitis postquirúrgicas asociadas a la administración de Intergel 0,5% prevention solution (hialuronato férrico), producto sanitario empleado en cirugía ginecológica que ha sido finalmente retirado a nivel mundial por el laboratorio fabricante. Se han resuelto un total de 92 consultas terapéuticas, procedentes

tanto del ámbito hospitalario como extrahospitalario de toda Andalucía. En cuanto a estudios específicos de farmacovigilancia, el Centro Andaluz de Farmacovigilancia en el año 2002 ha concluido su participación en dos estudios multicéntricos de casos y controles: uno sobre hemorragia gastrointestinal y uso de medicamentos (coordinado por el Instituto Catalán de Farmacología), y otro sobre coagulación intravascular diseminada y uso de dinoprostona (coordinado por la Agencia Española del Medicamento). Además, ha puesto en marcha un proyecto de investigación, financiado por la Consejería de Salud, para evaluar

### Datos globales del programa de la Tarjeta amarilla

Nº Notificaciones	1.033
Nº Notificadores	402
Nuevos Notificadores	201
% Nuevos Notificadores	50%
Tasa de notificación 100.000 hab./año	14,5
% Origen hospitalario	34%
% Origen extrahospitalario	66%
% Graves o médicamente importantes	24%
% Especial interés*	22%

**Tabla 1.** (\*) Referida a la clasificación otorgada cuando se reciben las notificaciones con objeto de priorizar su evaluación (fármacos de reciente introducción, vacunas).

### Notificadores antiguos y nuevos que han participado (2002) distribuidos por origen profesional

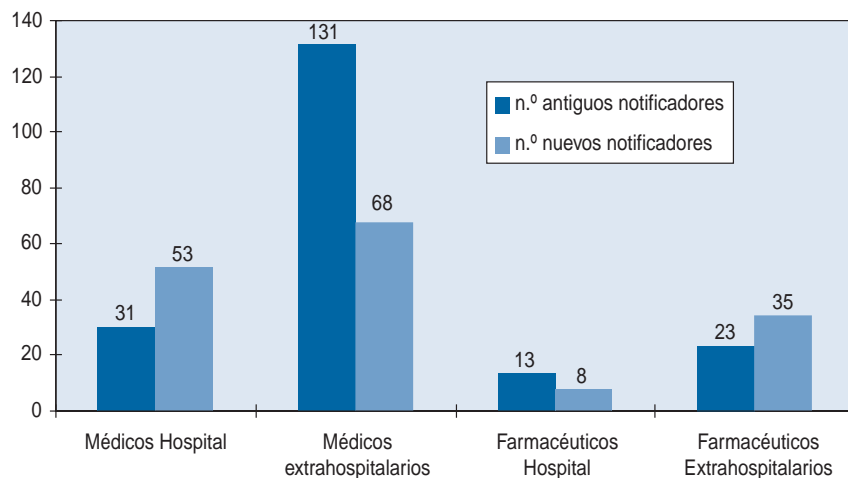


Fig. 1.

### Evolución temporal 100.000 hab./año de la tasa de notificación por provincias

Provincia	2002	2001	Media acum.
ALMERÍA	10.4	16.9	11.4
CÁDIZ	10.6	5.3	5.6
CÓRDOBA	12.2	8.0	15.5
GRANADA	10.3	11.9	14.0
HUELVA	10.9	7.8	3.8
JAÉN	20.5	19.4	15.4
MÁLAGA	12.3	10.0	6.9
SEVILLA	19.6	18.4	12.0
<b>TOTAL</b>	<b>14.5</b>	<b>12.6</b>	<b>10.08</b>

Tabla 2

la efectividad del Conjunto Mínimo Básico de Datos de hospitalización (CMBDH) en materia de farmacovigil-

lancia en los hospitales del sistema sanitario público andaluz y valorar su rendimiento cuando se utiliza de

forma coordinada con el programa de la tarjeta amarilla.

## ► Principales medidas sobre seguridad de medicamentos tomadas por la Agencia Española del Medicamento (2002)

A continuación se resumen en un cuadro las principales medidas

sobre seguridad de medicamentos tomadas por la Agencia Española

del Medicamento durante el año 2002.

Farmacos	Reacción Adversa	Medida adoptada
Extraneal® (Icodextrina 7,5%) Solución de Diálisis Peritoneal	Líquidos de drenaje turbios (eventualmente, peritonitis)	Retirada lote sospechoso. Información a profesionales sanitarios. Realización estudios
Infliximab (Remicade®)	Infecciones graves, incluida tuberculosis. Insuficiencia cardíaca.	Cambios en la indicación en la enfermedad de Crohn. Información a profesionales sanitarios. Pauta de actuación sobre el riesgo de tuberculosis. Contraindicación en ICC (grados III/IV NYHA).
Tetrabamato (Sevrium®)	Toxicidad hepática y cutánea	Retirada
Nimesulida (Guaxan®, Antifloxil®)	Hepatotoxicidad grave	Suspensión cautelar de comercialización
Tratamiento hormonal sustitutivo (estrógenos + progestágenos)	Incremento enf. coronaria y cáncer de mama invasivo (datos estudio WHI)	Nota informativa con consideraciones sobre los resultados del estudio y el conjunto de información disponible.

Farmacos	Reacción Adversa	Medida adoptada
Epoetina alfa (Eprex®, Epopen®)	Aplasia pura de células rojas (eritroblastopenia) cuando se administra s.c. en pacientes con l. renal crónica	Modificación urgente de ficha técnica y prospecto. Se recomienda la vía i.v.
Dobesilato cálcico (Doxium fuerte®) <sup>1</sup>	Agranulocitosis	Restringir las indicaciones a retinopatía diabética.
Lepirudina (Refludin®)	R. anafilácticas graves	Modificación urgente de ficha técnica y prospecto. Recomendaciones de uso.

<sup>1</sup> Además se efectuó una reevaluación de la relación beneficio-riesgo de diversos flebotónicos para administración oral, suspendiendo la autorización de comercialización por falta de estudios adecuados demostrativos de eficacia o limitando el tiempo de tratamiento para algunos de ellos.

Para disponer de una información más completa puede consultar la web de la Agencia Española del Medicamento: <http://www.msc.es/agemed>