


**BOLETÍN DE FARMACOVIGILANCIA**  
DE LA  
**COMUNIDAD VALENCIANA**

**NÚMERO 54**

**AÑO 2001-1º**

1-NOTAS INFORMATIVAS DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO: .....	821
– LEFLUNOMIDA Y HEPATOTOXICIDAD .....	821
– INHIBIDORES DE COX-2 Y RIESGOS CARDIOVASCU- LARES:.....	823
– ANTICONCEPTIVOS ORALES DE TERCERA GENERA- CIÓN Y RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO....	824
2-REACCIONES ADVERSAS A ROFECOXIB Y CELECOXIB ...	828
3-FÁRMACOS DE ESPECIAL SEGUIMIENTO .....	833

 **GENERALITAT VALENCIANA**  
CONSELLERIA DE SANIDAD

 Dirección Gral. para la Prestación Farmacéutica

**SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA**  
Notificación de reacciones adversas a medicamentos



Edita: Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana  
Consejo de Redacción: J. F. Horga y M. Navarro Gosálbez.

Con la supervisión del Comité Evaluador de  
Reacciones Adversas a Medicamentos, constituida por:

- Manuel Alós Almiñana
- Adolfo Benages
- Ángel Campos
- M<sup>a</sup> Angeles Dasí Carpio
- M<sup>a</sup> Rosa Díaz Mondéjar
- Clara C. Faura Giner
- Carmen González García
- Francisco Gracia
- M<sup>a</sup> Magdalena Hernández Sánchez
- José Francisco Horga de la Parte
- José Magraner
- Celia Morales
- Esteban Morcillo Sánchez
- María Navarro Gosálbez
- Vicent Peiró i Climent
- Carmen Planejls Herrero
- Gerardo Stübing

Boletín de información científica sin finalidad lucrativa.  
Depósito Legal V-1019-1987.  
ISSN: 1131-7906

Los textos incluidos en este boletín pueden ser reproducidos citando su procedencia.

## 1.-NOTAS INFORMATIVAS

### LEFLUNOMIDA (ARAVA®): REACCIONES HEPÁTICAS GRAVES

El Comité Científico (CPMP) de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMEA) ha tenido conocimiento de casos de daño hepático grave (incluyendo hepatitis, insuficiencia hepática y muy raramente casos de necrosis hepática aguda), algunos de ellos con desenlace mortal, en pacientes con artritis reumatoide tratados con Leflunomida (Arava®). Dentro de la Unión Europea, Arava® está actualmente comercializado en todos los Estados Miembros<sup>1</sup>.

Arava® está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de pacientes adultos como un "fármaco antirreumático modificador de la enfermedad" (DMARD). La leflunomida, principio activo de Arava®, inhibe al enzima dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) y ejerce una actividad antiproliferativa.

En el mundo se han notificado un total de 295 casos de alteraciones hepáticas, estimándose el número de pacientes tratados en 104.000 pacientes-año; 121 de los casos fueron considerados graves, incluyendo 2 casos de cirrosis hepática y 15 casos de insuficiencia hepática, 9 de ellos con desenlace de muerte. Las reacciones hepáticas aparecieron en el transcurso de los seis primeros meses de tratamiento. En muchos de los casos notificados, existían otros factores de riesgo. Así, en los casos considerados como graves, 101 pacientes (78%) recibían tratamiento simultáneo con otros medicamentos con potencialidad para inducir toxicidad hepática. Además, en 33 de estos casos graves (27%) existían otros factores de riesgo como antecedentes de consumo excesivo de alcohol, alteraciones de la función hepática, insuficiencia cardiaca aguda, enfermedad pulmonar severa o carcinoma de páncreas. Un análisis preliminar del perfil de prescripción de leflunomida sugiere que las recomendaciones sobre la monitorización de la función hepática y los procedimientos de eliminación rápida del fármaco del organismo (lavado) podrían no haber sido respetadas en su totalidad. Se recuerda que la prescripción de Arava® solo puede realizarse por médicos especialistas en el tratamiento de enfermedades reumáticas.

**Teniendo en cuenta la gravedad de las reacciones comunicadas, La Agencia Española del Medicamento desea llamar su atención sobre los siguientes hechos:**

- **La utilización de leflunomida está contraindicada en pacientes con afectación de la función hepática.**

<sup>1</sup> La Comisión Europea concedió el día 2 de septiembre de 1999 una autorización de comercialización válida para la Unión Europea del medicamento Arava®, que contiene leflunomida. El Laboratorio Titular es Aventis Pharma Deutschland GmbH, Germany.

- Se han notificado de forma poco frecuente casos de daño hepático severo, algunos con desenlace de muerte, en pacientes tratados con leflunomida. La mayoría de los casos ocurrieron durante los seis primeros meses de tratamiento. Es por tanto esencial que se respeten estrictamente las recomendaciones para el control de la función hepática de los pacientes.
- Deben determinarse los niveles de GPT (ALT) antes de iniciar el tratamiento, al menos mensualmente durante los seis primeros meses de tratamiento, y cada dos meses a partir de entonces.
- En caso de detectarse una elevación de los niveles de GPT de 2 a 3 veces el límite superior normal, debe reducirse la dosis diaria a 10 mg y se deben determinar los niveles de transaminasas semanalmente. Si a pesar de estas medidas la elevación de GPT dos veces por encima del límite superior normal persiste o aumenta, se debe interrumpir el tratamiento con leflunomida.
- Si aparece algún efecto adverso grave de leflunomida o si por cualquier otra razón se hace necesario eliminar rápidamente del organismo el metabolito activo de leflunomida (por ejemplo, en caso de embarazo, o cambio a otro DMARD potencialmente hepatotóxico como metrotexato) deben seguirse las recomendaciones para el seguimiento y procedimientos de lavado que se describen más adelante (ver Anexo) y en la ficha técnica.
- No se recomienda el tratamiento concomitante con metrotexato o con otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos, ya que aumenta el riesgo de reacciones hepáticas graves. Si fuera necesario sustituir el tratamiento con leflunomida por otra terapia con un DMARD con potencial hepatotóxico, deberán respetarse los procedimientos de seguimiento y lavado recomendados.

Como medida urgente, y a petición del Laboratorio Titular, se ha modificado de forma inmediata la información contenida en la ficha técnica y prospecto a través del procedimiento denominado "restricción urgente de seguridad". El informe público de evaluación científica (EPAR) de leflunomida y la información completa del producto están disponibles en la página web de la EMEA ([www.eudra.org/emea.html](http://www.eudra.org/emea.html)).

## ANEXO

Tabla 1.-Monitorización de la función hepática de los pacientes tratados con leflunomida

Medida rutinaria de ALT (SGPT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- antes de iniciar el tratamiento.</li> <li>- cada mes -o más frecuentemente- durante los seis primeros meses de tratamiento.</li> <li>- cada dos meses a partir de entonces.</li> </ul>
ALT (SGPT) entre 2 y 3 veces el límite superior del rango de referencia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Determinar niveles de transaminasas una vez por semana.</li> <li>- reducir la dosis diaria a 10 mg puede permitir continuar el tratamiento.</li> </ul>
ALT (SGPT) superior al triple del límite superior del rango de referencia o elevación persistente de ALT (SGPT) superior al doble del límite superior del rango de referencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- el tratamiento con leflunomida debe ser <b>INTERRUMPIDO</b>.</li> <li>- Llevar a cabo procedimiento de lavado (es necesaria la administración de colestiramina)</li> </ul>

Tabla 2.-Procedimiento de lavado

Administrar 8 mg de colestiramina 3 veces al día, o bien, 50 g de carbón activo en polvo 4 veces al día. La duración de un lavado completo es normalmente de 11 días, aunque puede modificarse dependiendo de las variables clínicas o de laboratorio.

Tabla 3.-Circunstancias en las que debe realizarse un procedimiento de lavado

- al sustituir leflunomida por otro DMARD (ej. metrotexato).
- cuando aparezcan reacciones adversas graves (ej. hepatotoxicidad, toxicidad hematológica o reacciones alérgicas, véase sección 4.4- Advertencias y precauciones especiales de empleo- de la ficha técnica).
- en caso de embarazo.
- o si por cualquier otra razón, es necesaria una eliminación rápida del organismo del compuesto A771726 (metabolito activo de leflunomida)

## RIESGOS CARDIOVASCULARES DE CELECOXIB Y ROFECOXIB

Especialidades farmacéuticas y Laboratorios Titulares:  
Principio activo: **Celecoxib: Celebrex (Monsanto España)**  
Principio activo: **Rofecoxib: Vioxx (Merck Sharp & Dohme)**

Con relación a la información publicada hoy sobre posibles "riesgos cardíacos de dos fármacos para la artritis" se informa que con motivo de los resultados de uno de los estudios referenciados, el denominado VIGOR, publicado en el año 2000, ya se ha modificado la información contenida en la ficha técnica de los productos con rofecoxib comercializados en todos los países de la Unión Europea, desde enero de 2001. Se incorporó información sobre la posibilidad de presentarse efectos trombo-

embólicos si se sobrepasaban las dosis diarias autorizadas de 25 mg como máximo. Ya que el estudio VIGOR se llevó a cabo con 50 mg diarios de rofecoxib y para una indicación terapéutica que no está autorizada en este momento que es la artritis reumatoide.

Por otra parte, tanto la ficha técnica para los medicamentos con celecoxib como para los medicamentos con rofecoxib se **contraindica** su uso en pacientes que presenten *insuficiencia cardiaca congestiva grave*, por la posible retención de líquidos y edemas que pueden ocasionar. También se recomienda su utilización con **precaución** en pacientes que tengan *hipertensión arterial*, pues puede agravarse o descontrolarse.

De igual forma recordar el texto incluido en el apartado de **interacciones** como es la posible descompensación de tratamientos con *anticoagulantes orales* (SINTROM o ALDOCUMAR). Estos dos fármacos, celecoxib y rofecoxib, pueden elevar el índice del tiempo de protrombina (INR). Por lo tanto, se recomienda controlar este índice de la coagulación al inicio del tratamiento con estos fármacos "coxib", así como al subir su dosis para detectar cualquier cambio súbito en el índice del tiempo de protrombina (INR) en pacientes anticoagulados.

Entre sus posibles **efectos adversos**, no debe descartarse la posibilidad poco frecuente, de signos o síntomas de *hipertensión arterial, palpitaciones, edemas, insuficiencia cardiaca, insuficiencia ventricular izquierda o infarto de miocardio*.

**Finalmente, se reitera la necesidad de seguir las orientaciones autorizadas de las fichas técnicas y prospecto en todo lo relativo a dosis diarias recomendadas, contraindicaciones e interacciones. Las dosis autorizadas máximas para cada uno de los fármacos son 25mg diarios para rofecoxib y 400mg diarios de celecoxib.**

### **RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASOCIADO A LA UTILIZACIÓN DE ANTICONCEPTIVOS ORALES DE TERCERA GENERACIÓN**

El Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) —órgano científico de asesoramiento de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA)— ha comunicado el resultado de la evaluación llevada a cabo sobre el riesgo de tromboembolismo venoso asociado al uso de los llamados anticonceptivos orales de tercera generación, que incluyen en su composición a los progestágenos desogestrel o gestodeno (formulaciones mono, bi o trifásicas).

El informe del CPMP culmina un trabajo que se inició en 1995, cuando se dieron a conocer los resultados de tres estudios epidemiológicos independientes que indicaban un riesgo incrementado de tromboembolismo venoso (TEV) asociado al uso de anticonceptivos orales combinados (AOC) que contenían desogestrel o gestodeno, en comparación con los AOC formulados con levonorgestrel.

Estos datos, y otros nuevos que se han ido conociendo con posterioridad, ya fueron evaluados y dados a conocer por el CPMP en diferentes notas emitidas en los años 1995, 1996 y 1997. La presente revisión ha evaluado toda la evidencia científica disponible hasta el mes de septiembre de 2001.

El CPMP concluye lo siguiente:

- El tromboembolismo venoso es una reacción adversa infrecuente, pero grave, asociada a cualquier tipo de AOC.
- El riesgo de tromboembolismo venoso es bajo, por lo que el balance beneficio-riesgo de todos los AOC disponibles permanece favorable.
- El riesgo es mayor durante el primer año de utilización de un AOC (de cualquier tipo).
- La evidencia disponible sugiere un incremento del riesgo al utilizar AOC que contienen al menos 30 microgramos de etinilestradiol en combinación con desogestrel o gestodeno frente a los AOC que contienen la misma cantidad de etinilestradiol combinado con levonorgestrel. Las estimaciones disponibles del Riesgo Relativo (RR) de tromboembolismo venoso asociado a AOC de 3ª generación frente a los de 2ª generación (levonorgestrel), varían considerablemente entre los estudios epidemiológicos analizados. Basándose en un análisis cuidadoso de todos los datos disponibles, la mejor estimación del RR estaría comprendida en el rango del 1,5 a 2.
- Los datos epidemiológicos disponibles no sugieren que el riesgo de TEV de los AOC que contienen desogestrel asociado a 20 microgramos de etinilestradiol sea menor que el estimado para los AOC que contienen 30 microgramos de etinilestradiol.
- No se dispone de estudios epidemiológicos en los que se comparen los AOC que contienen gestodeno asociado a 20 microgramos de etinilestradiol frente a los AOC que contienen levonorgestrel. No obstante, y dado que no se ha detectado una diferencia en el riesgo de TEV asociado a gestodeno o desogestrel al estudiar las formulaciones que contienen 30 microgramos de etinilestradiol, podría esperarse por analogía que no exista diferencia en el riesgo de TEV entre los AOC que contienen gestodeno asociado a 20 microgramos de etinilestradiol y los AOC que contienen gestodeno asociado a 30 microgramos de etinilestradiol.
- No se dispone de datos sobre el riesgo de TEV asociado a los AOC que contienen menos de 20 microgramos de etinilestradiol.

Una forma útil de expresar el riesgo de TEV es la siguiente:

- Mujeres sanas de entre 15 y 44 años que no toman AOC  
5 a 10 casos por 100.000 mujeres-año.
- Mujeres que toman AOC que contienen menos de 50 microgramos de etinilestradiol con levonorgestrel  
20 casos por 100.000 mujeres-año.

- Mujeres que toman AOC que contienen al menos 20 microgramos de etinilestradiol en combinación con desogestrel o gestodeno (presentaciones mono, bi o trifásicas).

30 a 40 casos por 100.000 mujeres-año

- Sin embargo, debe tenerse presente que el riesgo de tromboembolismo venoso asociado al uso de cualquier AOC es menor que el correspondiente al embarazo, estimado en 60 casos por 100.000 embarazos.

No existe evidencia consistente que muestre una diferencia en la tolerabilidad entre los diferentes tipos de AOC.

No existe evidencia en la que sustentara una diferencia en el riesgo de infarto de miocardio (mujeres por debajo de 35 años) o en el riesgo de accidente cerebrovascular, cuando se comparan los AOC que contienen desogestrel o gestodeno con los AOC que contienen menos de 50 microgramos de etinilestradiol asociado con levonorgestrel.

Por lo tanto la Agencia Española del Medicamento, en coincidencia con las conclusiones del CPMP, recomienda lo siguiente:

- Los hallazgos comentados no justifican el que las usuarias de cualquier marca comercial de anticonceptivos orales combinados dejen de tomarlos.

**A la hora de prescribir un AOC a una mujer por vez primera, debe tenerse en cuenta que el incremento de riesgo de tromboembolismo venoso estimado para los AOC de 3ª generación (que contienen al menos 20 microgramos de etinilestradiol asociado a desogestrel o gestodeno (formulaciones mono, bi o trifásicas) frente a los AOC de 2ª generación (que contienen menos de 50 microgramos de etinilestradiol asociado a levonorgestrel), es mayor durante el primer año de uso.**

- Debe recordarse que el uso de AOC está contraindicado en mujeres que padezcan, o tengan antecedentes de, enfermedad tromboembólica venosa. Los AOC están también contraindicados en caso de historia previa o reciente de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

- Los factores de riesgo conocidos de TEV, y que deben tenerse en cuenta a la hora de prescribir un AOC, incluyen la obesidad, el periodo post-parto, intervención quirúrgica reciente o antecedentes familiares de trombosis venosa. Además, deberá valorarse la interrupción del tratamiento con AOC en caso de intervención quirúrgica o inmovilización por cualquier causa.

- La Agencia Española del Medicamento está procediendo a la modificación de las secciones relevantes de la ficha técnica de los productos afectados, con el objeto de incorporar toda esta información.

Para mayor información puede consultarse la página web de la EMEA ([www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int)).

## ANTICONCEPTIVOS ORALES DE TERCERA GENERACIÓN DISPONIBLES EN ESPAÑA

COMPOSICIÓN CUALITATIVA	NOMBRE COMERCIAL	COMPOSICIÓN CUANTITATIVA	PRESENTACIÓN	LABORATORIO
<b>MONOFÁSICOS</b>				
EE**+Desogestrel (D)	Microdiol ®	30 mcg (EE) + 150 mcg (D)	1 x 21 comp	Organon Española
	Suavuret ®	20 mcg (EE) + 150 mcg (D)	1 x 21 comp 3 x 21 mcg	Organon Española
EE** + Gestodeno (G)	Gynovin ®	30 mcg (EE)+75mcg (G)	1 x 21 comp 3 x 21 mcg	Schering España
	Harmonet ®	20 mcg (EE)+75mcg (G)	1 x 21 comp 3 x 21 mcg	Wyeth Orfi
	Meliane ®	20 mcg (EE)+75mcg (G)	1 x 21 comp 3 x 21 mcg	Schering España
	Meliane diario ®	20 mcg (EE)+75mcg (G)	1 x 28 comp 3 x 28 comp	
	Melodene®	15,4mcg(EE)+61,8mcg(G)	1 x 28 comp 3 x 28 comp	Schering España
	Minesse®	15,4mcg(EE)+61,8mcg(G)	1 x 28 comp 3 x 28 comp	Schering España
	Minulet ®	30 mcg (EE)+75mcg (G)	1 x 21 comp 3 x 21 mcg	Wyeth Orfi
<b>BIFÁSICOS</b>				
EE**+Desogestrel (D)	Gracial ®	40/30 mcg (EE) + 25 mcg/125 mcg (D)	1 x 22 comp 3 x 22 comp	Organon Española
<b>TRIFÁSICOS</b>				
EE**+Desogestrel (D)	Novial ®	35/30/30 mcg (EE) + 50/100/150 mcg (D)	1 x 28 comp 3 x 28 comp	Organon Española
	Novial ® periódico	35/30/30 mcg (EE) + 50/100/150 mcg (D)	1 x 21 comp 3 x 21 comp	Organon Española
EE** + Gestodeno (G)	Tri-minulet ®	30/40/30 mcg (EE) + 50/70/100 mcg (G)	1 x 21 comp 3 x 21 comp	Wyeth Orfi
	Tri-gynovin ®	30/40/30 mcg (EE) + 50/70/100 mcg (G)	1 x 21 comp 3 x 21 comp	Schering España
** EE: Etinilestradiol; comp: comprimido				

## A LAS USUARIAS DE ANTICONCEPTIVOS ORALES

La Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos ha hecho públicas recientemente las conclusiones de una evaluación realizada sobre los anticonceptivos orales combinados y el posible riesgo de trombosis venosa asociado al uso de los anticonceptivos de tercera generación (que son los que contienen gestodeno o desogestrel en su composición).

La Agencia Española del Medicamento considera necesario recomendar a las usuarias de anticonceptivos orales combinados lo siguiente:

- Los anticonceptivos orales combinados proporcionan una protección cercana al 100% contra embarazos no deseados si se utilizan

correctamente. Estos productos están disponibles en Europa desde hace más de 30 años. Su uso se asocia a efectos indeseables de carácter leve como náuseas, edema, ganancia de peso y cambios de humor, normalmente transitorios. Por el contrario, las reacciones adversas de carácter grave son infrecuentes. De hecho, se puede afirmar que el 99,95% de las mujeres que utilizan un anticonceptivo oral combinado no van a experimentar ningún problema grave.

- Los resultados utilizados por la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos no justifican el que una mujer que esté actualmente utilizando anticonceptivos orales combinados, deje de hacerlo. Si una mujer está usando un anticonceptivo oral que contenga gestodeno o desogestrel, y lo tolera bien, puede continuar el tratamiento.
- En caso de que se tenga alguna duda debe consultar al médico, especialmente si presenta síntomas sugestivos de una posible trombosis venosa, como dolor e inflamación en los brazos o piernas.
- Las mujeres que padezca, o tengan antecedentes de, tromboembolismo venoso, infarto de miocardio o trombosis cerebral no deben usar anticonceptivos orales combinados. Vd. deberá informar a su médico si éste es su caso.
- Los factores de riesgo que se deben tener en cuenta a la hora de utilizar un anticonceptivo oral combinado son el exceso importante de peso, el que la paciente esté en el periodo post-parto, las intervenciones quirúrgicas recientes y la existencia de antecedentes familiares de trombosis venosa. Si Vd. reúne alguno de estos factores de riesgo, informe a su médico.
- Si necesita someterse a una intervención quirúrgica, ha sufrido alguna fractura, o se encuentra inmovilizada en cama, informe a su médico en el caso de que esté tomando anticonceptivos orales combinados. Su médico decidirá si es conveniente que deje de tomarlos o la administración de otro tratamiento para prevenir la aparición de una trombosis venosa.

## 2.-REACCIONES ADVERSAS A ROFECOXIB Y CELECOXIB

Rofecoxib y Celecoxib son fármacos inhibidores específicos de la ciclooxigenasa tipo 2 (COX 2), aprobados recientemente en España para el tratamiento de la artrosis. Las COX son enzimas que inician la síntesis de prostaciclina y tromboxano en respuesta a múltiples estímulos fisiológicos y a agresiones externas. La enzima COX-1 es una isoenzima constitutiva presente en muchos tejidos que participa en la regulación de importantes procesos como la citoprotección gástrica o la homeostasis vascular. Por el contrario, la isoenzima COX-2 es una enzima inducible que se expresa preferentemente durante procesos inflamatorios, aunque es constitutiva en algunos tejidos como riñón y cerebro. Estas observaciones han abierto el camino a una hipótesis consistente en que, aunque se conoce muy poco sobre los efectos de la COX 2 constitutiva en tejidos

como cerebro, hueso o riñón, los fármacos capaces de inhibir selectivamente COX-2 serían eficaces para contrarrestar los procesos inflamatorios dejando inalterada COX-1 y sus efectos citoprotectores gástricos y a otros niveles.

El riesgo de efectos adversos de Rofecoxib y Celecoxib ha sido y está siendo ampliamente debatido. Un problema no bien definido es el riesgo real de sus efectos adversos gastrointestinales severos, cuya indefinición puede inducir al uso de inhibidores de la bomba de protones asociados a estos fármacos. Otro problema en discusión es el riesgo de eventos cardiovasculares severos, incluido infarto de miocardio, que conlleva su empleo. Los inhibidores selectivos de COX 2 disminuyen la producción de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), y pueden afectar el balance entre eicosanoides pro-trombóticos y antitrombóticos, considerando además que carecen del efecto positivo antiagregante plaquetario de los antiinflamatorios no esteroideos clásicos. Esta situación podría incrementar los eventos trombóticos cardiovasculares por los inhibidores selectivos de COX 2, aunque el efecto antiinflamatorio de estos fármacos podría por otro lado presentar efectos antiaterogénicos.

Algunos estudios recientes nos ofrecen datos sobre la toxicidad cardiovascular de los inhibidores selectivos de COX 2 que están comercializados en España. En un artículo publicado en JAMA en agosto de 2001, los autores revisan varios estudios e informes de la Agencia de medicamentos americana (FDA) para analizar este problema. En primer lugar analizan el informe remitido a la FDA relativo al estudio VIGOR, cuyo objetivo primario fue comparar la toxicidad gastrointestinal de Rofecoxib (50 mg/d) frente a naproxeno (1000mg/d) en tratamiento prolongado. Aunque ni la dosis administrada ni la indicación terapéutica permiten extrapolar los datos de este estudio a pacientes de nuestro medio con artrosis tratados con 12.5-25 mg/d de rofecoxib, es importante reflexionar sobre dichos datos: 65 de los 4047 tratados con Rofecoxib presentaron eventos cardiovasculares, frente a 33 de los 4029 tratados con Naproxeno. 45 de los casos de Rofecoxib y 20 de los de Naproxeno se calificaron como eventos adversos trombóticos cardiovasculares graves (infarto de miocardio, ictus isquémico, muerte súbita, etc), con un riesgo relativo de sufrir eventos cardiovasculares 2.38 veces más en el grupo de Rofecoxib (95% de intervalo de confianza: 1.4-4.0). En otros dos estudios en los que se emplearon dosis estándar de Rofecoxib (12.5 mg/d) frente a 1000 mg/d de Nabumetona durante 6 semanas en pacientes con osteoartritis de rodilla, con dosis bajas de aspirina como cardioprotector, la diferencia en eventos adversos no fue tan relevante (0.2% y 1.5% en los grupos de Rofecoxib, 0.4% y 0.5% con Nabumetona).

También se analizan en el estudio citado los datos remitidos a la FDA sobre los eventos cardiovasculares del ensayo clínico CLASS, cuyo objetivo primario fue comparar la toxicidad gastrointestinal de Celecoxib (400 mg 2 veces/d) frente a Ibuprofeno (800 mg 3 veces/d) o Diclofenaco (75 mg 2 veces/d) en pacientes con artritis (27%) o con artrosis (73%). En este estudio el riesgo de eventos cardiovasculares no fue diferente entre

los pacientes tratados con Celecoxib y los tratados con AINE. Un dato relevante a considerar es que en los pacientes de riesgo se permitió el empleo de aspirina (325 mg/d); en total tomaron aspirina 882 de los 3987 tratados con celecoxib, y 857 de los 3981 tratados con AINE.

Los datos de un estudio de notificación de reacciones adversas (FDA, 2 de julio de 2001) han recogido 144 casos trombóticos o embólicos asociados al uso de Celecoxib, y 159 casos con Rofecoxib:

**Tabla 1.-Eventos adversos trombóticos con inhibidores de COX 2 recogidos en Estados Unidos**

EVENTO	ROFECOXIB (nº casos)	CELECOXIB (nº casos)
Infarto de miocardio	26	37
Embolismo pulmonar/trombosis venosa	19	27
Ictus	43	31
Otros eventos	14	10

En un estudio comparativo doble ciego de 6 semanas de duración se ha evaluado la producción de edema y desestabilización de la hipertensión estable y farmacológicamente controlada inducidas por Celecoxib, administrado en dosis de 200 mg una vez/d (dosis mínima recomendada en España), comparado con Rofecoxib, 25 mg una vez/d (dosis máxima recomendada en España), administrados a pacientes > 65 años con artrosis de rodilla, cadera o mano, y que no presentaban enfermedad gastrointestinal aguda o trastornos renales, hepáticos, de coagulación ni insuficiencia cardiaca III/IV, entre otros criterios de exclusión. El criterio de aumento de la presión arterial sistólica (aumento > 20 mmHg en algún momento del estudio, con un valor absoluto >140 mmHg), fue significativamente mayor en el grupo de Rofecoxib que en el de Celecoxib (66 frente a 45 pacientes respectivamente). También fue significativamente más frecuente el edema en el grupo de Rofecoxib (9.5% de pacientes) que en el de Celecoxib (4.9%).

#### REACCIONES ADVERSAS A INHIBIDORES DE COX-2 COMUNICADAS AL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

Dado el interés en el seguimiento de las reacciones adversas asociadas al empleo de estos fármacos, hemos analizado las Notificaciones de sospecha de reacciones adversas por Rofecoxib o Celecoxib remitidas por los profesionales sanitarios de la Comunidad Valenciana. Desde su comercialización hasta la fecha se han recibido en el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana 57 notificaciones de sospecha de reacción adversa a Rofecoxib (fecha de alta: 1/10/1999) y 19 a Celecoxib (fecha de alta: 4/1/2000). A continuación se comentan algunos aspectos relevantes de estas notificaciones, y se detallan los órganos afectados, la gravedad de la reacción adversa y la distribución por edad y sexo de los pacientes afectados.

Como puede observarse en la tabla 1, los efectos adversos notificados con mayor frecuencia son de tipo gastrointestinal para ambos fármacos. Los segundos en frecuencia son de tipo nervioso y los trastornos generales. A diferencia de otros países, es muy escasa la notificación de efectos adversos cardiovasculares por inhibidores selectivos de COX 2.

**Tabla 1.-Órganos y Sistemas afectados**

ORGANO	ROFECOXIB	CELECOXIB
Digestivo	34	9
Transtornos Generales	17	2
S.Nervioso	13	9
Transtornos Hematológicos	4	—
Piel	5	6
T. Renales	4	—
T. Respiratorios	6	1
T. Cardiovasculares	4	—
T. Metabólicos	9	3
T. Psiquiátricos	4	2
Organos Sentidos	3	—
Organos Reproductores	1	—
Sistema musculoesquelético	—	1
<b>Total</b>	<b>104</b>	<b>33</b>

Para ambos fármacos, la mitad de las notificaciones se refieren a reacciones adversas moderadas (51% para Rofecoxib y 53% para Celecoxib). En cuatro de los casos notificados de Rofecoxib la reacción adversa fué grave, y en uno de ellos mortal por insuficiencia renal aguda.

**Tabla 2.-Gravedad de las RAM**

Gravedad	ROFECOXIB	CELECOXIB
Leve	23	9
Moderada	29	10
Grave	4	—
Mortal	1	—
<b>Total</b>	<b>57</b>	<b>19</b>

Como se refleja en la tabla 3, la mayoría de los pacientes a los que corresponden las reacciones adversas notificadas presentan una edad superior a los 60 años. Esta edad es coherente con los estudios de eficacia, en los que la edad media de los pacientes fue de 62-64 años. No disponemos de datos que indiquen si la edad media de los pacientes tratados en la Comunidad Valenciana con estos fármacos también entra en ese rango.

Tabla 3.-Distribución por edad

EDAD	ROFECOXIB	CELECOXIB
< 49	6	1
50-59	12	4
60-69	15	3
70-79	16	7
> 80	7	1
Desconocido	1	3
<b>Total</b>	<b>57</b>	<b>19</b>

También la distribución por sexo (el 74%-75% de pacientes afectados son mujeres; tabla 4) se corresponde con la distribución de pacientes en los ensayos clínicos, donde el porcentaje de mujeres fué >65%-70% en los distintos ensayos. No obstante, tampoco disponemos de datos de utilización por sexo de estos fármacos en nuestra Comunidad.

Tabla 4.-Distribución por sexo

SEXO	ROFECOXIB	CELECOXIB
Hombres	14	2
Mujeres	43	14
Desconocido	1	3
<b>Total</b>	<b>57</b>	<b>19</b>

### COMENTARIO FINAL

La clarificación del riesgo asociado al empleo de los inhibidores selectivos de la COX 2 es un dato de gran relevancia sanitaria práctica. Además, el empleo generalizado de estos fármacos a condiciones de uso no incluidas en los ensayos clínicos (patologías concomitantes, duración del tratamiento, fármacos asociados, edad de los pacientes, etc.) confieren un extraordinario valor a las notificaciones espontáneas de los profesionales sanitarios como mecanismo de producción de alerta ante reacciones adversas no esperadas, o con una frecuencia no coincidente con la de los ensayos clínicos controlados. Por ese motivo es de gran interés que, como en otros casos similares, los profesionales sanitarios notifiquen al Centro de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas a estos fármacos que detecten en su práctica asistencial.

### Bibliografía consultada

- Horga JF, Zapater P. Medicamentos: Información y evaluación de novedades terapéuticas. Fichas informativas nº 3 y nº 4. <http://www.san.gva.es/dgpf>
- Food and Drug Administration. OPDRA postmarketing safety review. Rockville, Md: Food and Drug Administration/Center for Drug Evaluation and Research; 2001. Disponible en: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1\\_11\\_thrombo.doc](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1_11_thrombo.doc)
- Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX 2 inhibitors. JAMA 2001;286:954-9.
- Whelton A, Fort JG, Puma JA, Normandin D, Bello AE, Verburg KM. Study group SUCCESS VI. 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.

### 3.-FÁRMACOS DE ESPECIAL SEGUIMIENTO EN FARMACOVIGILANCIA

El Programa de Farmacovigilancia considera particularmente importante la notificación de sospecha de reacciones adversas a fármacos de reciente comercialización o aquellos cuyo uso se asocia a reacciones graves y frecuentes. Para facilitar este seguimiento a continuación se relacionan los fármacos de reciente comercialización en España.

ABACAVIR (ZIAGEN®)	IRBESARTAN (APROVEL®, KARVEA®)	RABEPRAZOL (PARIET®)
ATORVASTATINA	LAMIVUDINA (ZEPHYR®)	RALOXIFENO
BASILIXIMAB (SIMULECT®)	LEFLUNOMIDA (ARAVA®)	RALOXIFENO (EVISTA®)
BEMIPARINA	LEPIRUDINA (REFLUDAN®)	REBOXETINA (NOREBOX®)
BRIMONIDINA (ALPHAGAN®)	LERCANIDIPINA (ZANIDIP®)	REPAGLINIDA (NOVONORM®)
BUPROPION (ZYNTABAC®)	LEVACETILMETADOL (ORLAAM®)	RIBAVIRINA (REBETOL®)
CANDESARTAN (ATACAND®)	LEVOFLOXACINO (TAVANIC®)	RITUXIMAB (MABTHERA®)
CEPPIROMA (METRAN®)	LOMEFLOXACINO (OCACIN®)	RIVASTIGMINA
CELECOXIB (CELEBREX®)	LORNOXICAM (ACABEL®)	RIVASTIGMINA (EXELON®)
CLOPIDOGREL (ISCHIVER®)	LOVASTATINA	RIZATRIPTAN (MAXALT®)
DACLIZUMAB (ZENEPAX®)	MAGNAFODIPIR (TESLASCAM®)	ROFECOXIB (VIOXX®)
DESIRUDINA (REVASC®)	MERCAPTAMINA (CYSTAGON®)	SAMARIO (LEXIDRONAM®, QUADRAMET®)
DONEPEZIL (ARICEPT®)	MIFEPRISTONA (MIFEGYNE®)	SILDENAFILO (VIAGRA®)
EFAVIRENZ (SUSTIVA®)	MIGLITOL (DIABTOL®)	SIMVASTATINA
EMEDASTINA (EMADINE®)	MILTEFOSINA (MILTEX®)	TACALCITOL
ENTACAPONA (COMTAN®)	MIZOLASTINA (MIZOLEN®)	TASONERMINA (BEROMUN®)
EPROSARTAN (TEVETENS®)	MONTELUKAST (SINGULAIR®)	TAZAROTENO (ZORAC®)
EPTIFIBATIDA (INTERGRILIN®)	MOROCTOCOG ALFA (REFACTO®)	Tc <sup>99</sup> OXIDRONATO (TECHNESCAN HDP®)
ESMOLOL (BREVIBLOC®)	MOXIFLOXACINO (ACTIRA®)	Tc <sup>99</sup> SULESOMAB (LEUKOSCAN®)
FENILPROPANOLAMINA	NARATRIPTAN (NARAMIN®)	TELMISARTAN (PRITOR®)
FEXOFENADINA (TELFAST®)	NELFINAVIR (VIRACEPT®)	TEMOZOLOMIDA (TEMODAL®)
FINASTERIDA (PROPERCIA®)	NEVIRAPINA (VIRAMUNE®)	TINZAPARINA (INNOHEP®)
FOSFENITOINA (CERENEU®)	NICORANDILO (DANCOR®)	TIROFIBAN (AGRASTAT®)
FOTEMUSTINA (MUSTOFORAN®)	NONACOG ALFA (BENEFIX®)	TOLTERODINA (UROTROL®, DETRUSILOL®)
FLUVASTATINA	OCTAFLUOROPROPANO	TOPIRAMATO (TOPAMAX®)
GADOTERIDOL (PROHANCE®)	ORLISTAT (XENICAL®)	VIGABATRINA
HIDROXICARBAMIDA	OXALIPLATINO (ELOXATIN®)	ZAFIRLUKAST (ACCOLATE®)
ILOPROST-TROMETAMOL (ILOMEDIN®)	PALIVIZUMAB (SYNAGIS®)	ZANAMIVIR (RELENZA®)
IMIGLUCERASA (CERECYME®)	PAMIDRONATO (AREDIA®)	ZOLMITRIPTAN (ZOMIG®)
IMIQUIMOD (ALDARA®)	PRAMIPEXOL	
INFLIXIMAB (REMICADE®)	PRAMIPEXOL (MIRAPEXIN®)	
IOBITRIDOL (XENETIX®)	PRAVASTATINA	



Toda la correspondencia del Boletín de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana se dirigirá a:

Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana  
Tel. 96 386 80 65 - Fax 96 386 80 13  
C/. Micer Mascó, 31 - 46010 VALENCIA



agencia española del  
**medicamento**  
Ministerio de Sanidad y Consumo

---

*Sistema Español de Farmacovigilancia*