Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

Vol. 3, n.º 2 • març - abril 2005

Generalitat de Catalunya
Departament de Sanitat
i Seguretat Social

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

- V Jornades de Farmacovigilància
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris

V Jornades de Farmacovigilància

Hemorràgia digestiva

Com a continuació del número anterior del butlletí, en aquest es resumeixen les ponències presentades a la taula rodona de les V Jornades de Farmacovigilància (Barcelona, 12 i 13 de novembre de 2004) sobre hemorràgia digestiva associada a l'ús de medicaments. Cal recordar que entre un 20 i un 30% de les hemorràgies digestives són causades per medicaments i que aquesta és una patologia amb un considerable impacte sanitari, tant per la seva incidència com per la seva gravetat.

El Dr. Xavier Vidal, de la Fundació Institut Català de Farmacologia, va presentar els resultats d'un **estudi de casos i controls sobre el risc d'hemorràgia digestiva** associada a l'ús de medicaments per als quals no es disposa d'una avaluació completa d'aquest risc. Concretament, en aquest estudi es va estimar el risc associat a antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) inhibidors selectius de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), antiagregants plaquetaris, inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS), i bloquejadors dels canals del calci.

Amb aquest objectiu es va dissenyar un estudi de casos i controls en el qual van participar 10 hospitals espanyols (des de setembre de 1998 a desembre de 2001) i 8 italians (des de novembre de 1999 a desembre de 2001), amb un seguiment total de 10,7 x 10^6 persones-anys. Es van recollir els casos d'ingrés per hemorràgia digestiva alta aguda per úlcera gàstrica o duodenal, lesions agudes de la mucosa gàstrica, duodenitis erosiva o lesions mixtes. Es van excloure els pacients amb diagnòstic endoscòpic d'hemorràgia per altres causes, discràsies hemàtiques o usuaris d'anticoagulants. Per a cada cas, es van seleccionar fins a 3 controls hospitalaris aparellats per sexe, edat, centre i temps transcorregut des de l'ingrés.

En el període d'estudi es van incloure 4.309 casos incidents, estimant-se una incidència anual de 401 casos per milió d'habitants de més de 18 anys, superior en els homes que en les dones (578 *vs* 236 casos anuals per milió) i en els de més de 70 anys que en els més joves (1.391 *vs* 255 casos anuals per milió). La letalitat als 14 dies va ser d'un 2,2%.

Després de les exclusions secundàries van quedar disponibles per a l'anàlisi 2.813 casos i 7.193 controls. Els resultats van confirmar riscos ja coneguts d'alguns AINE clàssics, com l'elevada gastrotoxicitat del ketorolac (OR 24,8; IC95% 8,0-77,0) i del piroxicam (OR 15,5; IC95% 10,0-24,2), o la baixa toxicitat comparativa, per exemple, de l'ibuprofèn (OR 3,1; IC95% 2,0-5,0). En canvi, no van confirmar l'associació entre major selectivitat per la COX-2 i riscos menors d'hemorràgia digestiva; la nimesulida (OR 3,2; IC95% 1,9-5,6), el meloxicam (OR 5,7; IC95% 2,2-15,0), i el rofecoxib (OR 7,2; IC 95% 2,3-23,0) van mostrar riscos intermedis. El risc associat al celecoxib va ser de la meitat del del rofecoxib, però es basa en pocs pacients exposats. D'altra banda, els antiagregants en conjunt es van associar a un risc moderat (OR 3,4; IC95% 2,9-4,1) que s'incrementa amb l'ús concomitant amb AINE (OR 16,6; IC95% 11,3-24,3). Per últim, no es van confirmar els riscos descrits pels ISRS (OR 1,1; IC95% 0,8-1,5) i els bloquejadors dels canals del calci (OR 1,2; IC95% 1,0-1,5).

A la ponència sobre **polimorfismes genètics i hemorràgia digestiva**, el Dr. Adolfo Figueiras, del Departament de Medicina Preventiva i Salut Pública de la Universitat de Santiago de Compostel·la, va revisar les hipòtesis que relacionen la variabilitat interindividual en la resposta als medicaments i els polimorfismes (diferents formes de presentació dels gens responsables de la codificació de proteïnes) d'enzims responsables de la seva metabolització.

En aquest sentit, s'ha suggerit que polimorfismes de la isoforma C9 del citocrom P-450 (CYP2C9) —enzim implicat en la metabolització d'alguns AINE— podrien estar en relació amb el risc d'hemorràgia digestiva associada a aquests fàrmacs. Una hipòtesi semblant ha relacionat els polimorfismes del CYP2D6 amb el risc d'hemorràgia gastrointestinal associada a l'ús d'ISRS.

A partir d'aquestes hipòtesis, s'ha dissenyat un estudi de casos i controls que té per objectiu avaluar la possible interacció entre el consum d'AINE i ISRS i la presència de polimorfismes de metabolització lenta en el CYP2C9 i el CYP2D6, en relació amb l'hemorràgia digestiva. En aquest estudi hi participen quatre hospitals espanyols, que cobreixen una població total de més de 1,5 milions d'habitants. Els casos són pacients que ingressen amb diagnòstic principal de perforació ulcerosa o hemorràgia digestiva alta; s'exclouen els pacients amb diagnòstic endoscòpic de gastritis crònica, esofagitis, angiodisplàsia, diverticulitis, varices esofàgiques, carcinoma gàstric o duodenal, i síndrome de Mallory-Weiss, entre d'altres. Per cada cas s'inclouen tres controls. En cada pacient inclòs en l'estudi, a més de l'anamnesi farmacològica, es realitza una determinació de polimorfismes dels gens CYP2C9 i CYP2D6.

L'estudi va començar el gener de 2003 i està previst que duri fins a l'octubre de 2005, incloent en total 500 casos i 1.500 controls. A finals d'octubre de 2004 s'havien inclòs 172 casos i 307 controls.

Per últim, el Dr. Jean-Louis Montastruc, del *Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament* de Toulouse, va centrar la seva ponència en les **diferències entre metges de diferents especialitats en la percepció del risc de gastrotoxicitat**.

Va presentar els resultats d'una enquesta realitzada a 172 metges (69 generalistes, 45 gastroenteròlegs i 58 reumatòlegs), als quals se'ls va demanar que assenyalessin quin era el risc de gastrotoxicitat associat a quatre grups d'AINE segons la seva percepció personal, mitjançant una escala analògica visual de 0 a 10. Els quatre grups d'AINE estudiats van ser els derivats indòlics (que inclouen, per exemple, la indometacina), els oxicams (com ara, el piroxicam), els derivats arilcarboxílics (com el diclofenac), i els coxibs (com el rofecoxib i el celecoxib).

Aquest estudi va mostrar que els generalistes i els gastroenteròlegs puntuaven riscos més alts (mediana de la puntuació de 4,8 i 4,6, respectivament) que els reumatòlegs (3,6) per als AINE en conjunt, però també quan es comparaven cadascun dels quatre grups. Probablement s'estava reflectint el fet que tant els metges generals com els digestòlegs són els que més freqüentment es veuen involucrats en l'atenció a pacients que presenten reaccions adverses a AINE. D'altra banda, aquests resultats podrien suggerir que els reumatòlegs centren més el seu interès en l'eficàcia que en la toxicitat d'aquests medicaments.

Hi va haver d'altres resultats destacables, com ara que el grup que es va considerar més gastotròxic pel conjunt de metges no va ser el dels oxicams, tal com s'ha vist en diferents estudis farmacoepidemiològics, sinó que ho van ser els derivats indòlics (mediana de la puntuació: 5,3). Aquest fet planteja la qüestió de si la difusió d'informació sobre reaccions adverses a medicaments és prou eficient o s'hauria de millorar.

Els oxicams van ser el segon grup en puntuació (5), seguits dels AINE arilcarboxílics (4); els coxibs van ser considerats els menys gastotròxics (1,9). La baixa puntuació del risc percebut per als coxibs també va ser un resultat interessant i es va suggerir que, atesa l'escassa experiència d'ús d'aquests medicaments en el moment en què es va realitzar l'estudi (pocs mesos després de la seva comercialització), s'estava reflectint la influència de la publicitat de la indústria farmacèutica.

Conclusions

Les V Jornades de Farmacovigilància van comptar amb la presència de gairebé 300 assistents, metges i farmacèutics de diferents àmbits assistencials, responsables de farmacovigilància de laboratoris farmacèutics i tècnics dels centres del Sistema Espanyol de Farmacovigilància. Els col·loquis entre els assistents van motivar enriquidors intercanvis de punts de vista i, d'altra banda, les comunicacions lliures a les taules rodones i els treballs presentats en forma de pòster van posar de manifest l'interès dels professionals sanitaris de diferents àmbits sobre les qüestions relacionades amb la seguretat dels medicaments.

Les discussions que es van mantenir durant les Jornades van servir per fer palesa la necessitat d'estratègies i mètodes que optimitzin el rendiment del sistema de notificació espontània amb la col·laboració de tots els actors implicats. Aquest serà un dels principals reptes als quals s'enfrontarà ara el Sistema Espanyol de Farmacovigilància, després d'haver celebrat el seu 20è aniversari.

Trobareu més informació a
http://www.icf.uab.es/farmavigila/Tarjetag/jornades.htm

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

En els darrers mesos, s'han anunciat diverses mesures reguladores relatives a la seguretat dels antiinflamatoris inhibidors selectius de la COX-2. En aquest número us presentem les notes informatives de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS).

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a
http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/farmacia/comrismed.htm

Suspensió de la comercialització del rofecoxib

El 30 de setembre de 2004 es va retirar el **rofecoxib** del mercat a tot el món, després que una anàlisi provisional de les dades de l'estudi APPROVe (*Adenomatous Polyp Prevention On Vioxx*) en la prevenció de la recurrència de pòlips colorectals mostrés un augment de la incidència d'infart de miocardi (IAM) i d'accident vascular cerebral (AVC) en els pacients tractats amb rofecoxib (25 mg al dia) durant 18 mesos, en comparació dels tractats amb placebo.[1] Segons les dades d'aquest estudi, el tractament a llarg termini amb rofecoxib s'associaria a un augment del risc de 7,5 esdeveniments greus per 1.000 pacients a l'any.[2] La retirada del rofecoxib va generar forts dubtes sobre la seguretat de tots els inhibidors de la COX-2 i si aquest augment de risc cardiovascular és un efecte de classe.

Noves dades sobre la seguretat cardiovascular del celecoxib

El 17 de desembre de 2004 s'anunciava l'aturada precoç de l'assaig APC (*Adenoma Prevention with Celecoxib*) amb **celecoxib** en la prevenció de la poliposi de còlon, perquè augmentava el risc d'esdeveniments cardiovasculars.[3] En aquest assaig, del *National Cancer Institute* nord-americà, després d'una mitjana de 33 mesos es va observar un augment del risc d'esdeveniments cardiovasculars greus (IAM, AVC i mort) de 2,5 amb celecoxib 400 mg al dia i de 3,4 amb 800 mg al dia en comparació de placebo, el qual es va fer palès després de 10 a 12 mesos de tractament.[4] No obstant, en un altre assaig (PreSAP, *Prevention of Spontaneous Adenoma Polyps*), no s'hi ha comunicat un augment de risc cardiovascular amb celecoxib. En la seva nota informativa, l'AEMPS recomana no superar la dosi de 400 mg al dia (en l'artrosi la dosi és de 200 mg al dia) i en desaconsella l'ús de celecoxib en pacients d'alt risc cardiovascular.

Risc cardiovascular i reaccions dermatològiques greus amb parecoxib

El 27 de desembre de 2004, l'AEMPS va alertar sobre el risc de reaccions adverses cardiovasculars i dermatològiques greus amb **parecoxib i valdecoxib**.[5] El parecoxib s'administra per via parenteral i una vegada administrat, és hidrolitzat a valdecoxib; està autoritzat per al tractament a curt termini del dolor postoperatori. El valdecoxib, d'estructura sulfamídica com el celecoxib, no es va comercialitzar a Espanya, però va ser aprovat per l'EMEA el març de 2003 per a l'alleujament simptomàtic en el tractament de l'artrosi i l'artritis reumatoide, i el tractament de la dismenorrea primària. En dos estudis en pacients sotmesos a derivació coronària es va observar una major incidència d'esdeveniments tromboembòlics greus (IAM i AVC) en els tractats amb parecoxib i valdecoxib, en comparació dels que van rebre placebo.

L'AEMPS, juntament amb l'EMEA, en contraindica l'ús en el tractament del dolor en pacients sotmesos a cirurgia de derivació coronària, i recomana la interrupció del tractament en cas d'aparició d'erupcions cutànies, lesions de mucoses o qualsevol altre signe d'hipersensibilitat. El passat 7 d'abril es va anunciar la retirada del valdecoxib als Estats Units i a Europa, perquè es va considerar que la seva relació benefici/risc és desfavorable (manquen dades sobre la seva seguretat cardiovascular a llarg termini, s'associa a un risc de reaccions cutànies greus i no ha mostrat avantatges).[6,7]

Restriccions en l'ús de tots els inhibidors de la COX-2

Després de la revisió final de l'EMEA, el juny de 2005 l'AEMPS i la resta d'agències europees van anunciar la decisió de contraindicar tots els **inhibidors de la COX-2** en pacients amb cardiopatia isquèmica, AVC, insuficiència cardíaca o malaltia arterial perifèrica; tenir precaució si es prescriuen en pacients de risc cardiovascular; emprar

la dosi mínima efectiva durant el menor temps possible; advertir que l'ús concomitant amb àcid acetilsalicílic, fins i tot a dosis baixes, augmenta el risc d'úlcera gastrointestinal; i contraindicar l'etoricoxib en pacients amb hipertensió no regulada.[8,9]

Bibliografia

1 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa. Ref: 2004/10. 30 de setembre de 2004.
http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont_rofecoxib.htm

2 Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. N Engl J Med 2005;352:1092-102.

3 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa. Ref: 2004/15. 20 de desembre de 2004.
http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/pdf/celebrex.pdf

4 Solomon SD, McMurray JJV, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. N Engl J Med 2005;352:1071-80.

5 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa. Ref: 2004/17. 27 de desembre de 2004.
http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/pdf/parecoxib_NI.pdf

6 European Medicines Agency. EMEA/121637/2005. 7 d'abril de 2005.
http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/12163705en.pdf

7 FDA Public Health Advisory. FDA Announces Important Changes and Additional Warnings for COX-2 Selective and Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). 7 d'abril de 2005.
http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/COX2.htm

8 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa. Ref: 2005/05. 18 de febrer de 2005.
http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/pdf/NI_2005-5.pdf

9 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa. Ref: 2005/12. 29 de juny de 2005.
http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/pdf/NI_2005-12.pdf

Director Rafael Manzanera López. **Subdirector** Joan Serra Manetas.

Comitè editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Joan Costa, Eduard Diogène, Mª José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Consuelo Pedrós, Neus Rams.

Subscripcions: Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 427 46 46. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.es, o bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@ics.scs.es

ISSN 1696-4136 - Dipòsit Legal B-6420-2003