

Farmacovigilancia orientada a los pacientes: reflexiones de treinta años de experiencia

Laporte J-R

A finales de 2008 y principios de 2009 he tomado notas sobre reflexiones algo deslavazadas tras treinta años de trabajo en farmacovigilancia. Espero que sean útiles a quienes tienen ahora la responsabilidad de la renovación, la adaptación a las nuevas circunstancias de nuestro sistema nacional de salud, la sociedad de la información, las nuevas tecnologías y la protección de la salud de los ciudadanos. Las he numerado con el fin de saltar más fácilmente de una a otra.

1. Prescripción de medicamentos y salud pública

Cuando a finales de 1979 se inició el programa piloto de notificación espontánea en Cataluña, el mismo concepto de la farmacovigilancia era casi completamente desconocido para las autoridades sanitarias y para los profesionales de salud. En el Ministerio de Sanidad había un Servicio de Farmacovigilancia, que se ocupaba de la vigilancia de las oficinas de farmacia.

El establecimiento del sistema de notificación voluntaria en Cataluña y la investigación en esta materia (en un programa de vigilancia intensiva hospitalaria en niños) fue el resultado del desarrollo de una Unidad de Farmacolo-

gía Clínica en la *Universitat Autònoma* y en un hospital universitario. En nuestro centro la notificación espontánea fue iniciada y sigue siendo desarrollada como parte de una estrategia más amplia de comunicación y colaboración entre la unidad de farmacología clínica (hoy servicio hospitalario, instituto, fundación y centro colaborador de la Organización Mundial de la Salud) y los prescriptores, con atención especial a los de atención primaria.

Esta estrategia incluye también la investigación en utilización de medicamentos, la información sobre medicamentos y la formación continuada. La práctica nos ha enseñado que la formación continuada, originalmente destinada a médicos, alcanzó no sólo a otros profesionales de salud, sino también a las autoridades y al conjunto del sistema sanitario. El contexto político y social era el de la construcción de la democracia. El de la farmacología clínica estaba marcado por la publicación de la primera edición del Informe Técnico sobre Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS).¹

En los casi 30 años transcurridos, el consumo de medicamentos ha cambiado radicalmente. Hemos pasado del dominio de los antibióticos y los productos de eficacia no demostrada o irracionales, al de “medicamentos basados en pruebas” (lo que no necesariamente equivale a prescripción de medicamentos basada en pruebas).

La experiencia de notificación espontánea iniciada en Cataluña recibió un fuerte apoyo del Ministerio de Sanidad. En 1983, la Dirección General de Farmacia, entonces dirigida por Félix Lobo, comprendió la necesidad de la colaboración entre autoridades reguladoras y profesionales independientes de la administración sanitaria que desempeñaban su labor en la universidad y en hospitales, y que aportaban la experiencia de su proximidad a los prescriptores.

Sin duda, la integración de España en la UE contribuyó al desarrollo de un marco legislativo y cultural que favoreció no sólo las actividades de farmacovigilancia, sino también el seguimiento del consumo (por ejemplo, desarrollo del CINIME, Centro Nacional de Información del Medicamento), la información independiente sobre medicamentos y terapéutica (la *International Society of Drug Bulletins* fue fundada en el Ministerio de Sanidad) y el desarrollo profesional de la farmacología clínica y de la farmacia en el seno del sistema de salud. El impulso de Félix Lobo en estas actividades también fue decisivo.

El apoyo institucional del Ministerio de Sanidad permitió extender rápidamente la notificación espontánea a otras comunidades autónomas. Una de las herencias todavía vivas de aquellos primeros años es que casi todos los centros autonómicos del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) publican boletines informativos de farmacovigilancia. En mi opinión, esto refleja la voluntad de contacto, servicio y apoyo a los prescriptores con la que nació la tarjeta amarilla. Mientras los boletines regionales van desapareciendo en otros países, en España siguen vivos y son leídos por los profesionales de salud.

2. Aportación específica de la notificación espontánea en España

En los casi 30 años transcurridos desde los inicios, la tarjeta amarilla ha originado numerosas señales de problemas de seguridad. No sólo se han replicado los hallazgos de otros países que nos llevaban la delantera en regulación, información independiente y prescripción razonada. Llamen poderosamente la atención las señales generadas de problemas de seguridad relacionados con fármacos que no tenían una eficacia demostrada, a menudo fármacos en busca de una indicación. Ninguno de los fármacos citados en la tabla 1 había sido comercializado en los países nórdicos, el Reino Unido o Estados Unidos, paí-

Tabla 1.

Efectos indeseados de fármacos sin eficacia demostrada identificados con la tarjeta amarilla: Los fármacos inútiles no son placebos

Agranulocitosis por cinepacida, un “vasodilatador cerebral”
Parkinsonismo y depresión por cinaricina, un “vasodilatador cerebral” promovido sobre todo para la “arteriosclerosis cerebral”
Hepatitis por bendazaco, un AINE aprobado y promovido para retrasar la evolución de las cataratas
Síndrome de Guillain Barré por gangliósidos, promovidos para diversas indicaciones (por ej., dolor neuropático)
Agranulocitosis por piritildiona, un supuesto hipnótico tan suave que solía dispensarse sin receta
Agranulocitosis por dobesilato
Reacciones extrapiramidales y psiquiátricas por veraliprida, una ortopramida promovida para el tratamiento de síntomas de la menopausia

ses que eran prácticamente la única fuente de publicaciones innovadoras en farmacología clínica y terapéutica.

La evaluación de la relación beneficio-riesgo de estos fármacos era fácil, por lo menos sobre el papel: la ausencia de pruebas de eficacia unida a la de toxicidad debía conducir, por lo menos en teoría, a una decisión casi automática. No todos fueron retirados del mercado, a pesar de la gravedad de las reacciones adversas a que dieron lugar y a pesar, en algunos casos, de la amplitud de su consumo. La tarjeta amarilla contribuyó a la limpieza del mercado, y a la vez demostró que los intereses del mercado pesan a menudo más que los de la salud.

3. Efectos indeseados de tipo B: farmacovigilancia de primera generación

La focomelia por talidomida fue el detonante de la farmacovigilancia en el mundo. Tras su descubrimiento, a principios de los sesenta, farmacólogos clínicos, salubristas, farmacéuticos y otros profesionales de varios países reflexionaron para poner en marcha métodos de vigilancia epidemiológica que evitaran una nueva tragedia. La notificación espontánea se basaba en una idea muy simple: si se estimulaba la creación de registros de acontecimientos clínicos adversos e inesperados que ocurren en pacientes tratados con cualquier fármaco, se podrían detectar de manera temprana los efectos adversos producidos por cada medicamento, incluso a pesar de que estos registros fueran incompletos. Si la focomelia fue descubierta con relativa rapidez, fue porque se trataba de una enfermedad rara, que llamaba la atención. Probablemente, si la talidomida hubiera sido causa de comunicación interauricular o de sindactilia, malformaciones más frecuentes, habría pasado desapercibida. La focomelia era extremadamente rara, y por eso llamó la atención. Si se podían crear los citados registros, se podrían identificar efectos adversos más frecuentes y más inespecíficos, como los que también causó la talidomida, aunque inicialmente pasaron desapercibidos.²

La notificación espontánea nació como reacción a la focomelia por talidomida, un efecto adverso de tipo B, totalmente inesperado, no relacionado con el efecto farmacológico ni con la enfermedad o problema tratado. Fue la

farmacovigilancia de primera generación. No ha perdido su vigencia: permite descubrir nuevas señales, a veces de efectos causados por los propios medicamentos o por su mal uso.

4. Los servicios hospitalarios de urgencias

Los servicios hospitalarios de urgencias concentran la patología aguda moderada o grave que ocurre en la comunidad. Son por lo tanto excelentes observatorios de la patología común en general, y de la causada por medicamentos en particular. A partir de los años setenta se comenzaron a publicar observaciones sobre efectos indeseados identificados en servicios hospitalarios de urgencias. Los primeros estudios de este tipo comenzaron a mostrar que los efectos adversos causantes de ingreso hospitalario no eran necesariamente patologías raras e inesperadas de tipo B, sino patologías tan frecuentes en Urgencias como hemorragia gastrointestinal, bloqueo aurículo-ventricular y otras arritmias, crisis hipertensivas, infarto de miocardio, crisis de broncoespasmo agudo, confusión aguda, descompensación de insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal aguda, etc. También pusieron de manifiesto que la patología por fármacos es clínicamente inespecífica, y en consecuencia la importancia de una anamnesis farmacológica detallada para su diagnóstico. A pesar de su falta de finura metodológica, el metanálisis de Lazarou y colaboradores³ de 1998 mostró que en los países desarrollados los efectos indeseados de los medicamentos son una de las primeras causas de muerte y enfermedad. Los primeros estudios en servicios de urgencias abrieron la puerta a la farmacovigilancia de segunda generación.

5. Atención a la incidencia: farmacovigilancia de segunda generación

A finales de los sesenta y principios de los setenta se publicaron las primeras “series” de efectos indeseados reunidos por notificación espontánea: los que encabezaban las listas eran invariablemente de tipo B:⁴⁻⁹ discrasias hemáticas, reacciones de hipersensibilidad, hepatitis fulminante, toxicoder-

mias, acidosis lácticas,¹⁰ con alguna referencia a los ataques de asma grave por estimulantes β -adrenérgicos¹¹ y a la enfermedad tromboembólica por contraceptivos orales.¹² Casi nada sobre hemorragia gastrointestinal, infarto de miocardio o cáncer. En los años setenta se publicaron los primeros grandes estudios epidemiológicos sobre efectos indeseados de los medicamentos: primeros estudios de casos y controles sobre hemorragia gastrointestinal en relación al uso de ácido acetilsalicílico, enfermedad tromboembólica y contraceptivos hormonales y adenocarcinoma vaginal y dietilestilbestrol.¹³ Estos últimos eran efectos de tipo A, relacionados con la acción y el efecto farmacológico de los fármacos causantes. Poco a poco se fue comprobando que eran precisamente estos efectos, no tan llamativos como los inesperados de tipo B, los principales causantes de morbimortalidad de origen farmacológico. Los primeros grandes estudios observacionales examinaron riesgos de enfermedades más comunes, como cáncer,^{14,15} hemorragia gastrointestinal,¹⁶ etc.

Los estudios epidemiológicos observacionales constituyen la farmacovigilancia de segunda generación. Han contribuido a dar una perspectiva epidemiológica y sanitaria de los efectos adversos más frecuentes de los fármacos (tabla 2).

Tabla 2.
Orden de magnitud de la incidencia anual de algunas patologías potencialmente causadas por fármacos (incidencia por todas las causas)

De 1 a 10 por 10 ⁶	De 10 a 100 por 10 ⁶	>100/10 ⁶
Anemia aplásica	Trombocitopenia	Hemorragia gastrointestinal
Agranulocitosis	Anemia hemolítica	Bloqueo auriculoventricular
Síndrome de Stevens-Johnson	Síndr. de Guillain-Barré	Infarto de miocardio
Necrolisis epidérmica tóxica	Enfermedad de Parkinson	Broncospasmo
Hepatitis fulminante	Hepatitis clínica grave	Elevación transaminas
Focomelia	Anafilaxia	Crisis hipertensiva
	Insuf. renal aguda	Descompensación de insuficiencia cardíaca congestiva
	Muerte súbita cardíaca	Fractura de cuello de fémur
	Pancreatitis aguda	Cáncer de mama
		Muerte (todas las causas)

6. Los paradigmas de la farmacoepidemiología

Se tiende a pensar que, en lo que se refiere a métodos, por una parte los ensayos clínicos evalúan los efectos beneficiosos, y por la otra las series de casos (reunidas por notificación espontánea o en puntos específicos del sistema de salud) y los estudios observacionales identifican y evalúan los efectos adversos.

Las experiencias recientes desmienten esta simplificación.¹⁷⁻³⁰ La introducción generalizada de los megaensayos clínicos y del metanálisis de ensayos clínicos han permitido la evaluación e incluso el descubrimiento de efectos indeseados de medicamentos que no eran conocidos o habían sido inadecuadamente apreciados. Esta estrategia tiene la ventaja de que se basa en datos obtenidos por aleatorización de los tratamientos, con lo que esto tiene de evitación de sesgos, y la desventaja de que los ensayos no fueron generalmente diseñados para estudiar efectos adversos, y menos los inesperados; esto último puede introducir sesgo de selección en los metanálisis. No obstante, en los últimos años se han descubierto, apreciado o cuantificado varios efectos adversos mediante el análisis cuidadoso de la información producida por ensayos clínicos (tabla 3).

En mi opinión, estas novedades son significativas, y obligarán a las agencias reguladoras y a las compañías farmacéuticas a incluir el seguimiento cuidadoso de los ensayos clínicos, y su metanálisis, entre los métodos de farma-

Tabla 3.

Efectos indeseados de fármacos identificados y cuyo riesgo ha sido evaluado en ensayos clínicos y metanálisis de ensayos clínicos

Cáncer de mama por tratamiento hormonal sustitutivo (THS) ^{17,18}
Enfermedad tromboembólica por THS ¹⁷
Suicidio por antidepresivos ISRS en niños ¹⁹
Incremento de la mortalidad por excesiva corrección de la anemia con epoetinas ²⁰
Suicidio por antiepilépticos ²¹
Infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca por rofecoxib, ²² celecoxib ²³ y diclofenaco ²⁴
Fibrilación auricular por bifosfonatos ²⁵
Infarto de miocardio por broncodilatadores anticolinérgicos inhalados ²⁶
Insuficiencia cardíaca e incremento de la mortalidad por doxazosina ²⁷
¿Ezetimiba y cáncer? ^{28,29,30}

covigilancia. La farmacovigilancia de tercera generación deberá prestar una atención más sistemática a los resultados de los ensayos clínicos anteriores o posteriores a la comercialización.

7. La seguridad depende sólo en parte de los fármacos

En estos años hemos comprobado que a menudo los efectos indeseados han sido más causados por prescripciones poco meditadas y nada individualizadas, más que por las características de determinados fármacos. Debemos prestar atención a los patrones de consumo. En ocasiones, nos hemos contentado con analizar sus aspectos cuantitativos, sin examinar los más cualitativos. El problema recientemente difundido de la posible inhibición del efecto antiagregante del clopidogrel por el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) es más clínico que regulador. ¿Cuántos pacientes tratados con clopidogrel podrían ser igualmente tratados con AAS? ¿Cuántos toman simultáneamente un IBP? ¿Cuántos lo necesitan realmente?

Si la farmacovigilancia no examina la manera cómo se utilizan los medicamentos en la práctica clínica, difícilmente podrá proteger a los usuarios de medicamentos.

8. Los efectos indeseados de los medicamentos ocurren en los sistemas de salud, no en los organismos reguladores

En estos años las autoridades reguladoras, dependientes directamente de los ministerios de salud, que eran parte integrante de los sistemas de salud, se han convertido en agencias, cuyo objetivo primordial es más regular el mercado que regular el uso de medicamentos y promover su uso razonado y razonable. Las agencias no siempre han sabido adaptarse a su nuevo papel de árbitros del mercado. Pretenden difundir información sintetizada sobre los medicamentos que aprueban y regulan, confunden la autorización de comercialización con la financiación por el correspondiente sistema nacional de salud y la promoción del uso razonado. En ocasiones, pretenden incluso recomendar

que no se usen medicamentos que ellas mismas aprueban. Esto es difícilmente comprensible para los prescriptores y otros profesionales, quienes a menudo se preguntan por qué la mano derecha de la administración pública no sabe lo que hace su mano izquierda.

Una gran parte de la patología yatrogénica es evitable. La prevención, identificación y cuantificación del riesgo de reacciones adversas es sobre todo responsabilidad del sistema de salud, porque es en el sistema de salud donde se prescriben y usan los medicamentos, donde ejercen sus efectos beneficiosos y adversos, y donde se informan y se forman los prescriptores y otros profesionales responsables de su utilización. Cuando las decisiones en farmacovigilancia se limitan a una interacción entre regulador y prescriptor, desligada del sistema de salud y de sus profesionales y pacientes, se tiende más a examinar la salud de los medicamentos que la de los que los toman.

El inicio de la farmacovigilancia en España iba en esta dirección, pero el mercado, con la ayuda de los reguladores sin duda bienintencionados (o no), ha desplazado el centro de interés desde las poblaciones a los medicamentos.

9. Farmacovigilancia de tercera generación: comunicar y prevenir

Recientemente se ha publicado un estudio de cohortes³¹ en el que se examinó el efecto de los antiinflamatorios no esteroides (AINE) sobre el riesgo de descompensación de insuficiencia cardiaca (IC). En una base de datos danesa se identificaron 107.092 ingresos hospitalarios por primer diagnóstico de IC entre 1995 y 2004. Se identificó el uso de AINE a través de registros nacionales de dispensación. Se observó que 36.354 de estos pacientes recibieron por lo menos una dispensación de un AINE. De los 107.092 originalmente identificados, fallecieron 60.974 (56,9%), 8.970 (8,4%) reingresaron en hospital a causa de infarto de miocardio (IAM) y 39.984 (37,5%) reingresaron por IC. En relación con el uso de AINE se apreciaron los siguientes riesgos de mortalidad:

- rofecoxib 1,70 (IC95%, 1,58-1,82),
- celecoxib 1,75 (1,63-1,88),
- ibuprofeno 1,31 (1,25-1,37),

- diclofenac 2,08 (1,95-2,21),
- naproxeno 1,22 (1,07-1,39),
- otros AINE 1,28 (1,21-1,35).

En rigor, este estudio no aporta muchos nuevos datos. Se sabe desde hace décadas que los AINE inhiben la excreción de sodio y agua y dan lugar a retención de líquidos. Por lo tanto, es de esperar que descompensen una IC o incluso que pongan de manifiesto una IC asintomática. También pueden dar lugar a un aumento de la presión arterial. Con mayor o menor fortuna, también se advierte desde hace tiempo a los prescriptores de los riesgos de los AINE en pacientes con IC. Los estudios en servicios hospitalarios de urgencias revelan sistemáticamente casos de descompensación de IC en pacientes que toman AINE. El estudio aporta también estimaciones de riesgo para diferentes AINE – siempre discutibles, sobre todo si se tienen en cuenta su naturaleza observacional y otras limitaciones metodológicas – y nos recuerda que la prevalencia de la IC aumenta con el envejecimiento de la población y que el uso de AINE es muy frecuente. Además, descarta que haya un AINE en particular que sea seguro a este respecto. Aunque este estudio no aporte mucha información nueva, constituye una de tantas oportunidades de crear conocimiento en el sistema de salud.

Imaginemos que las historias clínicas de los pacientes se encuentran en soporte electrónico. Imaginemos que podemos conocer los medicamentos prescritos a cada paciente. Imaginemos que podemos identificar a los que tienen IC, bien porque en su historia consta un antecedente de ingreso hospitalario por esta causa, o bien porque son identificables por la medicación que toman. Imaginemos que se pueden enviar mensajes a los prescriptores a través de la estación clínica de trabajo. Pues bien, este futuro ya ha llegado. A pesar de que las historias clínicas (en soporte electrónico) no contengan toda la información, a pesar de las imperfecciones de cualquier sistema de información, la información “está allí”, y va a estarlo cada día más. No sólo en bases de datos de algunos pacientes seleccionados, sino en las historias clínicas de toda la población.

Esta nueva situación permite el desarrollo de una farmacovigilancia mucho más proactiva, más preventiva. En relación con el ejemplo citado anteriormente de los AINE y la ICE, se puede imaginar que, además (o en lugar) de difundir notas informativas de manera general, se pueden enviar mensajes

a los médicos en los que se les advierta de que sus pacientes fulanita y menganita están recibiendo un AINE pero tienen IC, con una referencia al nuevo estudio y una sugerencia de revisar su tratamiento.

En el futuro la farmacovigilancia debe orientarse no sólo a recoger información, ya sea en forma de series de casos o de estudios controlados. Debe prevenir, debe formar, debe invitar a la investigación, debe tomar una orientación más individualizada para cada paciente y para cada prescriptor. Esta será la farmacovigilancia del futuro, de tercera o cuarta generación.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud, Serie de Informes Técnicos, nº 615. Selección de Medicamentos Esenciales. Informe de un Comité de Expertos de la OMS. Ginebra 1977.
2. Taussig H B. A study of the German outbreak of phocomelia. JAMA 1962;180:1106-14.
3. Lazarou J, Pomeranz B H, Corey P N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998;279:1200-05.
4. Westerholm B. Oral contraceptives and jaundice. Swedish experience. Proc Eur Soc Study Drug Toxicity 1969;10:158-63.
5. Böttiger LE, Nordlander M, Strandberg I, Westerholm B. Deaths from drugs. An analysis of drug-induced deaths reported to the Swedish Adverse Drug Reaction Committee during a five-year period (1966-1970). J Clin Pharmacol 1974;14:401-07.
6. Böttiger LE, Westerholm B. Acquired haemolytic anaemia. II Drug-induced haemolytic anaemia. Acta Med Scand 1973;193:227-31.
7. Böttiger LE, Westerholm B. Drug induced blood dyscrasias in Sweden. BMJ 1973;3:339-43.
8. Böttiger LE, Westerholm B. Thrombocytopenia. II. Drug-induced thrombocytopenia. Acta Med Scand 1972;191:541-48.
9. Böttiger LE, Westerholm B. Aplastic anaemia. II. Drug-induced aplastic anaemia. Acta Med Scand 1972;192:319-21.

10. Bergman U, Boman G, Wiholm B-E. Epidemiology of adverse drug reactions to phenformin and metformin. *BMJ* 1978;2:464-66.
11. Stolley P D. Asthma mortality: why the United States was spared an epidemic of deaths due to asthma. *Am Rev Respir Dis* 1972;105:883-90.
12. Inman W H W, Vessey M P, Westerholm B, Engelund A. Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report to the Committee on Safety of Drugs. *BMJ* 1970;2:203-09.
13. Herbst A L, Ulfelder H, Poskanzer D C. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971;284:878-81.
14. Antunes CMF, Stolley P D, Rosenhein N B, Davies J L, Tonascia J A, Brown C, Burnett L, Rutledge A, Pokempner M, García R. Endometrial cancer and estrogen use. Report of a large case-control study. *N Engl J Med* 1979;300:9-13.
15. Shapiro S, Kaufman D W, Slone D, Rosenberg L, Miettinen O S, Stolley P D, Rosenhein N B, Watring W G, Leavitt Jr T, Knapp R C. Recent and past use of conjugated estrogens in relation to adenocarcinoma of the endometrium. *N Engl J Med* 1980;303:485-9.
16. Levy M. Aspirin use in patients with major upper gastrointestinal bleeding and peptic-ulcer disease. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *N Engl J Med* 1974;290:1158-62.
17. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002;360:942-44.
18. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, Edwards BK, Berry DA. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007;356:1670-74.
19. Whittington C J, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-45.
20. Strippoli GFM, Tognoni G, Navaneethan SD, Nicolucci A, Craig JC. Haemoglobin targets: we were wrong, time to move on. *Lancet* 2007;369:346-50.

21. Antiepileptic drugs and suicidality. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Office of Translational Sciences. Office of Biostatistics. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4372b1-01-FDA.pdf>
22. Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe P A, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004;364:2021-29.
23. Solomon SD, Wittes J, Finn PV, Fowler R, Viner J, Bertagnolli MM, Arber N, Levin B, Meinert CL, Martin B, Pater JL, Goss PE, Lance P, Obara S, Chew EY, Kim J, Arndt G, Hawk E, and for the Cross Trial Safety Assessment Group. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials. The Cross Trial Safety analysis. *Circulation* 2008;117:2104-13.
24. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006;332:1302-08.
25. Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2007;356:1895-96.
26. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:1439-50.
27. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000;283:1967-75.
28. Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, Califf R. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 2008;359:1357-66.
29. Fleming TR. Identifying and addressing safety signals in clinical trials. *N Engl J Med* 2008; 359:1400-02.

30. Drazen JM, D'Agostino RB, Ware JH, Morrissey S, Curfman GD. Ezetimibe and cancer - An uncertain association. *N Engl J Med* 2008;359:1398-99.
31. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Fosbøl EL, Sørensen R, Folke F, Buch P, Gadsbøll N, Rasmussen S, Poulsen HE, Køber L, Madsen M, Torp-Pedersen C. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med* 2009;169:141-49.