

# Seguridad cardiovascular de los inhibidores selectivos COX-2 y de los AINEs no selectivos

Por Dr. Guillermo Rafael Prozzi y Dra. Soledad Carlson (\*)

Los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX), los coxibs, tuvieron su origen a principios de la década del 90, cuando se identificaron dos isoenzimas de la COX con diferentes patrones de expresión, la COX-1 y la COX-2. Las propiedades antiinflamatorias y analgésicas de los AINEs (antiinflamatorios no esteroideos) se relacionan con la inhibición de la COX-2, mientras que los efectos adversos gastrointestinales (GI), **importante causa de morbimortalidad de este grupo de medicamentos**, parecían asociarse con la inhibición de la COX-1. Esto llevó a una rápida investigación y desarrollo de moléculas altamente selectivas para la inhibición de la COX-2, con la esperanza de lograr fármacos antiinflamatorios y analgésicos con menores efectos adversos GI.

El primero en comercializarse fue el celecoxib de Pfizer, en 1999, con récord de ventas. En su primera semana en el mercado norteamericano se prescribieron 322 mil recetas, y sus ventas aumentaron de 2.623 millones de dólares en el año 2000, a 3.114 en el 2001, sólo en EE.UU<sup>1</sup>. El éxito en las ventas se debió a una fuerte campaña de comercialización, en gran parte dirigida directamente al consumidor (siendo un medicamento de prescripción médica) que atribuía al fármaco menores riesgos de efectos adversos GI. Sin embargo, la validez de los resultados y las conclusiones del estudio CLASS<sup>2</sup> (Celecoxib Long-Term Arthritis Study) en los que se apoyó gran parte de la campaña de comercialización han sido seriamente cuestionados por la manipulación que los investigadores realizaron, del diseño y los resultados<sup>1</sup>. Dicho de otra manera, el estudio CLASS no es una evidencia de la mayor seguridad GI del celecoxib.

El segundo coxib en ser aprobado por la Food and Drugs Administration (FDA) fue el rofecoxib en mayo de 1999. El estudio VIGOR<sup>3</sup> (Vioxx Gastrointestinal Outcome Research) de 9 meses de duración realizado en 8076 pacientes con artritis reumatoidea, es el mayor estudio realizado con el rofecoxib. Fue publicado en noviembre de 2000, recién un año y medio después de que el fármaco había sido aprobado por la FDA. Este ensayo clínico (EC) documenta que el riesgo de úlceras gástricas o sus complicaciones es menor con rofecoxib que con naproxeno (2,1% y 4,5% respectivamente), pero debemos recordar que el naproxeno en altas dosis, como la usadas en este estudio (1000 md/día), presenta

cardiovasculares de los coxibs, realizada por Mukherjee y colaboradores<sup>8</sup>, muestra que el riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares trombóticas es 2,38 veces mayor con rofecoxib que con naproxeno.

El 30 de septiembre de 2004, el laboratorio productor del rofecoxib Merck Sharp & Dohme, decide retirar el fármaco del mercado en todo el mundo, debido a que en el estudio APPROVe<sup>4</sup> (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx study), se observó que la incidencia de infartos de miocardio y ACV trombóticos había sido de 15 por 1.000 pacientes/año en el grupo que recibía el rofecoxib, comparado con 7,5 por 1.000 pacientes/año en el grupo que recibía placebo; en otras palabras, el rofecoxib duplicaba las probabilidades de un evento cardiovascular.

Hasta el momento de su retiro, más de 80 millones de personas en más de 80 países lo habían consumido; sólo en Estados Unidos las ventas anuales fueron de 2.500 millones de dólares<sup>7</sup>.

Pocos meses después se suspende el estudio APC<sup>5</sup> (Adenoma Prevention with celecoxib) debido también, a un aumento del riesgo cardiovascular del celecoxib con respecto al placebo. El riesgo aumentaba 3,4 veces con 800 mg/día y, 2,3 veces con 400 md/ día de celecoxib.

En un estudio<sup>6</sup> de 10 días de tratamiento y 30 de seguimiento, de dolor postoperatorio en pacientes con cirugía cardíaca, el valdecoxib y el parecoxib triplicaron el riesgo de eventos cardiovasculares

El 7 de abril de 2005, en forma simultánea, la FDA y la EMEA (European Medicines Agency) recomendaron la suspensión del valdecoxib y, en la Argentina, la ANMAT decide la suspensión del valdecoxib y del parecoxib por aumento del riesgo cardiovascular y de reacciones adversas severas de piel. El parecoxib es el único coxib que se administra por vía parenteral y es una prodroga, que al pasar por el hígado se convierte en su forma activa: el valdecoxib.

El programa MEDAL<sup>9</sup> (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term) llevado a cabo en 24.913 pacientes con artrosis, 9787 con artritis reumatoidea y una duración promedio de 18 meses, compara etoricoxib con diclofenac y muestra que no hay diferencias en el riesgo cardiovascular entre ambos fármacos. Sin embargo, como señalan Psaty y Weiss<sup>10</sup> recientemente, el diclofenac no parece ser el mejor AINEs para comparar, debido a que un

metaanálisis<sup>11</sup> de ensayos clínicos y una revisión sistemática<sup>12</sup> de estudios observacionales publicados en el 2006, muestran que el diclofenac presenta un aumento del riesgo CV

En un metaanálisis<sup>11</sup> de 121 EC controlados con placebo, los coxibs se asociaron a un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares (riesgo relativo (RR): 1,42 – intervalo de confianza (IC) 95%: 1,13-1,78). En los 26 EC que incluyeron al diclofenac como comparador de los coxibs el riesgo fue prácticamente el mismo (RR: 0,92 – IC 95%: 0,81-1,05). A diferencia de los 42 ECC que utilizaron el naproxeno como comparador, en donde los coxibs incrementaron claramente el riesgo de eventos cardiovasculares (RR: 1,57% - IC95%: 1,21-2,03). Los datos del metaanálisis sugieren que el diclofenac tiene similar riesgo cardiovascular que los coxibs y comparado con naproxeno lo puede incrementar en 70%. Esto podría deberse a que el diclofenac tiene una selectividad por la COX-2 similar al celecoxib.

¿Cómo puede explicarse el aumento de eventos trombóticos de los inhibidores selectivos COX-2?

El endotelio vascular sintetiza prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), principalmente por la presencia de la enzima COX-2 inducible, y sus acciones son las antiagregante plaquetaria y vasodilatadoras. Las plaquetas, debido a la presencia de la COX-1, sintetizan tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) con funciones vasoconstrictoras y agregantes plaquetarias que se oponen a las acciones de la PGI<sub>2</sub> derivada del endotelio. La aspirina y algunos AINEs tradicionales poseen la capacidad de inhibir tanto la síntesis de TXA<sub>2</sub> plaquetario como de PGI<sub>2</sub> endotelial; sin embargo, la selectividad de los coxibs evita la inhibición de la COX-1 plaquetaria, no disminuye la síntesis del TXA<sub>2</sub> y vuelca la balanza hacia un efecto protrombótico que puede explicar el aumento de riesgo de infartos de miocardio y ACV<sup>13</sup>.

La principal razón de la amplia utilización de los coxibs en todo el mundo en los últimos años, fue la hipótesis de que al no inhibir la COX-1 gástrica disminuirían las úlceras GI y sus complicaciones, conservando la eficacia antiinflamatoria y analgésica de los AINEs tradicionales y por lo tanto representaban fármacos más seguros. Sin embargo, si realmente tienen menor riesgo de complicaciones GI (úlceras, hemorragias, perforaciones) la diferencia no parece ser muy marcada. Veamos que ha ocurrido en los EC más grandes: el estudio VIGOR, con rofecoxib y el TARGET<sup>14</sup> con lumiracoxib muestran diferencias a favor de los Coxibs, sin embargo, el CLASS con celecoxib y el MEDAL<sup>15</sup> con etoricoxib no son evidencia de disminución de las complicaciones GI. Un meta-análisis más reciente (que no incluyó los resultados del programa MEDAL) muestra que los coxibs

tienen menos riesgo de complicaciones GI que los AINEs no selectivos (RR: 0.39; IC95% 0.31-0.50)<sup>15a</sup>. Si a esto le sumamos el aumento del riesgo cardiovascular y su mayor costo, **la relación beneficio-riesgo-costo no parece favorecer a los coxibs en la mayoría de los casos**

En EE:UU. solo está disponible el celecoxib. En Argentina: se comercializa el celecoxib y el etoricoxib. Han sido **retirados o suspendidos de las ventas, debido a su desfavorable relación beneficio/riesgo, el rofecoxib, valdecoxib, parecoxib y lumiracoxib** (este último por aumento del riesgo de toxicidad hepática.)

Los efectos cardiovasculares adversos de los inhibidores selectivos COX-2 observados en los últimos años han vuelto la mirada hacia la seguridad cardiaca del resto de los AINEs tradicionales. Una revisión realizada por expertos de la EMEA<sup>16</sup> ha llegado a las siguientes conclusiones:

El diclofenac, en alta dosis (150 mg/día), puede asociarse con un aumento del riesgo de eventos CV, especialmente con el uso prolongado.

El ibuprofeno a dosis mayores de 2400 mg/día puede asociarse con un aumento del riesgo de eventos CV, especialmente con el uso prolongado. Con dosis de 1200 mg/día o menores no parece aumentar el riesgo CV

El naproxeno en dosis de 1000 mg/día parece tener menor riesgo CV que los coxibs, pero no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo.

Para el resto de los AINEs tradicionales no existen suficientes datos que permitan extraer conclusiones. Por lo tanto, no se puede excluir un aumento del riesgo.

El balance beneficio/riesgo de los AINEs no selectivos sigue siendo favorable cuando su elección se basa en el perfil global de seguridad del AINE, y se toman en cuenta los factores de riesgo individuales del paciente principalmente el GI y el CV.

En la mayor parte de los cuadros de dolor prevalentes, cuando se requiera un AINEs, los prescriptores y pacientes deberían utilizarlos a la menor dosis y por el menor tiempo que logre el control de los síntomas.

Se debe priorizar la utilización del **paracetamol** (por su favorable relación beneficio/riesgo/costo), toda vez que la indicación y las condiciones clínicas de la persona lo permitan, respetando siempre las dosis máximas permitidas de 4 mg/ día en adultos.

Los pacientes con bajo riesgo de complicaciones GI **no** deben recibir citoprotección gástrica junto con la prescripción del AINE. En los casos que el paciente presente un **riesgo mayor** de complicaciones GI, debe utilizarse una estrategia preventiva junto con el AINE, como por ejemplo, un inhibidor de la bomba

Se considera que un paciente tiene mayor riesgo GI si presenta algunos de los siguientes factores: de 65 años, altas dosis de AINEs, uso conjunto de glucocorticoides, antecedentes de úlcera o hemorragia digestiva. Debido a que entre los IBP no hay diferencias de eficacia o seguridad deberíamos seleccionar el más barato.

(\*) **Dr. Guillermo Prozzi, Dra. Soledad Carlson.** Cátedra de Farmacología Aplicada – Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata (UNLP) Correo electrónico: grprozzimail.com

#### Notas:

1. Juni P, Rutjes AWS, Dieppe PA. Are Selective COX-2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? Adequate analysis of the CLASS trial indicates that this may not be the case. *BMJ.* 2002; 324:1287-1288.
2. Silverstein FE, Gerald F, Goldstein JL et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2000, 284:1247-1255.
3. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med.* 2000, 343:1520-28.
4. Bresalier RS, Sandler RS et. al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx study) *N Engl J Med* 2005,352:1092-102
5. Solomon SD, McMurray JJV et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) *N Engl J Med* 2005,352:1071-80
6. Nussmeier NA, Whelton AA et al. Complications of the COX-2 inhibitors Parecoxib and Valdecoxib after cardiac surgery *N Engl J Med* 2005,352: 1081-91.
7. Topol EJ: Failing the public health—Rofecoxib, Merck and the FDA. *N Engl J Med.* 2004, 351,17:1707-1709.
8. Mukherjee DM, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA.* 2001, 286,8:954-59.
9. Cannon CP, Curtis SP et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac

Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006;368:1771-81.

10. Psaty BM and Weiss NS. NSAID trials

Se considera que un paciente tiene mayor riesgo GI si presenta algunos de los siguientes factores: más and the choice of comparators- Questions of Public Health importance *N Engl J Med.* 2007,356:328-30.

11. Kearney PM, Baigent C et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trial *BMJ* 2006;332:1302-8

12. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. A systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006;296:1633-44.

13. FitzGerald GA: Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2004,351:1709-11.

14. Schnitzer TJ, Burmester GD, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:665-674

15. Laine L, Curtis SP et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2007;369:465-73.

15a. Rostom A, Muir K, Dubé C et al. Gastrointestinal Safety of Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Cochrane Collaboration Systematic Review. *Clin Gastroenterology Hepatol* 2007;5:818-28.

16. EMEA Public CHMP assessment report for medicinal products containing non-selective non steroidal antiinflammatory drugs London, 7 november 2006. EMEA/CHMP/442130/2006.

17. Lanza FL et al. Guideline for Prevention of NSAIDs-related Ulcer complication. *Am J Gastroenterol* 2009;104:728-48.