



Inhibidores selectivos de la COX-2: ¿las revistas médicas cuentan la historia completa?

Traducción de: COX-2 inhibitors update: Do journal publications tell the full story?
Therapeutics Letter, issue 43, nov/dec 2001 & jan 2002. <http://www.ti.ubc.ca/pages/letter43.htm>

La historia del inhibidor COX-2 se ha desarrollado en un período de tiempo relativamente corto, comenzando con noticias de una clase de fármacos que «revolucionarían los tratamientos» y evolucionando hacia a la preocupación acerca de su toxicidad cardiovascular¹. Mucho más allá de esta clase de medicamentos la historia tiene potenciales implicaciones para médicos y pacientes.

¿Cuál es la presunta ventaja terapéutica de los AINES selectivos del COX-2?

Los inhibidores de COX-2 han sido introducidos con éxito en el mercado por la presunción de que el principal mecanismo por el cual los AINES no selectivos producían daño gastrointestinal (GI) era la inhibición de la COX-1.

Basados en esta presunción, los fármacos que inhibieran en forma selectiva la COX-2 tendrían similar actividad antiinflamatoria con menor toxicidad GI. Ensayos clínicos aleatorizados de corta duración, en los cuales todos los pacientes fueron objeto de endoscopia, mostraron menos erosiones gastroduodenales acumuladas y úlceras (9-15%) con los inhibidores COX-2 que con los AINES no selectivos (41-46%).^{2,3} Las autoridades regulatorias juzgaron que esta variable subrogada era insuficiente para probar que los inhibidores COX-2 selectivos eran mejores que los AINES no selectivos en términos de complicaciones graves (que ponen en peligro la vida): úlceras complicadas con sangrado GI, perforaciones y obstrucciones. Las monografías del celecoxib, rofecoxib y meloxicam incluyen las mismas alertas de riesgo de toxicidad GI que los otros AINES.

¿Cuál fue el objetivo de los ensayos clínicos comparativos CLASS y VIGOR?

Los fabricantes de celecoxib y rofecoxib realizaron dos ensayos clínicos grandes: el CLASS y el VIGOR con el objetivo de demostrar que los inhibidores COX-2 selectivos producían una menor incidencia de úlceras complicadas. Los principales resultados de estos ensayos fueron publicados en el JAMA⁴ y en el N Engl

J Med⁵ en 2000. En febrero de 2001 *Therapeutics Letter* #39 resumió los resultados más importantes de los informes publicados. Poco tiempo después de la circulación de *Letter* #39, la FDA publicó en su página web una revisión completa de los ensayos CLASS y VIGOR,⁶⁻⁸ que conduce a una interpretación diferente de la seguridad global de esta clase de fármacos.⁹

¿Qué nos dice la FDA?

Los datos de la FDA revelan que el estudio CLASS tal cual fue publicado en JAMA y resumido en *Letter* #39, informaba sólo los resultados de los primeros 6 meses de 2 estudios de mayor duración. Uno de los ensayos era un estudio de 15 meses que comparaba celecoxib con ibuprofeno y el otro era un estudio de 12 meses que comparaba celecoxib con diclofenac. Tanto los datos a los primeros 6 meses como los del ensayo completo son brindados por la revisión de la FDA.^{6,7} Los resultados GI y la duración publicada del estudio VIGOR son los mismos que los encontrados en el sitio web de la FDA, pero el informe de la FDA⁸ es mas completo y provee datos globales de reacciones adversas graves.

Como señalamos con anterioridad en *Therapeutics Letter* # 42 las reacciones adversas graves (RAGs) proveen información esencial tanto de los riesgos como de los beneficios. Las RAGs incluyen: muerte, hospitalización o prolongación de la hospitalización y cualquier evento adverso que ponga en peligro la vida o cause incapacidad grave. En el caso de los AINES, las úlceras complicadas representan RAGs.



La tabla muestra el porcentaje total de pacientes que tuvieron una o más RAGs, y un desglose de éstos eventos en mortalidad, úlceras complicadas y otras RAGs.

Tabla. Pacientes con una o más Reacciones Adversas Graves (RAGs) - (datos de la FDA)

Variable	Estudio CLASS					Estudio VIGOR				
	Celecoxib %	Otros AINE %	RR (IC 95%)	RRA IRA %	NNT NND 9 meses	Rofecoxib %	Naproxeno %	RR (IC 95%)	RRA IRA %	NNT NND 9 meses
Mortalidad	0,48	0,43	1,12 (0,58-2,14)	NS	NS	0,54	0,37	1,46 (0,76-2,81)	NS	NS
Úlceras complicadas	0,50	0,60	0,83 (0,46-1,5)	NS	NS	0,40	0,92	0,43 (0,24-0,78)	0,52	192
Otras RAGs	5,8	4,8	1,22 (1,01-1,47)	1,0	100	8,4	6,5	1,28 (1,10-1,50)	1,9	53
RAGs totales	6,8	5,8	1,17 (0,99-1,39)	NS	NS	9,3	7,8	1,21 (1,04-1,40)	1,5	67

Debido a que los dos ensayos clínicos que compararon celecoxib con ibuprofeno y diclofenac fueron de diferente duración, y a que la FDA provee sólo información de los datos combinados del celecoxib, los ensayos no pueden informarse separadamente.

NS = no estadísticamente significativo. **RR** = Riesgo relativo. **IC** = Intervalo de Confianza. **RRA** = Reducción del Riesgo Absoluto. **NNT** = Número de pacientes a tratar necesario para prevenir un evento. **IRA** = Incremento del Riesgo Absoluto. **NND** = Número de pacientes a tratar necesario para provocar daño.

¿Por qué los inhibidores COX-2 incrementan las reacciones adversas graves?

La razón del aumento de incidencia de las reacciones adversas graves por los inhibidores COX-2 selectivos no puede ser completamente respondida a partir de los datos disponibles de la FDA.

Las RAGs son reportadas en forma más completa en el informe de la FDA sobre el estudio VIGOR que en el del CLASS. En relación al naproxeno, el rofecoxib aumenta el riesgo de infarto de miocardio (RR=4,9 [1,7-14,3] IRA=0,4%, NND=250) y eventos cardiovasculares trombóticos adjudicados (RR=2,38) [1,39-4,00], IRA=0,6%, NND=167)^{1,8}. Mukherjee y colaboradores¹ discuten las razones por las que los inhibidores COX-2 podrían aumentar la incidencia de trombosis. **Sin embargo, ninguno de los resultados informados, individuales o combinados, explican el aumento global del riesgo absoluto 1,0-1,9%, de otra serie de reacciones adversas graves asociados ya sea con celecoxib o rofecoxib.**

Antes de afirmar una mayor seguridad de un fármaco con respecto a otro, el porcentaje total de RAGs debería ser menor que el observado con el control. Por ejemplo, el rofecoxib comparado con el naproxeno redujo las úlceras complicadas (RRA=0,5%) lo que llevo a sostener que existe un beneficio en términos de seguridad, pero la magnitud del mismo es superado por el daño asociado con el uso de rofecoxib en términos de otras RAGs (IRA=1,9%).

¿Qué se sabe acerca de eventos adversos menos graves?

En el ensayo VIGOR, las úlceras sintomáticas fueron menores con rofecoxib en comparación con naproxeno, y la interrupción de los tratamiento debida a eventos adversos, fueron similares en ambos grupos (ver tabla en Letter #39). Los resultados completos para las úlceras sintomáticas en el ensayo CLASS fueron los siguientes: 0,65% de pacientes tratados con celecoxib y 1,0% de pacientes tratados con otros AINEs tuvieron úlceras sintomáticas (RR=0,63 [0,39-1,03]). La interpretación de esta tendencia es complicada por que había menos pacientes en el grupo de celecoxib (3,4%) que tuvieron endoscopías en relación con los pacientes tratados con otros AINEs (4,9%; RR=0,70 [0,57-0,87]). La disminución en la interrupción del tratamiento debido a eventos adversos con celecoxib a los 6 meses⁴ fue también visto en el ensayo completo: 22,4% de pacientes en el grupo de celecoxib y 24,6% de pacientes tratados con otros AINEs fueron separados del estudio por eventos adversos (RR=0,91 (0,84-0,98), RRA=2,4%, NNT=42). Este hallazgo refleja predominantemente una mayor incidencia de interrupción de tratamiento debido a síntomas gastrointestinales y aumento de las enzimas hepáticas en pacientes tratados con diclofenac.



Conclusiones

* Basados en los datos mostrados por la FDA a partir de los estudios CLASS y VIGOR, los inhibidores selectivos de COX-2 están asociados con una mayor incidencia de eventos adversos graves (que ponen en peligro la vida) comparados con los AINEs no selectivos.

* Las versiones publicadas de los ensayos CLASS y VIGOR focalizaron en los eventos gastrointestinales

y no consignaron totalmente otros efectos adversos graves.

* Teniendo en cuenta el interés de la seguridad pública, la tasa de reacciones adversas graves de todos los ensayos clínicos debe ser publicada.

Este Therapeutics Letter (43, nov/dec 2001 & jan 2002) contiene una evaluación y síntesis de publicaciones hasta noviembre de 2001. Se intentó mantener la exactitud de la información con búsquedas extensivas de la literatura y su verificación tanto por los autores como por el comité editorial. Además este Therapeutics Letter fue enviados para su revisión a 120 expertos y médicos de atención primaria con la intención de corregir cualquier inexactitud y asegurar que la información es concisa y relevante para los clínicos

Bibliografía

- 1- Mukherjee, D., Nissen, S.E., Topol, E.J. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-959.
- 2- Goldstein, J.L., Correa, P., Zhao, W.W, et al. Reduced incidence of gastroduodenal ulcers with celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, compared to naproxen in patients with arthritis. *Am J Gastroenterology* 2001;96:1019-27.
- 3- Laine, L., Harper, S., Simon, T., et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Gastroenterology* 1999;117:776-783.
- 4- Silverstein, F.E., Faich, G., Goldstein, J.L., et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-55.
- 5- Bombardier, C, Laine L, Reicin A, et al, for the VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
- 6- Witter, J. Medical Officer Review. Available at: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1_03_med.pdf
- 7- US Food and Drug Administration. Celebrex capsules (celecoxib) NDA 20-998/S-009-Medical Officer Review. 200. Available at: <http://www.fda.gov/hrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1.htm>
- 8- US Food and Drug Administration. NDA 21-042, s007, Vioxx Gastrointestinal Safety - Medical Officer Review. 2000. Available at: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2_03_med.doc.
- 9- FDA Panel finds no safety benefit for Celebrex. *Scrip World Pharmaceutical News*. February 9, 2001;2616:19.
- 10- Wright, J.M., Perry, T.L., Bassett, K.L., Chambers, G.K. Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial of celecoxib, *JAMA* 2001;286:2398-2400.