

## Informe Area Farmacológica

# FEMEBA

**Dr. Martín Cañas\***  
**Dr. Héctor Buschiazzo\***

## ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS INHIBIDORES ESPECIFICOS DE LA CICLOOXIGENASA-2 (COX-2): Los Coxib

### Introducción

*En los últimos años hemos asistido a una avalancha de promoción a través de los medios masivos de difusión, referidos a nuevos fármacos para el tratamiento de la artritis. Esta nueva forma de marketing dirigido directamente a los pacientes (sobre medicamentos de prescripción bajo receta) es inaceptable y hace necesario profundizar los temas tratados.*

Los Antiinflamatorios No Esteroides (AINE) son actualmente uno de los grupos terapéuticos más prescritos debido a la gran variedad de procesos en los que están indicados.

Su principal inconveniente es que se asocian con una alta incidencia de efectos adversos. Entre ellos se incluyen efectos a nivel renal, exacerbación del asma y efectos adversos a nivel gastrointestinal, que son los más frecuentes y en algunos casos de carácter grave (úlceras gastroduodenales y hemorragia digestiva fundamentalmente) <sup>1,2,3</sup>.

### Mecanismo de acción y tipos de COX

Los AINE actúan por inhibición de la ciclooxigenasa (COX), enzima responsable de la síntesis de prostaglandinas que actúan como mediadores de la respuesta inflamatoria pero también en procesos de protección de la mucosa gástrica <sup>4</sup>.

A principios de los años 90 se descubrió la existencia de dos isoenzimas, COX-1 que se encuentra en la mayoría de los tejidos en condiciones normales (tracto gastrointestinal, riñones, plaquetas y otros tejidos) y cuyo principal papel es la regulación de la actividad celular. En contraste, la COX-2 es inducida rápidamente por el propio proceso en el lugar del daño celular para mediar en la respuesta inflamatoria. También se encuentra en algún grado (baja actividad) en condiciones normales en el riñón, cerebro y otros tejidos <sup>1,4</sup>.

### Riesgo de úlcera péptica y sus complicaciones

Se estima que un 5 a 8% de los pacientes que toman habitualmente AINE desarrollarán una úlcera duodenal.

Esta incidencia varía según los factores de riesgo asociados al tratamiento con AINE. Así la edad mayor de 75 años, los antecedentes de úlcera péptica, de sangrado gastrointestinal y de patología cardiovascular son los principales factores de riesgo asociados con lesión gastrointestinal grave <sup>1,5</sup>.

En los no usuarios de AINEs, el riesgo de hospitalización debido a la complicación de la úlcera péptica es aproximadamente 0.2% por año (según datos de Saskatchewan de 1982-1986)<sup>6</sup>. La presentación más común es la hemorragia gastrointestinal (GI). Siendo el riesgo más alto en hombres que en mujeres y aumentando con la edad<sup>6</sup>.

### **Cuál es el riesgo de padecer una complicación de la úlcera péptica en pacientes que toman AINEs ?**

Utilizando bases de datos sobre los AINEs dispensados a la comunidad, aumenta la incidencia base en 4 veces para aquellos pacientes que actualmente toman AINEs<sup>6,7</sup>. El riesgo varía ampliamente con AINEs diferentes

El riesgo varía con la dosis, 2.0 veces más para las dosis bajas y 8.5 veces más para dosis altas.<sup>8</sup>

El ibuprofeno tiene el riesgo más bajo, 2.0 veces, el aumento de riesgo absoluto (ARA) estimado 0.2%, y el número necesario para dañar (NND) 500 por año, esto el número necesario de pacientes tratados para que se presente el evento adverso.<sup>7</sup>

### **Acciones para disminuir el riesgo de toxicidad GI por AINEs<sup>2,7</sup>**

Sólo prescribir AINEs a pacientes que no responden al paracetamol

Seleccionar el AINE con toxicidad GI más baja

Prescribir la dosis más baja posible durante el tiempo más breve posible.

### **Hipótesis de la selectividad COX y su evidencia clínica**

Los AINE tradicionales inhiben ambos isoenzimas COX-1 y COX-2. Se cree que la actividad antiinflamatoria se debe fundamentalmente a la inhibición de la COX-2 (enzima inducible), mientras los efectos adversos gastrointestinales se deben al bloqueo de la COX-1. Teóricamente los AINE que inhiben preferentemente el isoenzima COX-2 producirían alivio del dolor y de la inflamación sin los efectos adversos gastrointestinales derivados del bloqueo COX-1.<sup>4</sup>

Esta "atractiva" hipótesis ha llevado a medir "in vitro" las actividades relativas COX-2/COX-1 de los AINE tradicionales (incluyendo aquellos en cuya promoción comercial se destacaba "acción preferente sobre la COX-2": meloxicam y nimesulida), así como a la investigación de nuevos AINE que inhiben selectivamente la COX-2. En los ensayos realizados se trata de clasificar los AINE en función de la relación COX-2/COX-1<sup>1,9</sup>.

De todos estos estudios, los valores COX-2/COX-1 obtenidos para cada AINE varían sustancialmente dependiendo del cultivo celular y de las condiciones experimentales empleadas, y no siempre se corresponden con evidencias clínicas de gastrotoxicidad<sup>1</sup>. Por ejemplo, en la mayoría de estos estudios el ibuprofeno apenas presenta selectividad por la COX-2,<sup>1</sup> sin embargo en los ensayos clínicos ha demostrado ser uno de los AINE que tiene mejor tolerancia gastrointestinal<sup>10</sup>. De la misma forma, meloxicam (con un índice COX-2/COX-1 que sugiere inhibición preferente de la COX-2) ha demostrado en un ensayo clínico con 9323 pacientes durante 28 días (MELISSA) frente a diclofenac, que a dosis de 7,5 mg la incidencia de efectos adversos gastrointestinales leves es significativamente menor, pero no la de perforación, sangrado o úlcera gastroduodenal<sup>11</sup>. El ensayo SELECT<sup>17</sup> (8656 pacientes) comparó meloxicam 7.5 mg/día con el piroxicam 20 mg/día. La interpretación de estos ensayos es difícil ya que las dosis no era equi-efectivas; las medidas de eficacia en los pacientes del meloxicam fueron significativamente menores que el grupo de comparación en ambos ensayos. Las úlceras complicadas y sintomáticas fueron raras y no significativamente diferentes. Las suspensiones totales debido a eventos adversos fueron más bajas, 6.0%, con el meloxicam que con diclofenac, 8.0%, o piroxicam, 7.2%.<sup>11,17</sup>

En otros ensayos se ha observado que a dosis de 15 mg, la incidencia de efectos adversos gastrointestinales de meloxicam no es significativamente inferior a la de otros AINE, lo que concuerda con la hipótesis de que **a dosis altas se puede perder la selectividad COX-2**<sup>9, 12</sup>. Estos resultados también se han obtenido en ensayos con nimesulida<sup>13</sup>.

Recientemente se han desarrollado AINE inhibidores selectivos o específicos de la COX-2 para los que la selectividad COX-2 persiste incluso a altas concentraciones: rofecoxib y celecoxib.

Utilizando sistemas de ensayo humanos mostró que el rofecoxib es el AINEs más selectivo disponible (una potencia 50 veces mayor para COX-2 que para COX-1).<sup>14</sup> Insistimos en que la magnitud de selectividad COX-2 no parece explicar la magnitud de toxicidad del GI, no ha encontrado una clara correlación, cuando se cruzan los datos del riesgo relativo asociado a cada AINE, con estudios in vitro que valoran las diferencias de selectividad COX2/COX1 de cada uno de ellos.

### Comparación de la toxicidad GI de los diferentes AINEs

La evaluación de AINEs diferentes debe hacerse comparando los ensayos controlados y aleatorizados (RCTs) que utilicen las dosis mínimas eficaces y midan los eventos GI serios. El evento más crítico para el paciente es la complicación de la úlcera péptica (hemorragia, perforación u obstrucción) que conduce a la hospitalización. Un evento menos serio pero importante es la úlcera péptica sintomática (que posiblemente requiriera la investigación del enfermo ambulatorio y 6-8 semanas de tratamiento).

### Los nuevos inhibidores COX-2 más selectivos causan toxicidad GI menos seria? <sup>2</sup>

Además de los ensayos mencionados (MELISSA<sup>11</sup>, SELECT<sup>17</sup>) otros dos Ensayos clínicos aleatorizados publicados proporcionan una respuesta parcial a esta pregunta. Desgraciadamente, en todos estos ensayos se administró una sola dosis de fármaco a todos los pacientes y no una forma que permita minimizar la toxicidad, titulando la dosis mínima eficaz. En el ensayo clínico CLASS se asignaron al azar 7968 pacientes a 3 grupos, celecoxib 400 mg dos veces por día, ibuprofeno 800 mg tres veces por día y diclofenac, 75 mg dos veces por día; los pacientes (69% mujeres, edad promedio 60 años) con osteoartritis (72.6%) y artritis reumatoidea (27,4%) fueron tratados durante un periodo promedio de 4.2 meses.<sup>15</sup> En el ensayo VIGOR, se comparó rofecoxib 50 mg por día con naproxeno 500 mg dos veces por día en 8076 pacientes (80% mujeres, edad promedio 58 años) con artritis del reumatoidea durante un periodo de tratamiento promedio de 9 meses.<sup>16</sup> La tabla 1 muestra los resultados principales de estos 2 ensayos. Sólo rofecoxib disminuyó significativamente las úlceras complicadas. Pese a que se realizaron análisis de subgrupos en estos ensayos, éstos solo deben usarse para diseñar los ensayos futuros, y no para apoyar conclusiones o decisiones clínicas.

### Resultados Principales en orden decreciente de severidad de los Ensayos Clínicos CLASS<sup>15</sup> y VIGOR<sup>16</sup> (mod. de <sup>2</sup>)

Ensayo	CLASS			VIGOR		
	Celecoxib %	Otro AINE* %	RR 95%IC	Rofecoxib %	Naproxeno %	RR 95%IC
Infarto de Miocardio	0.3	0.3	0.9 0.4-2.1	0.4	0.1	4.0 1.3-12
Úlcera complicada	0.3	0.6	0.6 0.3-1.2	0.4	0.9	0.4 0.2-0.8
Efectos adversos serios	4.3	4.2	1.02 0.8-1.3	NI	NI	
Úlcera sintomática	0.5	0.7	0.65 0.4-1.2	1.0	2.1	0.5 0.3-0.7
Suspensión debido a efectos adversos	18.4	20.6	0.89 0.8-0.97	16.4	16.1	1.02 0.9-1.1

\* ibuprofeno o diclofenac; RR=Reducción del Riesgo; IC=Intervalo de Confianza; NNT=Número Necesario de tratar para prevenir un evento; NI=No Informado

## ¿Los nuevos inhibidores COX-2 selectivos son en conjunto más seguros?

Los eventos adversos serios pueden ser la mejor medida de seguridad global, es un resultado requerido de todos los ensayos clínicos. Esta categoría incluye la muerte, eventos que amenazan la vida, eventos que prolongan la hospitalización, y cáncer. El total de los eventos adversos serios no fue más bajo con los nuevos fármacos: celecoxib 4,3% vs ibuprofeno o diclofenac 4,2%; meloxicam, 1.2%, vs. diclofenac, 1.1%;<sup>11</sup> y meloxicam, 0.6%, vs. piroxicam, 0.7% .<sup>17</sup> Este resultado no se informó en el ensayo VIGOR, sin embargo, los retiros totales debido a eventos adversos fue similar para el rofecoxib y naproxeno, y aumentó significativamente el Infarto Agudo en el grupo del rofecoxib (ver tabla) .6 Las suspensiones debidas a rush aumentaron significativamente en el grupo del celecoxib, 2.7% vs. ibuprofen/diclofenac, 1.2%, **NND** = 67. 5 (ver antes el concepto) Las suspensiones a los eventos adversos renales fueron similares para los nuevos fármacos y los fármacos comparadores.

Algunos datos importantes que no se mencionan en las publicaciones de estos Ensayos Clínicos son CLASS: muerte y eventos adversos serios por categoría y causa, datos completos separados para ibuprofeno y diclofenac, incidencia de investigaciones de GI en los 3 grupos de tratamiento.<sup>15</sup>

VIGOR: eventos adversos serios y suspensiones debido a los eventos adversos, por categoría y causa, incidencia de investigaciones GI.<sup>16</sup> MELISSA y SELECT: muerte, eventos adversos serios y suspensiones debido a eventos adversos, por categoría y causa.<sup>11,17</sup>

### Resumen de los resultados de los ensayos

Los pacientes con rofecoxib tuvieron menos úlceras complicadas y sintomáticas pero más infarto de miocardio que los pacientes con naproxeno.

Los AINEs COX-2 selectivos se asocian con la misma incidencia de eventos adversos serios que los AINEs no selectivos según el estudio CLASS pero no se informó en el VIGOR.

Celecoxib y meloxicam causaron menos suspensiones debido a los eventos adversos que los AINEs no selectivo.

## Informes de reacciones adversas por Inhibidores de la COX 2 a agencias Reguladoras

### Canadá

Durante algo más de 8 meses, el **Programa Canadiense de Monitoreo de Reacciones Adversas por Medicamentos (CADRMP)** recibió 220 notificaciones de sospechas de reacciones adversas asociadas con la utilización de celecoxib, en las que se describían 562 reacciones adversas, ya que en una notificación se pueden incluir más de una reacción adversa. Del total, 101 notificaciones se evaluaron como "graves"(amenazan la vida, provocan o prolongan una hospitalización, ocasionan una incapacidad temporal o permanente, o son síntomas que a criterio médico se consideran clínicamente importantes) en pacientes entre 21 y 92 años (48% correspondían a pacientes de 70 años o mayores).

Se notificaron 6 muertes asociadas con la utilización de celecoxib. Las causas de las muertes y la relación causal con celecoxib no se clarificaron en la mayoría de los pacientes, ya que no existían datos suficientes para ello. En todos los casos las dosis utilizadas eran las recomendadas. En tres casos hubo tratamiento concomitante con anticoagulante oral (warfarina): en un caso debido a una hemorragia subaracnoidea, en otro con una hemorragia intracraneal y el tercero sufrió una hemorragia gastrointestinal. <sup>18</sup>

### Suecia

La **Agencia Sueca de Productos Médicos**, recientemente hizo una advertencia de insuficiencia renal aguda después del uso de rofecoxib.

Se informó de siete casos de insuficiencia renal aguda, tres en mujeres y cuatro en hombres, de 63 a 92 años de edad. Los pacientes tomaron la dosis usual de rofecoxib(12,5-25 mg/ día. Los siete casos fueron catalogados como severos por la Agencia: dos pacientes murieron y cinco

recuperaron, el último habiendo sufrido sólo fracaso renal reversible. Todos los pacientes excepto uno tenían disminución de la función. Cuatro pacientes están con tratamiento por insuficiencia cardíaca con furosemida, IECAs, inhibidores de los receptores de la angiotensina II y/o digoxina. Uno estaba deshidratado.

La conclusión de la Agencia es que el riesgo de efectos adversos sobre el riñón de los inhibidores COX-2, es similar al de los antiguos AINEs y un clearance de creatinina inferior a 30 ml/min contraindica el uso de rofecoxib.<sup>19</sup>

### **Australia**

Celecoxib es el primero de los inhibidores COX-2 que se comercializa en Australia. Desde su introducción en el mercado en Octubre de 1999 hasta Abril de 2000, la **ADRAC (Comité Australiano de Reacciones Adversas a Medicamentos)** recibió 919 informes de sospechas de reacciones adversas.

En 869 informes el celecoxib era la única droga sospechosa. Con mayor frecuencia se mencionaron reacciones adversas gastrointestinales menores (náuseas, dolor abdominal, dispepsia, diarrea). Ha habido relativamente pocos informes de reacciones adversas gastrointestinales altas o bajas serias (31 y 28 informes respectivamente). Esto es consistente con las comparaciones en ensayos clínicos de celecoxib con AINEs convencionales como naproxeno y diclofenac.

Algunos pacientes desarrollaron úlceras GI o presentaron sangrado con el uso de celecoxib. En esta fase es incierto si esto refleja una tasa de base para éstos problemas o si el fármaco está usándose en preferencia a otros AINEs en grupos de pacientes de alto riesgo.

Ha habido nueve informes que describen insuficiencia renal aguda o empeoramiento de insuficiencia renal crónica. Los datos relevantes en estos informes fueron que los pacientes eran mayores (59; 70 a 94 años) y que en seis de los informes, los pacientes estaban tomando IECA y un diurético en el momento de comenzar con celecoxib. Parece que celecoxib comparte con los AINEs convencionales la propensión de empeorar la función renal en pacientes que toman la combinación de estas 3 clases de droga ("triple whammy").

Otros tipos de reacciones diversas parecen ser prominentes con el celecoxib: existe una alta proporción de eritemas/urticaria, pero pocos informes de reacciones serias como el síndrome de Stevens-Johnson (1 informe) o eritema multiforme. (2) Aproximadamente 5% de los informes han mencionado otras formas de alergia incluso edema de cara o lengua, angioedema (7) y reacción anafiláctica (3). Existen también informes de asma o agravamiento de asma.

Se ha descrito frecuentemente edema periférico; once informes describieron grados variables de hipertensión. El vértigo y dolor de cabeza han sido informados comúnmente. Celecoxib a veces aumenta el RIN en los pacientes que toman warfarina, lo cual se ha informado 7 veces a ADRAC.

En sus primeros meses de comercialización, el celecoxib ha generado un gran número de informes a ADRAC. Por fuera del aparato gastrointestinal, su perfil de efectos adversos parece similar al de los AINEs convencionales.<sup>20</sup>

## **Conclusiones**

Con los datos disponibles los nuevos inhibidores selectivos COX-2 no parecen ser más eficaces que los AINE tradicionales en las indicaciones aprobadas. Su potencial ventaja es la disminución de efectos adversos gastrointestinales, pero con un costo muy elevado.

Cuando se compara la incidencia de dispepsia, las diferencias a favor de estos nuevos fármacos son discretas y podrían no tener importancia clínica. El mayor beneficio es la disminución en la incidencia de úlceras endoscópicas, sin embargo en la mayoría de los pacientes estas úlceras no son clínicamente importantes.

La mayoría de los ensayos clínicos no están publicados, por lo que resulta difícil su evaluación. Además, son de corta duración, por lo que quedan por aclarar cuestiones de gran importancia como son: incidencia de efectos adversos gastrointestinales en pacientes de alto riesgo

(historia previa de úlcera péptica, hemorragia digestiva...) así como en tratamientos crónicos o de larga duración, en los que la prevalencia de complicaciones gastrointestinales es mayor.

En cuanto a otros efectos adversos comunes a todos los AINE, como los renales, hepáticos, etc. no se ha demostrado con estos fármacos una menor incidencia, y a causado preocupación la frecuencia de notificación a las agencias reguladoras.

Por otro lado, a la hora de establecer cuál es su papel en la terapia sería fundamental disponer de estudios que comparasen tanto la tolerancia gastrointestinal como la relación coste/efectividad de estos fármacos con la asociación de AINE + protector gástrico (misoprostol, omeprazol).

**En resumen, el papel de los COX-2 selectivos debe ser reevaluado cuando se dispongan de datos sobre el uso en la población general y a largo plazo, así como de análisis farmacoeconómicos, ya que su costo está muy por encima de los AINEs convencionales**

## Referencias

1. Fung HB, Kirschenbaund HL. Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors for the treatment of Arthritis. *Clin Ther* 1999; 21: 1131-1157.
2. Anón. Cox -2 Inhibitors : New Non-Steroidal Anti- Inflammatory Drugs National Medicines Information Centre; Volume 6 Number 5 2000
3. Anón. Selective COX-2 inhibitors: Are they safer NSAIDs? *Therapeutics Letter*, issue 39, January / February 2001 <http://www.ti.ubc.ca/pages/letter39.htm>
4. Peterson WL, Cryer B. COX-1-Sparing NSAIDs- Is the Enthusiasm Justified? *JAMA* 1999; 282: 1961-1963.
5. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, Geis GS. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123(4):241-9.
6. García Rodríguez LA, Walker AM, Pérez Gutthann, S. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and gastrointestinal hospitalizations in Saskatchewan: a cohort study. *Epidemiology*. 1992; 3:337-342.
7. Langman MJS, Weil J, Wainwright P, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*. 1994; 343:1075-78.
8. Henry D, Lim LL-Y, García Rodríguez LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*. 1996; 312:1563-6.
9. Hawkey C J. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999; 353: 307-14.
10. Henry D, Lynette L-Y Lim, García Rodríguez LA, Pérez Gutthann S, Carson JL, Griffin M, Savage R et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1999; 312: 1563-6.
11. Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large- scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumatol* 1998; 37(9): 937-45.
12. Patoia L, Santucci L, Furno P, Dionisi MS, Dell' Orso S, Romagno-li M. A 4-week, double-blind, parallel-group study to compare the gastrointestinal effects of meloxicam 7.5 mg, meloxicam 15 mg, piroxicam 20mg and placebo by means of faecal blood loss, endoscopy and symptom evaluation in healthy volunteers. *Br J Rheumatol* 1996; 35 (Suppl 1): 61-7.
13. Davis R, Brogden RN. Nimesulide. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 48(3): 431-54.
14. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA*. *Pharmacology*. 1999; 96:7563-7568.
15. Silverstein FE, Faich G, 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.
16. 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.
17. Dequeker J, Hawkey C, Kahan A, et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the safety and efficacy large-scale evaluation of COX-inhibiting therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br. J. Rheumatol*.1998; 37:946-951.
18. *Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter Vol 10 Number 2 April 2000*.
19. *Agencia Sueca de Productos Médicos*. [http://www.mpa.se/lakemedel/ie\\_lakeindex.html](http://www.mpa.se/lakemedel/ie_lakeindex.html)
20. *Celecoxib: Early Australian Reporting Experience Australian Adverse Drug Reaction Bulletin, Vol 19, No 2, June 2000*.

**\*Miembros del GAPURMED**

**(Grupo Argentino para el Uso Racional del Medicamento)**