



El flujo constante de noticias sobre los antiinflamatorios coxibs ha ido retrasando la publicación de este número del Butlletí Groc. Por este motivo, aunque nominalmente su fecha es enero-febrero, incluye novedades posteriores a este período.

bg

La decepción de los coxibs

Desde hace unos meses, no pasa semana sin una mala noticia sobre los antiinflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2. A finales de septiembre se retiró el rofecoxib (Vioxx®) en todo el mundo. El 17 de diciembre se anunciaba la interrupción de un ensayo con celecoxib, porque aumentaba el riesgo de acontecimientos cardiovasculares. Además, varios ensayos clínicos publicados en los últimos meses han puesto de manifiesto que lumiracoxib, parecoxib y valdecoxib incrementan el riesgo de acontecimientos cardiovasculares trombóticos. Estos hechos plantean serias dudas sobre la seguridad de estos fármacos.¹

Rofecoxib: peor que el tsunami

Después de que la FDA hubiese presionado a Merck para que incluyera una advertencia visible sobre el riesgo cardiovascular (recuadro negro, *black box*) en los envases de Vioxx®, la compañía decidió retirar el medicamento del mercado de manera unilateral el pasado 30 de septiembre.² Posteriormente, publicó los resultados del ensayo APPROVe (*Adenomatous Polyp Prevention On Vioxx*), sobre la prevención de la recurrencia de pólipos colorrectales. En este ensayo clínico, al cabo de 18 meses de tratamiento la incidencia de infarto de miocardio (IAM) y de accidente vascular cerebral (AVC) era de 15 por 1.000 pacientes al año entre los tratados con rofecoxib (25 mg al día), en comparación con 7,8 por 1.000 entre los tratados con placebo.³ Por tanto, por cada 1.000 pacientes tratados durante un año, el rofecoxib daba lugar a 7,2 casos adicionales de IAM o de AVC.

En el momento de la retirada, en España había entre 70.000 y 100.000 personas tratadas a cargo

del SNS, pero MSD (nombre de la compañía norteamericana Merck en España) informó que en el último año se habían tratado 277.000 pacientes. Si se toma la estimación más baja de los tratados con recetas del SNS, se puede calcular que ha habido entre 504 y 720 casos atribuibles a Vioxx® (casi 2.000 con las cifras de MSD). Los datos de la FDA indican que sólo en Estados Unidos habría habido entre 88.000 y 146.000 afectados de infarto de miocardio.⁴ Nos encontramos pues ante una catástrofe sanitaria, la mayor causada hasta ahora por un medicamento.

El Vioxx® se comercializó en España en 1999, sin que se hubiesen publicado los principales ensayos clínicos. Al año siguiente, el ensayo VIGOR en pacientes con artritis mostró un aumento de cuatro veces en la incidencia de IAM en los pacientes tratados con rofecoxib (50 mg al día) en comparación con los tratados con naproxeno (de 0,1% a 0,4%).⁵ Merck atribuyó esta diferencia a unos supuestos efectos cardioprotectores del naproxeno, y financió numerosos metanálisis y estudios retrospectivos en favor de la seguridad del rofecoxib, persecuciones judiciales y de otro tipo contra los que decíamos que había riesgo cardiovascular, y una intensa promoción del Vioxx® a médicos y consumidores (160 millones de dólares sólo en publicidad para consumidores en el 2000 en Estados Unidos).^{6,7}

Merck conocía estos riesgos desde el año 2000.⁸ Una investigación del Wall Street Journal reveló que había escondido datos sobre el riesgo cardiovascular a la FDA. Un metanálisis acumulado concluyó que el rofecoxib se debería haber retirado en el 2000, porque los datos disponibles ya mostraban que se asociaba a un aumento significativo de acontecimientos cardiovasculares.⁹

Efecto de grupo?

¿El aumento de riesgo cardiovascular se aplica a todos los inhibidores selectivos de la COX-2?¹⁰ Recientemente, se ha confirmado que la COX-2 participa en la síntesis de prostaciclina en la célula endotelial, de manera que los “coxibs” inhibirían la síntesis de prostaciclina pero no la de tromboxano, y así aumentarían la agregación plaquetaria.¹¹

Celecoxib: la confusión

En diciembre de 2004 se tuvo que interrumpir el ensayo APC (*Adenoma Prevention with Celecoxib*), en el que se comparaba celecoxib (Celebrex[®]) a dosis altas con placebo, en la prevención de pólipos colorrectales.¹² La causa fue un incremento de la incidencia de IAM, AVC y muerte entre los pacientes que recibían celecoxib. Tras tres años, la incidencia fue de un 1% con placebo, 2,3% con 400 mg al día, y 3,4% con 800 mg al día (diferencia absoluta de riesgo de 5 a 8 acontecimientos por 1.000 pacientes y año).¹³ Sin embargo, en un ensayo de diseño similar del mismo laboratorio (PreSAP, *Prevention of Spontaneous Adenoma Polyps*), no se ha observado diferencia entre el celecoxib y el placebo.

Recientemente también se ha sabido que en un ensayo clínico en pacientes con enfermedad de Alzheimer finalizado hace más de cuatro años y que la compañía Pfizer había “olvidado”, los tratados con celecoxib presentaron 3,6 veces más acontecimientos cardiovasculares graves que los del grupo placebo.¹⁴

Parecoxib i valdecoxib

El parecoxib (Dynastat[®]) se administra por vía parenteral para el tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio. Una vez administrado, es hidrolizado a valdecoxib (Bextra[®]), que es su metabolito activo. El valdecoxib, de estructura sulfamídica como el celecoxib, no está comercializado en España. El 27 de diciembre de 2004 la agencia reguladora española (AEMPS) alertó sobre el riesgo de reacciones adversas cardiovasculares y dermatológicas graves con parecoxib y valdecoxib.¹⁵ En abril de 2005 se ha retirado el valdecoxib del mercado en todo el mundo.¹⁶ En dos ensayos clínicos en 462 y 1.671 pacientes sometidos a derivación coronaria, se observó que el valdecoxib triplica el riesgo de acontecimientos cardiovasculares.^{17,18}

El ensayo TARGET con lumiracoxib

El lumiracoxib es el AINE más selectivo sobre la COX-2. No está comercializado. A diferencia de

los demás del grupo, es un análogo del diclofenac. Tiene una semivida de eliminación corta (3-6 h).

En agosto se publicó el ensayo TARGET (*Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial*), en 18.325 pacientes con artrosis, cuyo objetivo fue evaluar la seguridad gastrointestinal y cardiovascular del lumiracoxib (400 mg al día) en comparación con ibuprofeno (800 mg cada 8 h) o naproxeno (500 mg cada 12 h).^{19,20} Se incluyó el doble de pacientes que en los ensayos CLASS y VIGOR con celecoxib y rofecoxib respectivamente, con el fin de tener suficiente poder estadístico para observar diferencias de riesgo cardiovascular, y el lumiracoxib se dio a una dosis tres a cuatro veces más alta que la que se había mostrado eficaz en estudios en fase II.

Los resultados mostraron una menor incidencia de lesiones gastrointestinales con lumiracoxib (0,32%) que con los AINE convencionales (0,91%), que era compensada por una mayor incidencia de IAM con lumiracoxib (0,38%) que con naproxeno (0,21%), aunque la diferencia no era significativa. Inesperadamente, no obstante, las proporciones de pacientes que presentaron elevaciones de transaminasas (de más de tres veces el límite superior del normal) fueron de 2,57% con lumiracoxib y de 0,63% con los otros AINE, y la incidencia de insuficiencia hepática grave fue de 0,07% (seis casos) con lumiracoxib y de 0,03% (tres) con los otros AINE.

A la luz de esta experiencia, nos preguntamos cuál es la ética de aleatorizar a más de 18.000 pacientes a tomar un fármaco a una dosis innecesariamente alta, sólo porque el promotor necesita “evidencias” para la competencia comercial con otros fármacos similares.

¿Y el naproxeno?

Aunque algunos estudios (sobre todo los promovidos por Merck para defender al rofecoxib) sugerían que el naproxeno tiene efectos cardioprotectores, el pasado 20 de diciembre se anunciaba que este fármaco también podría asociarse a un incremento del riesgo cardiovascular. En efecto, los resultados de un análisis preliminar del ensayo clínico ADAPT (*Alzheimer Disease Anti-inflammatory Prevention Trial*) sobre naproxeno en la enfermedad de Alzheimer, sugirieron un incremento del riesgo de IAM y de AVC en los tratados con naproxeno.^{21,22} Por otra parte, un reciente estudio de casos y controles sobre el riesgo de IAM en pacientes tratados con AINE ha mostrado que el rofecoxib lo aumenta en comparación con celecoxib, y también sugiere que el naproxeno no es cardioprotector.²³ De hecho, se vio un pequeño incremento del riesgo (en un 15%). La hipótesis de que el efecto protector del naproxeno explica-

ría la diferencia del riesgo de infarto observada en el ensayo VIGOR queda, por tanto, desmentida por los hechos. A partir de estos datos, las autoridades reguladoras están revisando la seguridad cardiovascular de todos los AINE.

Etoricoxib

Tras la retirada del rofecoxib, MSD ha comercializado el etoricoxib (Arcoxia®), para la artrosis, la artritis reumatoide y la artritis gotosa. En España ya se había autorizado por la AEMPS antes de la retirada de rofecoxib. Es muy parecido al rofecoxib. Tiene una selectividad por la COX-2 similar, y su semivida de eliminación es un poco más larga, de 22 h. En dos ensayos clínicos de 12 semanas de duración, comparativos con naproxeno, en pacientes con artritis reumatoide, en los que se habían excluido los de alto riesgo,^{24,25} se registraron cuatro casos de trombosis, uno de angina, uno de TEP, uno de AVC y uno de IAM, todos ellos entre los pacientes tratados con etoricoxib (90 mg al día). El aumento de la presión arterial y la incidencia de edema fueron similares con los dos fármacos. En vista de que las autoridades reguladoras no lo retiran del mercado, lo mejor que puede hacer el médico es olvidarse de él.

¡No olviden la toxicidad digestiva!

Los resultados de los ensayos clínicos han sugerido menor toxicidad digestiva de los coxibs en comparación con los fármacos de referencia. No obstante, es preciso recordar algunos “detalles”:

- En el ensayo CLASS, el celecoxib no fue mejor que diclofenaco o ibuprofeno en términos de toxicidad digestiva, según la variable preestablecida del estudio.
- En el ensayo VIGOR, el rofecoxib fue comparado con naproxeno a dosis altas (500 mg cada 12 h). El naproxeno es un AINE con importante toxicidad

Compañías farmacéuticas y autoridades reguladoras

Después de que en España el rofecoxib haya producido centenares de muertes y acontecimientos graves, no parece que haya responsables. El Ministerio anunció que abría un expediente, pero unos días después dijo que era puramente informativo. Nadie reclama a MSD que por lo menos le devuelva el dinero al sistema de salud, porque las supuestas ventajas de Vioxx® no eran tales.¹ Nadie reclama a la AEMPS ni al Ministerio, que tenían la obligación de defender la salud de los ciudadanos. Es necesaria otra política farmacéutica, que defienda a los ciudadanos de las deformaciones diseminadas con finalidad comercial.

¹ Moynihan R. BMJ 2005;330:1.101.

gastrointestinal.²⁶ En el reciente estudio hispano-italiano sobre hemorragia digestiva, el rofecoxib se asoció a un riesgo de la mitad del de naproxeno a dosis altas (resultado que coincide con el del ensayo VIGOR), y aun así fue de los más altos.²⁷

- Otros estudios observacionales han mostrado que la sensación de seguridad gastrointestinal a que dio lugar la agresiva promoción de estos fármacos ha ocasionado, de hecho, un incremento, y no una disminución, de los ingresos hospitalarios por hemorragia digestiva.²⁸

Reflexiones y recomendaciones

Los coxibs han sido un éxito comercial, y a la vez causa del episodio más grave de toxicidad de medicamentos. ¿Qué lecciones podemos aprender de cara al futuro?

En primer lugar, no nos podemos dejar seducir por los mecanismos. El papel de la inhibición de la COX-2 en la aterogénesis es complejo y no conocido del todo. Como concluíamos hace cinco años, hay que ser prudente en el uso de fármacos con un nuevo mecanismo de acción y estar atento a la posibilidad de efectos adversos inesperados.²⁹

En segundo lugar, la retirada del rofecoxib es el resultado previsible de un sistema de regulación, de evaluación y registro de los nuevos medicamentos y farmacovigilancia que han fallado de manera estrepitosa. Aunque han publicado varias notas informativas y resultados de revisiones, la EMEA y la AEMPS se han limitado, de momento, a modificar las fichas técnicas de todos los inhibidores de la COX-2 mientras se espera la revisión final,^{30,31} medidas a medias, que dejan a los pacientes expuestos a los riesgos de estos fármacos.

Con una eficacia marginal, riesgo de efectos cardiovasculares graves y un coste claramente superior, comparado con el de los AINE clásicos, el uso de los inhibidores selectivos de la COX-2 es difícilmente justificable.³² Dicho en otras palabras, cuesta mucho identificar algún paciente que necesite estos fármacos, sobre todo si se tiene en cuenta que un AINE clásico con un inhibidor de la bomba de protones tiene la misma toxicidad gastrointestinal que el celecoxib solo.³³

Es bastante significativo que después de tanta promoción, debate, persecuciones legales, compra de investigadores y de supuestos “líderes de opinión” y otras muestras de gran poder económico de los fabricantes de coxibs, debamos seguir recomendando lo mismo que hace cinco años: en los raros casos en los que no baste con paracetamol a dosis plenas y se necesite un antiinflamatorio, hay que prescribir uno de los más seguros y bien conocidos (ibuprofeno) a dosis bajas, que pueden ser incrementadas según la respuesta clínica.

Bibliografia

- 1 Topol EJ. JAMA 2005;293:366-8.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=72541>
- 2 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa. Ref: 2004/10. 30 de septiembre de 2004.
http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont_rofecoxib.htm
- 3 Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. N Engl J Med 2005;352:1092-102.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=73276>
- 4 Anónimo. Scrip 2005;3031:20.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=72977>
- 5 Bombardier C, Laine R, Reicin A, et al. N Engl J Med 2000;343:1520-28.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=53968>
- 6 Topol EJ. N Eng J Med 2004;351:1707-09.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=71664>
- 7 Anónimo. Scrip 2001;2706/07:18.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=60059>
- 8 Horton R. Lancet 2004;364:1995-6.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=72040>
- 9 Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Lancet 2004;364:2021-29.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=72043>
- 10 Anónimo. Drug Ther Bull 2005;43:1-6.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=72398>
- 11 FitzGerald GA. N Engl J Med 2004;351:1709-11.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=71665>
- 12 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa. Ref: 2004/15. 20 de diciembre de 2004.
<http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/pdf/celebrex.pdf>
- 13 Solomon SD, McMurray JJV, Pfeffer MA, et al. N Engl J Med 2005;352:1071-80.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=73274>
- 14 <http://www.citizen.org/publications/release.cfm?ID=7359>
- 15 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa. Ref: 2004/17. 27 de diciembre de 2004.
http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/pdf/parecoxib_NI.pdf
- 16 European Medicines Agency. EMEA/121637/2005. 7 de abril de 2005.
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/12163705en.pdf>
- 17 Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, et al. N Engl J Med 2005;352:1081-91.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=73275>
- 18 Furberg CD, Psaty BM, FitzGerald GA. Circulation 2005;111:249.
- 19 Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, et al. Lancet 2004;364:675-84.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=71281>
- 20 Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, et al. Lancet 2004;364:675-84.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=71282>
- 21 Harris G. New York Times 21 de diciembre de 2004: A1.
<http://query.nytimes.com/gst/health/article-page.html?res=9B0DE5D91330F932A15751C1A9629C8B63>
- 22 US Food and Drug Administration. 20 de diciembre de 2004.
<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/naproxen/default.htm>
- 23 Graham DJ, Campen D, Hui R, et al. Lancet 2005;365:475-81
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=72678>
- 24 Collantes E, Curtis SP, Lee KW, et al. BMC Fam Pract 2002;3:10.
<http://www.biomedcentral.com/1471-2296/3/10>
- 25 Matsumoto AK, Melian A, Mandel DR, et al. J Rheumatol 2002;29:1623-30.
- 26 Anónimo. Butll Groc 2004;17:9-11.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg173.04e.pdf>
- 27 Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Drug Saf 2004;27:411-20.
- 28 Mamdani M, Juurlink DN, Kopp A, et al. BMJ 2004;328:1415-6.
<http://bmj.bmjournals.com/cgi/reprint/328/7453/1415>
- 29 Anónimo. Butll Groc 2000;13:5-7.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg132.00e.pdf>
- 30 European Medicines Agency. EMEA/62838/2005. 17 de febrero de 2005.
<http://www.emea.eu.int/htms/hotpress/d6275705.htm>
- 31 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa. Ref:2005/05. 18 de febrero de 2005.
http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/pdf/NI_2005-5.pdf
- 32 Topol EJ, Falk GW. Lancet 2004;364:639-40.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=71272>
- 33 Chan FKL, Hung LCT, Suen BY, et al. N Engl J Med 2002;347:2.104-10.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=64540>

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora jefe** Montserrat Bosch.

Comité de redacción C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comité editorial JM Arnau, D Capellà, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, C Pedrós, A Vallano, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. La *Fundació Institut Català de Farmacologia* es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en Butlletí Groc no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1930 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Suscripciones. España, 17,50 €; extranjero 18,75 €.
Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia (adjuntando fotocopia del carnet de estudiante).

El Butlletí Groc es miembro de:



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniqui-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.