

Auge y declive de las superaspirinas

DRA. LUISA HELENA VALDIVIESO*

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) forman parte de uno de los grupos farmacológicos más prescritos. Sin embargo, su uso se ve limitado por la aparición de efectos adversos como la enfermedad ulcerosa péptica o la insuficiencia renal. En 1998 se publicó el artículo titulado: «Uso racional de antiinflamatorios no esteroideos: De la teoría a la práctica», en el que se realizó una revisión muy amplia de este grupo (Marcotegui, 1998). Como se señala en dicha publicación, los AINEs inhiben la enzima ciclo-oxigenasa (COX) y, por lo tanto, la producción de prostaglandinas y tromboxanos. El mecanismo de acción de los AINEs se muestra en la figura 1.

Existen dos tipos de isoenzimas de la ciclo-oxigenasa: la COX-1 constitutiva, que está presente en la mayoría de los tejidos, pero especialmente en las plaquetas, el estómago y el riñón. Se encuentra implicada en la síntesis de prostaglandinas, de ahí su papel en el mantenimiento de la integridad de la mucosa gástrica. Además, la COX-1, a través de la síntesis del derivado de las prostaglandinas, el tromboxano A₂, participa en la agregación plaquetaria. Los niveles de COX-1 pueden aumentar de dos a cuatro veces con el estímulo inflamatorio. La COX-2, predominantemente inducible, pues es constitutiva en el riñón, el cerebro, los testículos y el epitelio traqueal, es responsable de la biosíntesis de las prostaglandinas inflamatorias. La COX-2 es inducida en el lugar del daño celular para mediar la respuesta inflamatoria y sus niveles pueden aumentar de diez a veinte veces con la inflamación.

Los AINEs tradicionales inhiben ambas isoenzimas COX-1 y COX-2. La inhibición de la COX-2 está relacionada con el efecto antiinflamatorio de estos medicamentos, mientras que los efectos adversos están relacionados a la inhibición de la COX-1. La toxicidad gastrointestinal y el sangrado de las vías digestivas son los graves problemas asociados a este grupo terapéutico. Dado que dicho grupo representa uno de los más prescritos y vendidos,

constituye un grave problema de salud cuando se comparan otras causas importantes de mortalidad (figura 2, tomado de Singh, 1998).

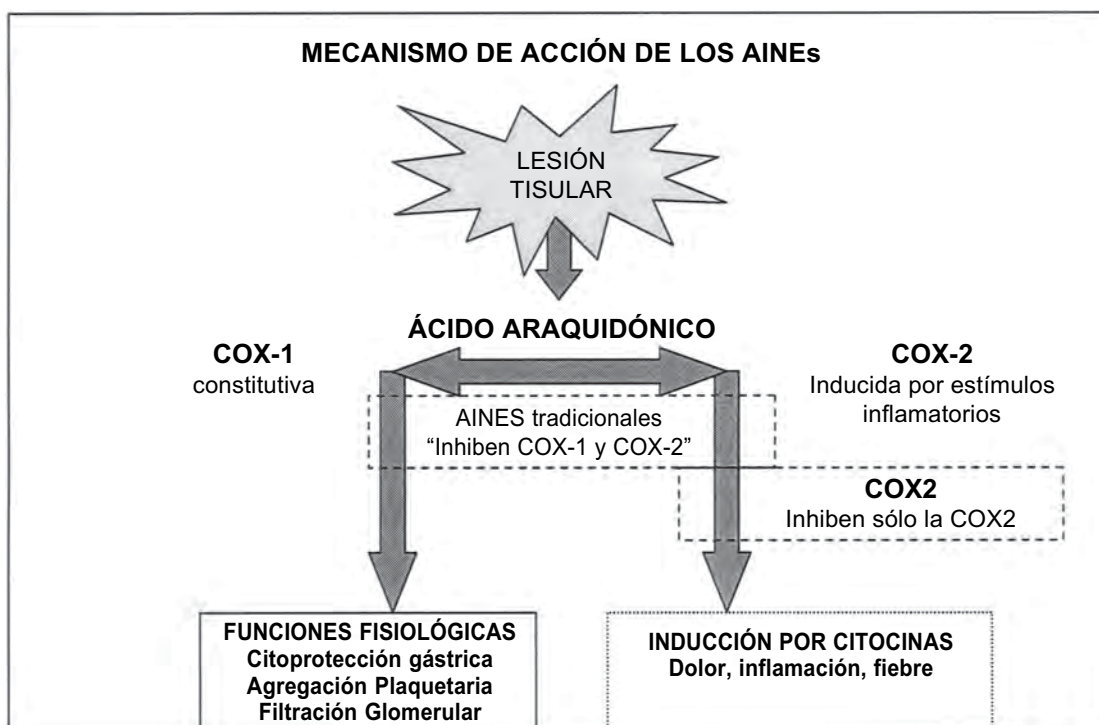
Como línea estratégica para mejorar la acción antiinflamatoria, minimizando los efectos adversos, se desarrollaron los **inhibidores preferentes de la COX-2**: el meloxicam y el nimesulide. *In vitro*, la inhibición preferente de la COX-2 frente a la COX-1 no se traduce siempre en un mejor perfil de tolerancia gastrointestinal. Por ejemplo, el meloxicam muestra en un estudio clínico frente a diclofenac, que a dosis de 7,5 mg la incidencia de efectos adversos gastrointestinales leves es menor, pero no la de perforación, sangrado o úlcera gastroduodenal. Con este mismo fármaco, en otros estudios clínicos se observa que a dosis de 15 mg la incidencia de efectos adversos gastrointestinales no es significativamente inferior a otros AINEs. Esto parece indicar que, dependiendo de la dosis, se pierde la selectividad por la COX-2 (Hawkey, 1999). Se han descrito resultados similares con el nimesulide, medicamento que fue retirado del mercado en Venezuela en el 2005 debido a su potencial hepatotoxicidad.

Posteriormente, se desarrollaron los AINEs **inhibidores selectivos de la COX-2**, también llamados los «COXIBS», entre ellos el celecoxib (Celebrex®) y rofecoxib (Vioxx®), que conservan la eficacia antiinflamatoria de los AINEs clásicos, derivada de la inhibición de la COX-2, sin los efectos adversos derivados de la inhibición de la COX-1 (gastrointestinales principalmente). En los inhibidores selectivos de la COX-2, la selectividad persiste incluso a altas concentraciones.

El celecoxib (Celebrex®) y el rofecoxib (Vioxx®) entraron en el mercado en 1999 y al cabo de dos años dichos medicamentos alcanzaron ventas millonarias que se calcula representaban 60% del mercado farmacéutico en Estados Unidos. Buena parte de su éxito

* Centro de Farmacovigilancia. Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela.

Figura 1
Mecanismo de acción de los AINEs



residió en las fabulosas expectativas generadas en las campañas de mercadeo previas a su lanzamiento, las cuales señalaban que eran tan eficaces como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) clásicos, cuyo exponente más conocido es la aspirina, pero no presentaban su principal efecto secundario, las complicaciones gastrointestinales, que afectan a 25% de los consumidores. Gracias a estas propiedades se les bautizó como **superaspirinas**.

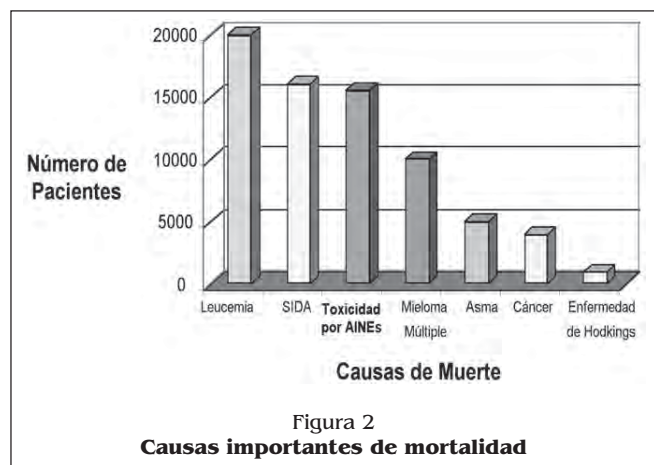
Los inhibidores de la COX-2 fueron diseñados para reducir el riesgo de sangrado y ulceración gastrointestinal. Efectivamente, dicho riesgo absoluto se reduce en 50-60% con los inhibidores de la COX-2, cuando se compara

con los clásicos AINEs (Bombardier y col., 2000; Schnitzer y col., 2004).

El citado riesgo se ve incrementado en pacientes con historia de úlcera péptica o sangrado gastrointestinal, en pacientes que requieran terapia con anticoagulantes orales y posiblemente en aquellos pacientes bajo terapia con glucocorticoides orales. Si este tipo de pacientes requiere de terapia antiinflamatoria, deben indicárseles los inhibidores selectivos de la COX-2, en lugar de los AINEs tradicionales (Considerations, 2002).

En cuanto a la eficacia de los inhibidores selectivos de la COX-2, cuando se les compara con los AINEs, no existen razones para pensar que por el hecho de que sólo inhiban la COX-2 y no la COX-1 sean más eficaces; sin embargo, desafortunadamente algunos pacientes y aun algunos médicos prescriptores tienen la impresión de que estos fármacos son, no sólo más seguros, sino también más eficaces y esa sea quizás la razón del enorme consumo que alcanzó este grupo terapéutico (Day, 2004).

A las bondades gastrointestinales de los COXIBs debe adicionárseles el incremento del riesgo de trombosis en pacientes con cardiopatías que no estén tomando aspirina. No obstante, hay que destacar que la ventaja de los inhibidores selectivos de la COX-2 sobre los AINEs tradicionales en cuanto a la seguridad gastrointestinal, se pierde cuando éstos se consumen concomitantemente con aspirina (Silverstein, 2000).



Datos tomados de Sing, G., 1998.

Al igual que los AINEs tradicionales, los COXIBS pueden también incrementar la presión arterial, empeorando una determinada patología cardíaca preexistente y podría incluso ser causa de insuficiencia renal. Este último efecto adverso se observa en particular cuando la droga se emplea perioperativamente en pacientes ancianos o enfermos, o en pacientes con función renal comprometida previamente. En un estudio clínico que empleó el rofecoxib (Vioxx®) para prevenir el cáncer del colon, se demostró que el riesgo de infarto al miocardio después de 18 meses de tratamiento se incrementó en unas 3 veces (Bresalier y col., 2005). Debido a los resultados de este estudio, el 30 de septiembre de 2004, el propio laboratorio fabricante decidió retirar el rofecoxib (Vioxx®) del mercado por sus riesgos vasculares. Lo cierto es que durante su lustro de vida, el fármaco ya había suscitado polémica por sus campañas de publicidad o por estudios que ya apuntaban estos riesgos. Un metanálisis acumulativo revisó el riesgo cardíaco asociado al rofecoxib (Vioxx®). Dicho estudio incluyó 18 ensayos clínicos controlados y 11 observacionales, llegando a la conclusión que el evidente riesgo cardiovascular asociado a dicho medicamento debió ser causa suficiente para que mismo fuera retirado del mercado mucho antes de la fecha en que se efectuara el retiro (Juni y col., 2004).

Luego del retiro del rofecoxib (Vioxx®), estas supuestas *superaspirinas* siguen siendo objeto de estudios para evaluar su toxicidad cardiovascular a los fines de determinar si realmente lo ocurrido con el Vioxx® es un «efecto de clase», o un efecto específico de ese fármaco (Laible, 2005). Un trabajo reciente refiere a la toxicidad cardiovascular de este grupo terapéutico, ofreciendo

sugerencias para desarrollar estrategias de prescripción del citado grupo (Savage, 2005).

En definitiva, las grandes agencias reguladoras de medicamentos, tales como la «Food and Drug Administration» (FDA) y la «European Medical Agency» (EMA) consideran que los COXIBS deben someterse a más estudios y han emitido alertas sobre las restricciones a que debe ser sometido este grupo terapéutico. En la Tabla I se recopilan las advertencias que la Agencia Española de Medicamentos emitió con carácter de urgencia con respecto al grupo en cuestión, las cuales coinciden con las principales agencias reguladoras.

Poco tiempo después del retiro del rofecoxib (Vioxx®), apareció un comentario en el *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, titulado «**A World without Vioxx: To COX-2 or not to COX-2**» (Lee y Strand, 2004), donde se hace referencia al hecho, que no existe clara evidencia que lo ocurrido con el Vioxx®, sea un «efecto de clase».

En un editorial del *New England Journal of Medicine* (Curfman y col., 2005) se plantea que si son necesarios los COXIBS, llegando a las siguientes conclusiones en referencia al Celebrex® y al Bextra®:

- **Celebrex®:** Después de que se retirase rofecoxib, los investigadores de un estudio similar con celecoxib (su máximo competidor hasta entonces) decidieron revisar con más detenimiento los problemas cardiovasculares de los dos mil participantes de su estudio clínico. Entre los que tomaban una dosis alta (400 mg, el máximo que suele tomar un paciente con artritis) el riesgo era más del doble (2,3) que el de los pacientes del grupo placebo. Entre los que tomaban una dosis aún mayor (800 mg, diarios) el riesgo se multiplicó por 3,4 veces.

TABLA I

Advertencias de la Agencia Española de Medicamentos

1. Contraindicar el uso de estos medicamentos a pacientes que padezcan una enfermedad isquémica cardíaca, hayan presentado un accidente isquémico cerebral o tengan insuficiencia cardíaca de grado II-IV.
2. Advertir a los médicos que cuando prescriban estos medicamentos deben tener especial precaución si los pacientes presentan factores de riesgo cardiovasculares, entre ellos hipertensión arterial, hiperlipidemias, diabetes mellitus, o bien con hábito de tabaquismo. Así mismo, se deberá tener especial precaución en los pacientes con enfermedad arterial periférica.
3. Recomendar a los médicos utilizar la dosis más baja posible con la que se obtengan efectos beneficiosos y que la duración del tratamiento sea lo más corta posible. Esta recomendación se debe a que parece demostrado que los riesgos cardiovasculares aumentan con la dosis y con el uso continuado del tratamiento. La necesidad del tratamiento debe ser evaluada periódicamente, especialmente en los pacientes con artrosis.
4. Advertir que el uso concomitante con ácido acetilsalicílico, incluso a dosis bajas, incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y de sus complicaciones. No se ha demostrado que la asociación de un inhibidor selectivo de la COX-2 y el ácido acetilsalicílico a dosis bajas, tenga un menor riesgo gastrointestinal que la asociación de este último antiagregante con otros antiinflamatorios tradicionales (ibuprofeno, diclofenac, naproxeno).

• **Bextra®**: Tras investigar a más de 1.600 pacientes recién operados que recibieron valdecoxib y parecoxib (su versión inyectable), valdecoxib o bien un placebo, se demostró que quienes consumían los COXIBS tenían el doble de riesgo de padecer un evento adverso. En el caso de los problemas cardiovasculares, el riesgo casi se cuadruplicaba (3,7 veces más alto).

A juzgar por las evidencias de estas investigaciones, «parece que se trata de un efecto de clase». Desde que hay otras opciones bien establecidas para el tratamiento de todas las indicaciones autorizadas para estos fármacos (tratamiento de la artritis, artrosis y dolor post-operatorio), es razonable preguntarse si el empleo de estos fármacos está justificado.

Hoy, a poco más de un año, aún existe la controversia en referencia a este polémico grupo terapéutico. En octubre del pasado año (2005), las autoridades reguladoras de Venezuela tomaron la medida de suspensión temporal de la comercialización de este grupo de fármacos. Sin embargo, vale considerar que acatando las restricciones impuestas, hay que destacar la importancia de **individualizar** cada caso a la hora de elegir el tratamiento. ¿Toma el enfermo aspirina, es portador de la bacteria causante de la úlcera (*Helicobacter pylori*), padece hipertensión no controlada, está polimedcado? Son algunos de los factores a tener en cuenta para decidirse por una u otra opción. Enfocando también el aspecto económico, podría considerarse una situación tal como: ¿Qué hacer con un enfermo de riesgo, polimedcado, a quien se le prescribe un AINEs y un gastroprotector? ¿Se le añade más medicamentos, cuando quizá al dársele solamente un medicamento más, un COX-2, se favorecería que cumpla mejor la terapia?

Más allá de la controversia económica, a medida que ha aumentado su empleo van surgiendo nuevos datos que matizan sus ventajas clínicas. Las investigaciones muestran que su toxicidad renal y cardiovascular es similar a la de los otros AINEs y su potencial gastroprotector se delimita cada día más a grupos seleccionados de pacientes.

Un artículo de Fries y col. (2006) hace referencia a las diferencias interindividuales en cuanto a la respuesta a los COXIBS, y que ello sin duda influencia marcadamente las posibles complicaciones cardiovasculares asociadas a los mismos. El grado de selectividad para la inhibición de la COX-2 está relacionado tanto a la estructura química del compuesto, como a factores que influyen la respuesta a los medicamentos entre los diferentes individuos. Esas fuentes de variabilidad deben ser analizadas a objeto de identificar cuáles son los pacientes susceptibles de beneficiarse con este grupo de medicamento y cuáles son aquellos susceptibles de sufrir riesgo cardiovascular.

Referencias

- BOMBARDIER, C., LAINE, L., REICIN, A., SHAPIRO, D., BURGOS-VARGAS, R., DAVIS, B., DAY, R., FERRAZ, MB., HAWKEY, C.J., HOCHBERG, M.C., KVIEEN, T.K., SCHNITZER, T.J., VIGOR Study Group. 2000. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *VIGOR Study Group. N. Engl. J. Med.* 343:1520-1528.
- BRESALIER, R.S., SANDLER, R.S., OUAN, H., BOLOGNESE, J.A., OXENIUS, B., HORGAN, K., LINES, C., RIDDELL, R., MORTON, D., LANAS, A., KONSTAM, MA., BARON, J.A., 2005. Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N. Engl. J. Med.* 352:1092-102.
- Considerations for the safe prescribing and use of COX-2-specific inhibitors. 2002. *Med. J. Aust.* 176:328-31.
- CURFMAN, G., MORRISSEY, S., DRAZEN, J.M. 2005. Expression of concern: Bombardier et al., «Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis», *N. Engl. J. Med.*; 2000, 343:1520-8. *N. Engl. J. Med.* 353:2813-2814.
- DAY, R.O. 2004. The vascular effects of COX-2 selective inhibitors. *Australian Prescr.* 27:142-5.
- FRIES, S., GROSSER, T., PRICE, T.S., LAWSON, J.A., DEMARCO, S., PLETCHER, M.T., WILTSHIRE, T., FITZGERALD, G.A. 2006. Marked interindividual variability in the response to selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *Gastroenterology.* 130:55-64.
- HAWKEY, C.J., 1999. COX-2 inhibitors. *Lancet.* 353:307-314.
- JUNI, P., NARTEY, L., REICHENBACH, S., STERCHI, R., DIEPPE, P.A., EGGER, M. 2004. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet.* 364:2021-2029.
- LAIBLE, B., 2005. COX-2 inhibitors and cardiovascular toxicity: a class effect? *S. D. J. Med.* 58:93-94.
- LEE, S.S., STRAND, V., 2004. A World without Vioxx: To COX-2 or not to COX-2. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 71:849-856.
- MARCOTEGUI, Ros F. 1998. Uso racional de Antiinflamatorios No Esteroides. De la teoría a la práctica. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra.* 6.
- SAVAGE, R. 2005. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors: when should they be used in the elderly? *Drugs Aging.* 22:185-200.
- SCHNITZER, T.J., BURMESTER, G.R., MYSLER, E., HOCHBERG, M.C., DOHERTY, M., EHRSAM, E., GITTON, X., KRAMMER, G., MELLEIN, B., MATCHABA, P., GIMONA, A., HAWKEY, C.J., TARGET Study Group. 2004. 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.* 364:665-74.
- SILVERSTEIN, F.E., FAICH, G., GOLDSTEIN, J.L., SIMON, L.S., PINCUS, T., WHELTON, A., MAKUSCH, R., EISEN, G., AGRAWAL, N.M., STENSON, WF., BURR, A.M., ZHAO, W.W., KENT, J.D., LEFKOWITH, J.B., VERBURG, K.M., GEIS, G.S. 2000. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA.* 284:1247-55.
- SINGH, G. 1998. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am. J. Med.* 105:31S-38S.

Recibido: enero 2006
Aceptado: marzo 2006