

- 1** COXIB: historia de una polémica
- 2** Antiinflamatorios y problemas de seguridad
- 3** Resumen

1 COXIB: historia de una polémica

Sobre el riesgo cardiovascular

Desde la aparición en el mercado de los inhibidores selectivos de la COX II (COXIB), la polémica sobre el riesgo cardiovascular con estos fármacos ha sido continua:

Año 2000: Se publican los estudios CLASS (celecoxib) y VIGOR (rofecoxib). En el estudio **CLASS no se observaron diferencias** en eventos cardiovasculares entre celecoxib y antiinflamatorios clásicos. El estudio **VIGOR** detectó un incremento en la incidencia acumulada de eventos tromboembólicos graves en el grupo tratado con rofecoxib. La compañía farmacéutica responsable de rofecoxib (Merck) argumentó que la diferencia encontrada se debía a que el naproxeno era cardioprotector. La FDA calificó la promoción realizada como falsa y engañosa.

Año 2000: Finaliza un estudio con celecoxib (Pfizer) en pacientes con Alzheimer en el que se observa un **incremento en el riesgo cardiovascular (RCV)**, pero **los resultados de este estudio no se sacan a la luz hasta enero de 2005**.

Año 2004: **Merck retira del mercado el rofecoxib** tras los resultados del estudio **APROVe**: El **RCV** en los pacientes tratados con **rofecoxib fue el doble** que en los tratados con placebo. La compañía realiza un análisis *post hoc* y concluye que el riesgo aumentado sólo se observa en tratamientos de larga duración (más de 18 meses).

Año 2005 (abril): **Pfizer suspende la comercialización de valdecoxib**, tras la solicitud por parte de la EMEA. El balance beneficio-riesgo se consideró desfavorable, por presentar reacciones cutáneas graves y potencialmente fatales, unido al RCV propio de los COXIB.

Año 2006: Merck anuncia que el **análisis post hoc** realizado con el estudio **APROVe** fue **incorrecto** y que el aumento del RCV se observa desde las primeras etapas del tratamiento.

¿Qué hay de la seguridad gastrointestinal?

Los COXIB se promocionaron como fármacos tan eficaces como los AINE pero con menos problemas gastrointestinales.

La polémica con el estudio CLASS se desencadena porque los datos publicados y utilizados para la promoción del celecoxib se refieren a los resultados a las 26 semanas, cuando la duración real del ensayo fue de 52. Las complicaciones ulcerosas aparecen en los pacientes tratados con AINE tradicionales en los primeros meses de tratamiento, y en el grupo de celecoxib lo hacen de forma constante a lo largo de los 12 meses. A las 52 semanas no detectan diferencias en la incidencia de úlceras gástricas con complicaciones entre celecoxib, ibuprofeno y diclofenaco, por lo que **el mejor perfil de seguridad gastrointestinal no es ni mucho menos evidente**.

En el año 2004, la EMEA emite un informe que llega a las siguientes conclusiones en cuanto a la seguridad gastrointestinal:

Los datos disponibles indican que **no se ha podido demostrar un beneficio a nivel gastrointestinal significativo y constante de los inhibidores de la COX-2 en comparación con los AINE tradicionales**. (EMEA 2004. CPMP 1747/04A).

En resumen...

- Se publican los resultados de un análisis parcial del estudio CLASS, porque resulta más favorable que el análisis al final del estudio.
- Se intenta convencer de que la diferencia de RCV observada entre rofecoxib y naproxeno se debe a que este último protege, no a que rofecoxib aumente el RCV.
- Se retrasa 5 años la publicación de los resultados de un estudio en el que se observa un incremento del RCV con celecoxib.
- Se realiza un análisis *post hoc* incorrecto, con una conclusión favorable para el rofecoxib, y se espera dos años para publicar que dicho análisis y por tanto la conclusión no eran correctas.

2 Antiinflamatorios y problemas de seguridad

¿Qué se ha publicado recientemente?

METAANÁLISIS DE 138 ENSAYOS ALEATORIZADOS QUE VALORA EL RIESGO DE EVENTOS VASCULARES DE LOS INHIBIDORES DE LA COX-II.

Se detectó una mayor incidencia de diversos eventos en el grupo tratado con COXIB frente a placebo:

Evento vascular severo: RR=1,42 (1,13-1,78)
 Infarto de miocardio: RR=1,86 (1,33-2,59)
 Ictus: RR=1,02 (0,71-1,47)
 Muerte vascular: RR=1,49 (0,97-2,29)

De la comparación de los inhibidores de la **COX-II frente a los AINE** en general, sólo se observaron **diferencias** significativas en la incidencia de IM (1,53;1,19-1,97) **a favor de los AINE**. Si se analizan por separado los ensayos en función del AINE utilizado como comparador se observa una **mayor incidencia de eventos vasculares** (1,57;1,21-2,03) **y de IM** (2,04;1,41-2,96) **de los COXIB en comparación con naproxeno**.

Respecto a la seguridad de **AINE comparada con placebo**, se observó un **aumento** significativo del riesgo de **eventos vasculares con diclofenaco** (1,63;1,12-2,37), **pero no con naproxeno** (0,92;0,67-1,26) **ni con ibuprofeno** (1,51;0,96-2,37).
BMJ. 2006;332:1302-8

METAANÁLISIS DE 114 ESTUDIOS ALEATORIZADOS QUE VALORA LOS EVENTOS CARDIACOS (ARRITMIAS) Y RENALES (HIPERTENSIÓN, EDEMA PERIFÉRICO Y DISFUNCIÓN RENAL) DE LOS INHIBIDORES DE LA COX-II EN COMPARACIÓN CON PLACEBO.

Se observó un **aumento de las arritmias en los pacientes tratados con rofecoxib** en comparación con placebo RR= 2,90 (1,07-7,88), así como un **aumento del riesgo de todos y cada uno de los eventos renales**.

El análisis con el resto de fármacos: celecoxib, valdecoxib, etoricoxib y lumiracoxib, no detectó diferencias significativas ni en la incidencia de arritmias ni en la variable combinada de eventos renales (excepto valdecoxib).

Los resultados indican heterogeneidad en los efectos renales entre los distintos agentes.

No se observa un efecto de clase con los inhibidores de la COX-II, en la incidencia de arritmias ni en los eventos renales.
JAMA. 2006;296:1619-32.

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE 23 ESTUDIOS OBSERVACIONALES CONTROLADOS (CASOS-CONTROL Y COHORTES).

Se observó un **aumento significativo de RCV (fundamentalmente IM)** en los **pacientes tratados con rofecoxib, meloxicam, diclofenaco e indometacina**.

Rofecoxib (=25 mg/día): RR= 1.33 (1.00-1.79)
 Rofecoxib (>25 mg/día): RR=2.19 (1.64-2.91)
 Meloxicam: RR= 1.25 (1.00-1.55)
 Diclofenaco: RR= 1.40 (1.16-1.70)
 Indometacina: RR= 1.30 (1.07-1.60)

No se detectaron diferencias en el RCV en los pacientes tratados con **celecoxib, naproxeno, ibuprofeno o piroxicam**.

La conclusión de este metaanálisis indica que **no se puede establecer un efecto de clase con los COXIB, ni un efecto protector del naproxeno** respecto al RCV. La validez de estos estudios es limitada por ser un metaanálisis de estudios observacionales (17 estudios casos-control y 6 cohortes).
JAMA. 2006;296:1633-44.

Notas informativas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) respecto al uso de AINES y COXIB

2001/09 (Sep): Riesgos cardiovasculares de celecoxib y rofecoxib: obliga a la inclusión en ficha técnica de la siguiente información sobre su potencial RCV:

- Contraindicación en insuficiencia cardíaca congestiva grave, y con precaución en hipertensos.
- Mayor incidencia de efectos tromboembólicos graves en los tratados con rofecoxib en comparación con naproxeno.
- Rofecoxib no es sustituto del AAS en profilaxis cardiovascular.
- Posibles efectos adversos como hipertensión arterial, palpitaciones, edemas, insuficiencia cardíaca...
- Las dosis diarias máximas autorizadas son 25 mg para rofecoxib y 400 mg para celecoxib.

2004/10 (Sep): Suspensión de comercialización de rofecoxib (Vioxx® y Ceoxx®): Decisión basada en los resultados de un ensayo que demuestra que rofecoxib en tratamientos prolongados incrementa el riesgo de accidentes cardiovasculares graves (estudio APROVe).

2004/15 (Dic): Nuevos datos sobre la seguridad cardiovascular de celecoxib (Celebrex®): Tras la suspensión de un ensayo clínico con celecoxib debido a un incremento significativo de la incidencia de acontecimientos cardiovasculares, la AEMPS informa a los prescriptores de lo siguiente:

- En ningún caso se deben utilizar dosis superiores a 400 mg, y se aconseja que la dosis de 400 mg se use sólo de forma excepcional.
- Se desaconseja utilizar celecoxib en pacientes con alto RCV.
- Existen muchas alternativas eficaces y seguras, incluso en pacientes con riesgo gastrointestinal.

2005/05 (Feb): Anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2 y riesgo cardiovascular, nuevas restricciones de uso: Informa que la EMEA considera, con los datos disponibles, que este grupo de medicamentos aumenta el riesgo de que aparezcan diversos trastornos cardiovasculares sugiriendo además una relación con la dosis y la duración de tratamiento. Se toman con carácter de urgencia las siguientes medidas:

- Contraindicar el uso de estos medicamentos para los pacientes que padezcan una enfermedad isquémica cardíaca, hayan presentado un accidente isquémico cerebral o tengan insuficiencia cardíaca de grado II-IV.
- Tener precaución en pacientes con factores de riesgo cardiovascular como HTA, hiperlipidemia, diabetes mellitus, etc.
- Utilizar la dosis más baja con la que se obtengan beneficios y que la duración sea la más corta posible.
- Advertir que el uso concomitante con AAS, incluso a dosis bajas, incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y de sus complicaciones. No se ha demostrado que estos fármacos tengan menor riesgo gastrointestinal que los AINE clásicos cuando se utilizan asociados con AAS.

2005/12 (Jun): Anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2: Riesgo cardiovascular

Las conclusiones finales de la evaluación del balance beneficio-riesgo de este grupo de fármacos realizado por la EMEA son:

- Retirada del mercado de valdecoxib por reacciones cutáneas graves, además del riesgo cardiovascular propio de este grupo.
- Se añade una contraindicación al uso de estos fármacos: pacientes con enfermedad arterial periférica.
- Conviene reforzar la información relativa a las reacciones de hipersensibilidad, así como las reacciones adversas cutáneas

2006/07 (Sept): Actualización sobre la evaluación de riesgos de los AINES tradicionales y medidas reguladoras previstas:

Tras la publicación de diversos estudios que ponen en entredicho la seguridad CV de los AINE tradicionales, la EMEA recomienda actualizar las fichas técnicas sobre los riesgos gastrointestinal, CV y cutáneos, e inicia una evaluación del perfil global de beneficios y riesgos.

Se realiza una evaluación específica de tres AINE tradicionales con las siguientes conclusiones:

Ketoprofeno: balance beneficio-riesgo favorable cuando se usa a dosis menores de 200 mg diarios.

Ketorolaco: balance beneficio-riesgo favorable cuando se cumplen estrictamente las condiciones de uso autorizadas.

Piroxicam: puede tener un perfil de reacciones adversas desfavorable en comparación con otros AINE tradicionales, y por ello se ha iniciado una valoración formal del balance beneficio-riesgo de este medicamento.

Recomendaciones

Los AINE se deben utilizar a las dosis más bajas posibles y durante el menor tiempo posible.

La prescripción de AINE debe seguir realizándose sobre la base de los perfiles globales de seguridad de cada uno de los medicamentos, de acuerdo con la información de las Fichas Técnicas, y en función de los factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal de cada paciente.

2006/10 (Oct): Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los COXIB y AINE tradicionales.

Fruto de la evaluación de los últimos estudios y metaanálisis (referidos anteriormente) así como de nuevos análisis, la EMEA emite un informe, con recomendaciones similares a las anteriores: Balance beneficio riesgo favorable para los AINE, siempre que se utilicen en las condiciones autorizadas a las dosis más bajas y durante el menor tiempo posible.

El visado de celecoxib

El 1 de Julio de 2002, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios somete a las especialidades celecoxib y rofecoxib a visado de inspección previo a su dispensación con cargo al Sistema Nacional de Salud, con el objeto de asegurar un uso racional de dichos productos así como evitar un elevado incremento del gasto derivado de una inadecuada utilización de los mismos.

Esta resolución es recurrida por el laboratorio titular de Celebrex® (celecoxib) y el Tribunal Superior de Justicia de Madrid anula el requisito de visado previo a la dispensación de esta especialidad. Por todo ello, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios resuelve, con fecha 18/10/2006, anular el visado de inspección.

¿Por qué se ha anulado el visado de inspección?

El motivo por el que el Tribunal Superior de Justicia de Madrid ha anulado el visado de inspección ha sido la consideración de que fue establecido por razones fundamentalmente económicas, pero no entra a valorar los problemas de seguridad asociados al uso de estos fármacos.

Por ello, **no debe interpretarse que esta decisión judicial implique que hayan desaparecido los problemas de seguridad.**

3 Resumen

- Celecoxib y rofecoxib salen al mercado como antiinflamatorios con mayor seguridad gastrointestinal que los AINES clásicos, pero a día de hoy no está clara la relevancia clínica de esta diferencia.
- Desde su comercialización no han dejado de salir a la luz cuestiones relacionadas con los estudios realizados con ambos fármacos, que al menos, generan desconfianza y limitan mucho la credibilidad de los resultados publicados.
- Son numerosas las notas informativas de la AEMPS que han advertido del potencial RCV asociado al uso de estos medicamentos, tanto que rofecoxib se retiró del mercado por dicho motivo.
- Ahora parece que se pone en entredicho la seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales. Sin embargo, estos llevan en el mercado muchos años, y aunque no están exentos de problemas, tienen más que demostrada su seguridad a corto y largo plazo, y su relación beneficio-riesgo favorable. Por ello, no deben equipararse a los COXIB.
- **La retirada del visado no obedece a que hayan desaparecido los problemas de seguridad, por lo que se recomienda utilizar estos fármacos bajo las estrictas condiciones de la ficha técnica y de manera restringida.**



Junta de
Castilla y León

Tacuino. Gerencia Regional de Salud. Dirección General de Asistencia Sanitaria.
Dirección Técnica de Farmacia. Paseo Zorrilla, 1 - 47007 Valladolid. tacuino@grs.sacyl.es

