

# Historia de la inhibición de la COX-2: entre la desconfianza del corazón y la tranquilidad del estómago

Ingrid Strusberg<sup>1</sup> y Alberto Strusberg<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Co-directora Centro Reumatológico Strusberg, Jefe de trabajos prácticos de la Cátedra de Semiología de la Universidad Nacional de Córdoba;

<sup>2</sup> Director Centro Reumatológico Strusberg, Ex-Titular de la Cátedra de Farmacología General de la Universidad Nacional de Córdoba.

## RESUMEN

Una de las enseñanzas que dejó la controvertida historia de la inhibición de la COX-2 fue que la comunidad médica analizara con mayor conciencia los resultados obtenidos de ensayos clínicos. Los datos de los beneficios de la protección gastrointestinal contrapuestos al aumento del riesgo cardiovascular, han impreso un dinamismo enorme a la hipótesis COX-2 y el desarrollo de fármacos. Las investigaciones básica y clínica establecen día a día nuevos paradigmas. Mientras tanto, los pacientes que sufren patologías inflamatorias dolorosas están siendo tratados por médicos que deben tomar decisiones que balanceen los riesgos que confiere cada droga.

## SUMMARY

One of the lessons from the COX-2 inhibition controversial story has led the medical community to a more conscious analysis of results obtained from clinical trials. Significant safety concerns arising from cardiovascular data in opposition to the gastrointestinal protection effort, have made the COX-2 hypothesis and drug development very dynamic. Basic and clinical research are constantly establishing new paradigms. In the meanwhile patients suffering from inflammatory pain are being treated by physicians who must make thoughtful decisions trying to balance the risks that each drug may confer.

## Antecedentes de los coxibs

Desde tiempos inmemoriales, el ser humano ha intentado paliar el dolor. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son una herramienta eficaz. Desde 1899 con el descubrimiento del ácido acetil salicílico (AAS), los AINEs son utilizados ampliamente pero con el temor de saber que su indicación a largo plazo puede llevar a complicaciones –principalmente renales y digestivas–. En 1987 se reportó que existían 2 isoformas de ciclooxigenasa (COX), enzima que inicia la cascada inflamatoria con capacidad para catalizar el ácido araquidónico en un producto muy inestable, la PGH<sub>2</sub>. La PGH<sub>2</sub> se convierte en distintos prostanoides –como tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) y prostaciclina (PGI<sub>2</sub>)– por la acción de isomerasas específicas en cada tejido<sup>1</sup>.

Las hipótesis de que la inhibición de la COX-1 es la causa de los efectos nocivos gastrointestinales y que la inhibición de la COX-2 mejora el dolor y la inflamación sin los efectos indeseables gastrointestinales llevó a la realización de numerosas investigaciones, la mayoría de las cuales –pero no todas– las apoyaron. Tenemos mucho por conocer aún acerca de las implicancias de inhibir la COX-2, porque estaría aumentada en la mucosa gástrica por estímulos traumáticos, inflamatorios, así como por la presencia de *H. pylori*. Su expresión está aumentada en el borde de las úlceras y su inhibición retarda la cicatrización en modelos animales. Por otra parte, empeora la tolerancia a antígenos dietarios y exacerba la colitis experimental en roedores.

La primera generación de agentes que bloquearon selectivamente la COX-2 se introdujeron en Argentina, en el año 1998, constituyéndose en una alternativa novedosa a los AINEs convencionales<sup>2</sup>. Pharmacia/Pfizer descubrió celecoxib

## Correspondencia

Ingrid Strusberg  
inistrus@ciudad.com.ar

(Celebrex™) y MSD, rofecoxib (Vioxx™). Los ensayos clínicos pivotaes de celecoxib y rofecoxib, conocidos como estudios CLASS<sup>3</sup> y VIGOR<sup>4</sup> respectivamente, fueron presentados, entre otros, ante la FDA para la aprobación de estos coxibs y posteriormente fueron duramente cuestionados en los tiempos y contenidos de publicación<sup>5</sup>. En los resultados a 12 meses, celecoxib no difería de los AINEs tradicionales en los efectos gastrointestinales. Sólo le daba una superioridad en un análisis post hoc y en pacientes que no tomaban AAS. Es decir, pierde su efecto gastroprotector si se toma AAS.

El estudio VIGOR se realizó en 8076 pacientes con artritis reumatoidea (AR) y se publicó casi 1 año después de que la FDA aprobara el producto. Rofecoxib (50 mg/d) presentó una menor incidencia de perforación, hemorragia gastrointestinal o úlceras sintomáticas en relación a naproxeno (1g/d), pero mostraba un aumento de la frecuencia de eventos trombóticos. Era el primer estudio en donde aparecía esta complicación y se la interpretó como un posible efecto protector de naproxeno. La FDA decidió la aprobación tomando en cuenta esta última explicación.

En setiembre de 2004, MSD decidió retirar del mercado a Vioxx™ por datos obtenidos en el análisis interino del estudio APPROVE. Éste involucró 2586 pacientes sin antecedentes cardíacos y con adenoma colorrectal. Su objetivo era demostrar si rofecoxib prevenía la recidiva. A los 18 meses se observó que el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares era mayor con rofecoxib que con placebo (46 vs. 26 eventos; 3,5% vs. 1,9%  $p < 0,001$ ). Ninguna otra droga podía estar ejerciendo un efecto protector. Los pacientes tenían permitido usar AAS. En el estudio APPROVE, el riesgo cardiovascular no estaba significativamente influenciado por la indicación de AAS al inicio ni posteriormente.

La segunda generación de coxibs presenta un perfil de selectividad anti-COX-2 mayor. Valdecoxib (Bextra™/Pfizer) y su versión parenteral, el parecoxib, fueron retirados del mercado a mediados del 2005 debido a reacciones cutáneas y al aumento del riesgo cardiovascular. Dos ensayos que fueron realizados con parecoxib o placebo en pacientes sometidos a cirugía para bypass coronario mostraron más accidentes cerebrovasculares y mayor incidencia de eventos cardiovasculares a pesar del uso de AAS. Aumentaba el riesgo a 3,7.<sup>6</sup>

Pfizer y MSD dirigieron campañas de marketing masivo a los consumidores en muchos países donde esto está permitido. Y posteriormente el retiro de Vioxx™ y Bextra™ se acompañó de una fuerte atención de la prensa interna-

cional. Vioxx™ fue la droga más vendida que debió ser retirada: la consumieron más de 80 millones de pacientes. Se produjeron denuncias de ocultamiento de información, de programas educativos a médicos con información errónea, de que la FDA no prohibió tempranamente la publicidad dirigida directamente al consumidor. MSD respondió que hacían falta más ensayos prospectivos<sup>7</sup>.

Etoricoxib (Arcoxia™, MSD) está a la venta en Argentina desde 2003 y recientemente se han publicado los hallazgos del programa MEDAL que muestra riesgo cardiovascular y complicaciones gastrointestinales similares a diclofenac. La FDA rechazó a comienzos de 2007 su aprobación en USA. Sigue en venta en Europa y Argentina.

Lumiracoxib (Prexige™, Novartis) es el más selectivo (proporción de selectividad COX-2 a COX-1 de 515:1). Se halla en venta en Argentina desde setiembre de 2006. El estudio TARGET con lumiracoxib mostró una reducción del riesgo de complicaciones gastrointestinales altas del 25-50% en comparación con naproxeno o ibuprofeno<sup>8</sup>. En agosto de 2007 fue retirado del mercado australiano por casos de hepatotoxicidad severa y, por equivocación, algunos medios masivos divulgaron que se debía a causas cardiovasculares. Luego se suspendió su venta en Canadá.

## ¿Por qué aumenta el riesgo cardiovascular?

El TXA<sub>2</sub>, producto de las plaquetas, dependiente de la actividad de la COX-1, es vasoconstrictor, aumenta la proliferación de músculo liso y aumenta irreversiblemente la agregación plaquetaria. Su inhibición tiene efectos anti-trombóticos. Este efecto se confirma con la acción de la AAS como antiagregante plaquetario. La PGI<sub>2</sub>, en cambio, se produce en el endotelio, produce vasodilatación, inhibe la agregación plaquetaria y previene la proliferación vascular de células de músculo liso in vitro. Es parte de un mecanismo homeostático de defensa que limita las consecuencias de la activación plaquetaria in vivo<sup>1</sup>.

FitzGerald (2003) publicó que en ratones y humanos la principal fuente de PGI<sub>2</sub> es a través de la COX-2. Reportaron que en voluntarios sanos la producción de PGI<sub>2</sub> era suprimida al ingerir celecoxib o rofecoxib. Si se desequilibra la producción entre TXA<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub> a favor de la producción de TXA<sub>2</sub>, entonces aumenta la actividad pro-trombótica. Cabe preguntarse si tal vez no exista también aumento en la vasoconstricción y debamos evitar la inhibi-

ción de la COX-2 en los pacientes con Raynaud (observación personal no publicada).

El riesgo asociado a trombosis debería ser pequeño, ya que existen en el organismo otras sustancias antiagregantes derivadas del endotelio, como el óxido nítrico. Sin embargo, si existen importantes factores de riesgo cardiovascular, se podría esperar que se potencien y entonces aumente el riesgo de trombosis. De hecho, uno de los primeros reportes de trombosis con celecoxib se describió en pacientes lúpicas con anticoagulante lúpico positivo. En el VIGOR había 4% de pacientes que reunían criterios para prevención secundaria de eventos cardiovasculares mayores y no estaban utilizando AAS<sup>9</sup>.

El estudio CLASS se realizó en 5968 pacientes con AR y artrosis. Recibieron celecoxib 800 mg/día, diclofenac o ibuprofeno por 9 a 15 meses y no se reportó aumento de infarto agudo de miocardio en la publicación de JAMA (2000) con datos de los primeros 6 meses. Recién en el 2002 White y col. publicaron 49 (grupo placebo/AINEs) vs. 52 (grupo Celecoxib) eventos. En el análisis retrospectivo, celecoxib aumentaba el riesgo cardiovascular. Menos difusión tuvo el ensayo clínico de Prevención de Adenomas con celecoxib versus placebo, que debió suspenderse por recomendación del National Cancer Institute (USA) por un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares de 2,3 en pacientes con celecoxib.

### ¿Cuándo comienza el riesgo?

El estudio APPROVE mostró que el riesgo aparecía recién a largo plazo (18 meses). Sin embargo, las curvas en incidencia acumulada de insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar y falla cardíaca mostraban una separación clara ya a los 5 meses del tratamiento. A diferencia del APPROVE, en el estudio observacional de Salomon y col. de gran tamaño muestral, el riesgo conferido por rofecoxib era inmediato tras el comienzo del tratamiento (a los 60 días). Los datos con parecoxib mostraron eventos cardiovasculares con solo 10 días de tratamiento en postoperatorio inmediato de bypass coronario. Lo que se desconoce aún más es cuándo se disipa el riesgo.

### ¿El riesgo cardiovascular es inherente a todos los AINEs o solo a los COXIBs?

El efecto protrombótico podría ser un efecto de todos los AINEs que, además de inhibir COX-1, tengan acción so-

bre la COX-2, como el diclofenac, el ibuprofeno y el meloxicam. Aún así, como “la falta de evidencia no es evidencia de ausencia” se han publicado recientemente dos estudios con resultados novedosos. El diseñado por Salomon y col. estudió, desde 1999 a 2003, 74.838 pacientes nuevos que utilizaron coxibs (rofecoxib, celecoxib, valdecoxib) y AINEs convencionales en la base de datos de Medicare y los comparó con pacientes que tomaban otros medicamentos (para glaucoma u hormonas tiroideas). Rofecoxib se diferenciaba en el aumento de eventos cardiovasculares, aún en pacientes de bajo riesgo, y la incidencia de eventos fue similar en todas las dosis<sup>10</sup>.

Un metaanálisis sobre ensayos clínicos publicados y no publicados de AINEs tradicionales y selectivos anti-COX-2 concluyó que todos aumentan el riesgo de eventos vasculares excepto el naproxeno. Sería un efecto de casi todos los AINEs con algún grado de inhibición de la COX-2 -sea éste pequeño o grande<sup>11</sup>. Los que utilizan AAS no mantendrían el efecto cardioprotéctico si utilizan AINEs convencionales como ibuprofeno o algunos COXIBs<sup>12</sup>. Un estudio ex vivo muestra que lumiracoxib no alteraría el efecto antiagregante de la AAS en sujetos sanos<sup>13</sup>.

### ¿Qué hacer en la práctica?

A la realidad del dolor de los pacientes reumáticos se suma el temor a sufrir reacciones adversas por los medicamentos que consumen. La sociedad necesita AINEs correctamente estudiados y resultados éticamente difundidos. Existen muchos factores a tener en cuenta antes de seleccionar un AINE (Tabla 1). La farmacogenética tal vez nos ayude en un futuro, ojalá, no muy lejano. Pero, por ahora, tenemos AINEs con diferentes perfiles de eficacia y seguridad. Es nuestra responsabilidad indicar las menores dosis efectivas

---

No indicar AINEs solo con fines analgésicos.

La elección del AINE debe basarse en el riesgo individual cardiovascular y gastrointestinal.

La mala prescripción resulta en reacciones adversas a los medicamentos.

Reportar a farmacovigilancia de ANMAT.

---

**Tabla 1.**

por el menor tiempo posible e individualizar la elección del AINE de acuerdo al perfil de riesgo gastrointestinal y cardiovascular de cada paciente.

### Lecturas recomendadas

1. Fitzgerald G, Patrono C. The Coxibs, Selective Inhibitors of Cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; 345:433-42.
2. Diez RA. El retiro de Rofecoxib. *Rev Arg de Reumatología* 2005;16:6-7.
3. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, 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.
4. Bombardier C, Loren L, Reisin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343:1520-8.
5. Topol EJ. A coxib a day won't keep the doctor away. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) 2004;364:639-40.
6. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder05.html#ArthritisDrugs> (2005 FDA Joint Meeting with the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee).
7. Eisenberg RS. Learning the value of drugs-Is Rofecoxib a Regulatory Success Story?. *N Engl J Med* 2005;352;11:1285-7.
8. Farkouh M, Kirshner H, Harrington RA et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 675-84.
9. Rocca B, Davi G. Should patients with osteoarthritis be treated with COX2 inhibitors rather than traditional NSAIDs? *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007; 6:316-7.
10. Salomon D, Avorn J, Stürmer T et al. Cardiovascular outcomes in new users of Coxibs and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. High-Risk Subgroups and Time Course of Risk. *Arthritis Rheum* 2006; 54:5, 1378-89.
11. Kearney P, Baigent C, Godwin J et al. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2006;332:1302-8.
12. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of Aspirin. *Lancet* 2003;361:573-4.
13. Jermany J, Branson J, Schmoouder R et al. Lumiracoxib Does Not Affect the Ex Vivo Antiplatelet Aggregation Activity of Low-Dose Aspirin in Healthy Subjects. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2005;45:1172-8.