

Editorial

Inhibidores COX- 2 , AINEs (NSAIDs) tradicionales, y el corazón

Datos de acontecimientos adversos en ensayos clínicos deben conocerse para toma de decisiones.

Estos son tiempos de pruebas para los pacientes con dolor crónico musculoesquelético. Surgen datos que resultan inquietantes acerca de las drogas que estos pacientes utilizan regularmente. En septiembre de 2004 el rofecoxib (Vioxx) fue retirado por Merck después de que la prevención de pólipos adenomatosos en el ensayo del Vioxx (APPROVe)(1) demostrara un aumento en los problemas cardiovasculares, mayores en pacientes con una historia de adenomas colorectales que se aleatorizaron para recibir Vioxx, comparado con aquellos del grupo placebo.(w1) Rofecoxib había sido vendido como droga no-steroidal antiinflamatoria (NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug) como elección debido a su inhibición selectiva de la isoforma 2 de la ciclooxigenasa (COX- 2) haciéndolo sumamente efectivo pero libre de toxicidad gastrointestinal.

Datos más inoportunos de placebo controlaron los ensayos de los siguientes competidores del rofecoxib: valdecoxib (Bextra, Pfizer) ingerido luego de un bypass de arteria coronaria demostró estar asociado con un incremento en la incidencia de problemas cardiovasculares (2); y el ensayo de la prevención de adenoma con celecoxib (APC) (3) informara un aumento del riesgo de problemas cardiovasculares asociados con el uso de celecoxib (Celebrex, Pfizer), droga conocida por ser menos selectiva para el COX 2 que el rofecoxib o el valdecoxib. (4) Un pequeño riesgo de infarto miocárdico fue observado también para el sumamente selectivo lumiracoxib (Prexige, Novartis).(5) No hay datos sobre la seguridad cardiovascular del etoricoxib (Arcoxia, MSD) de ensayos más extensos que hayan sido publicados hasta ahora, pero carencias de noticias ya no equivale más a una buena noticia: los pacientes y los médicos están ansiosos por saber si la cardiotoxicidad es un efecto aplicable a cualquier clase de inhibidor COX- 2 , o en general, a los NSAIDs.

En esta semana dos estudios de observación de BMJ plantean esta pregunta. Un estudio retrospectivo de cohorte (pagina 1370)(6) en pacientes con fallos congestivos del corazón encontraron menor mortalidad en pacientes tratados con celecoxib que con rofecoxib o tradicionales NSAIDs. Un estudio de control del caso guardado en una base de datos de práctica general del Reino Unido (pagina 1366)(7) encontraron un riesgo semejante de infarto miocárdico para el celecoxib, para rofecoxib, para ibuprofeno y naproxeno, pero con un riesgo algo más alto con el diclofenac.

Creemos que estos resultados se deben interpretar con cuidado. Por ejemplo, un riesgo semejante de infarto miocárdico para el naproxeno y rofecoxib que fue encontrado en el estudio de control de caso (7) es incompatible con los datos del ensayo (8) y podría ser explicado por confusión de las indicaciones sobre si los pacientes con una historia de enfermedad cardíaca debieran recibir más probablemente naproxeno que rofecoxib u otro NSAIDs. La calidad de los datos en los factores de riesgo cardiovasculares y otros colaboradores potenciales eran pobres en ambos estudios, y la habilidad de controlar para evitar confusiones, por lo tanto, estaba limitada. Por ejemplo, la información sobre el hábito de fumar estaba sin registrar en el 13% de los casos y en el 20% de los controles en el estudio del control del caso (7) y enteramente fuera de disposición en el estudio de cohorte retrospectivo.(6)

¿Cuáles son las alternativas? Hemos discutido que todos los datos imparciales sobre graves problemas adversos en ensayos clínicos deben estar disponibles para los investigadores independientes y para el público con el objeto de ser analizados de manera oportuna. (9) Verdaderamente, en el caso del rofecoxib, el meta-análisis acumulativo de datos de ensayos clínicos que mostraron un riesgo incrementado del infarto miocárdico ya era evidente del 2000 en adelante. (8) Análisis semejantes se requieren ahora para otros inhibidores de COX-2.

La FDA y otras autoridades que otorgan licencias son una fuente relevante de datos importantes. La FDA revisa los ensayos clínicos en todo el mundo antes de su aprobación y etiquetado, y repite el proceso antes del re-etiquetado de drogas aprobadas. Como parte del Freedom of Information Act de 1966, la agencia debe tener disponibles sus informes acerca de todas las drogas que sean aprobadas. Desgraciadamente, estos informes no son tan útiles como podrían llegar a serlo. Encontramos que los criterios para incluir los ensayos en los informes, a menudo eran poco claros. Por ejemplo, sólo 16 de por lo menos 27 ensayos del celecoxib que se realizaron hasta el 2002 en pacientes con dolor musculoesquelético fueron incluidos en los informes pertinentes. En todo los casos, el informe sobre las características del estudio y los acontecimientos adversos no significaban que solo la transparencia y la globalidad de los datos en la seguridad cardiovascular estuvieran disponibles para sólo tres ensayos. En el caso del valdecoxib, nosotros encontramos que muchas páginas y párrafos se habían borrado porque ellos contenían "secreto comercial y/o información confidencial que no está disponible" (www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21-341_Bextra_statr_P1.pdf)(w2)

Seguramente, la protección de la salud del público justifica el acceso completo a los datos de seguridad enviados por la industria a la FDA y otras drogas que licencian las autoridades, y deben poseer la cobertura transparente para prevenir daños, de acuerdo con las pautas internacionales. (10) Los meta-análisis de los acontecimientos adversos quizás no resuelvan las controversias, pero ayudarán en la toma de decisiones acerca de temas tales como la necesidad de realizar ensayos adicionales.

Los estudios de observación "por si solos no puede probar definitivamente si hay desde pequeños a moderados riesgos ni tampoco beneficios, brindados por una clase de drogas, cuando los factores asociados con la prescripción de un medicamento en especial son difíciles de controlar y quizás aún puedan llegar a ser incontrolables."(11) Esta declaración está referida a los acontecimientos adversos postulados para los antagonistas del calcio en el tratamiento de la hipertensión, una controversia finalmente resuelta por grandes ensayos pragmáticos, inclusive el tratamiento de disminución de lípidos y el antihipertensivo seminal para prevenir, ensayo de infarto (ALLHAT).(12) Quizás tales ensayos de mayor alcance sean requeridos, finalmente, para establecer un mejor tratamiento y además que sea más seguro para los pacientes con dolor musculoesquelético.

Peter Jüni, *senior research fellow in clinical epidemiology*

Department of Social and Preventive Medicine, University of Berne, Finkenhubelweg 11, 3012 Berne, Switzerland

Stephan Reichenbach

Department of Rheumatology, University Hospital Berne, 3010 Berne, Switzerland

Matthias Egger, *visiting professor of clinical epidemiology*

MRC Health Services Research Collaboration, Department of Social Medicine, University of Bristol, Bristol BS8 2PR

Additional references w1 and w2 are on bmj.com

Primary care pp 1366, 1370

References

1. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352: 1092-102.[Abstract/Free Full Text]
2. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoefft A, Parlow JL, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;352: 1081-91.[Abstract/Free Full Text]
3. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352: 1071-80.[Abstract/Free Full Text]
4. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *Faseb J* 2004;18: 790-804.[Abstract/Free Full Text]
5. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, Ruland S, Verheugt FW, Schnitzer TJ, 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.[CrossRef][ISI][Medline]
6. Hudson M, Richard H, Pilote L. Differences in outcomes of patients with congestive heart failure prescribed celecoxib, rofecoxib, or non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based study. *BMJ* 2005;300: 1370-3.
7. Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005;300: 1366-9.
8. Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004;364: 2021-9.[CrossRef][ISI][Medline]
9. Dieppe PA, Ebrahim S, Martin RM, Jüni P. Lessons from the withdrawal of rofecoxib. Patients would be safer if drug companies disclosed adverse events before licensing. *BMJ* 2004;329: 867-8.[Free Full Text]
10. Ioannidis JP, Evans SJ, Gotzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med* 2004;141: 781-8.[Abstract/Free Full Text]
11. Buring JE, Glynn RJ, Hennekens CH. Calcium channel blockers and myocardial infarction. A hypothesis formulated but not yet tested. *JAMA* 1995;274: 654-5.[CrossRef][ISI][Medline]
12. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the antihypertensive and lipid-

lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288: 2981-97.[Abstract/[Free Full Text](#)]

Related Articles

Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis

Julia Hippisley-Cox and Carol Coupland
BMJ 2005 330: 1366. [Abstract] [Full Text]

Differences in outcomes of patients with congestive heart failure prescribed celecoxib, rofecoxib, or non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based study

Marie Hudson, Hugues Richard, and Louise Pilote
BMJ 2005 330: 1370. [Abstract] [Full Text]

Lessons from the withdrawal of rofecoxib

Paul A Dieppe, Shah Ebrahim, Richard M Martin, and Peter Jüni
BMJ 2004 329: 867-868. [Extract] [Full Text]

Aclaración:

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AINEs)

Mecanismo de acción: inhiben la ciclooxigenasa, enzima responsable de la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, los cuales participan en los procesos inflamatorios, el dolor y la fiebre. Este no sólo es el mecanismo de su acción terapéutica, sino también de sus efectos adversos.

Existen 2 tipos o isoformas de la ciclooxigenasa:

COX-1: es una enzima constitutiva, encargada de la síntesis de prostaglandinas implicadas en la homeostasis, por lo tanto se expresa en la mayoría de los tejidos como células endoteliales, estómago, músculo liso, riñón y plaquetas.

COX-2: es una enzima inducible, encargada de producir prostanoides en los sitios de inflamación. Se expresa en casi todos los tejidos, siempre y cuando haya un estímulo por parte de citocinas, factores de crecimiento, hormonas, etc.

La mayoría de los AINEs inhibe la actividad de ambas isoformas, pero en mayor medida la de la COX-1.

La importancia de que un AINE inhiba selectivamente a la COX-2 se debe a la posibilidad de utilizarlo en los procesos inflamatorios sin que ocasione reacciones adversas (gastrointestinales, renales o de la coagulación).