

## Aproximación A. Evidencias a favor de la prescripción de los inhibidores selectivos de la COX-2

Carlos Martín de Argila de Prados

Servicio de Gastroenterología. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid. España.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) es la familia de medicamentos más empleada por los médicos y por los propios pacientes (automedicándose) para el tratamiento del dolor y/o la inflamación, y representan uno de los grupos farmacológicos de mayor consumo en el mundo, estimándose que se realizan más de 300 millones de prescripciones al año y que más de 30 millones personas los emplean cada día<sup>1</sup>. En España, la prescripción de AINE es también muy elevada. En el año 2000 se prescribieron cerca de 35 millones de estos medicamentos y se estima que más del 20% de la población consume al menos uno de estos medicamentos al mes<sup>2,3</sup>.

Aun siendo bien conocida la alta eficacia de los AINE en el control de dolor, la inflamación e incluso la fiebre, no por ello dejan de ser importantes los posibles graves efectos adversos asociados al consumo de estos medicamentos. Las lesiones digestivas relacionadas con el consumo de AINE, que hoy probablemente debería designarse como «gastroenteropatía por AINE», dado que se sabe que este grupo farmacológico puede y produce lesiones en cualquier localización del tracto gastrointestinal, son sin lugar a dudas los efectos secundarios más frecuentes de estos medicamentos. Aunque la probabilidad de que una persona que utiliza uno de estos medicamentos sufra una complicación grave es relativamente baja, el altísimo número de personas que diariamente consume estos medicamentos al día hace que el riesgo de estas complicaciones deba ser considerado como un problema importante de salud pública.

El riesgo de aparición frecuente de efectos indeseables gastrointestinales asociado al consumo de estos fármacos impulsó la búsqueda de nuevos y más seguros AINE. En este camino, el descubrimiento en 1991 por Simmons<sup>4</sup> de

una isoenzima de la ciclooxigenasa, la ciclooxigenasa-2 (COX-2), revolucionó esta familia de medicamentos al lograr unos fármacos, los AINE inhibidores selectivos de la COX-2 o coxibs, con al menos la misma eficacia contra el dolor y la inflamación, pero con menos efectos adversos gastrointestinales que los anteriores AINE. El empleo de los coxibs ha aumentado de forma muy notable desde su introducción en el mercado farmacológico en 1999. En el año 2001 los coxibs ocuparon el sexto puesto entre los 10 medicamentos más prescritos en Estados Unidos, y representaban un tercio de las 111 millones de prescripciones totales de AINE en el año 2000 en este mismo país<sup>5,6</sup>. Los primeros coxibs aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos fueron el celecoxib, el rofecoxib y el valdecoxib, en diciembre de 1998, mayo de 1999 y noviembre de 2001, respectivamente. Desde entonces, la investigación de nuevos medicamentos de esta familia ha continuado identificándose, además de los anteriormente citados, otros coxib: parecoxib, etoricoxib y lumiracoxib.

En este capítulo de la monografía se van a discutir los beneficios de esta nueva familia de AINE, los coxib, frente a los AINE «clásicos». Para ello, se van a describir cinco argumentos básicos favorables a estos medicamentos: el mecanismo farmacológico de acción, su menor asociación con efectos secundarios sobre el tracto gastrointestinal, la mayor seguridad gastrointestinal de un coxib que un AINE clásico asociado a un inhibidor de la bomba de protones (IBP) en prevención secundaria, la mayor seguridad gastrointestinal de un coxib asociado a un IBP que un coxib aislado y, por último, la seguridad global (no sólo gastrointestinal) de estos nuevos medicamentos.

### MECANISMO FARMACOLÓGICO DE ACCIÓN DE LOS COXIB

En condiciones fisiológicas normales, la mucosa gástrica se encuentra en una situación estable gracias a un equilibrio entre los factores agresivos y los mecanismos defensivos de la mucosa.

Correspondencia: C. Martín de Argila de Prados.  
Concha Espina, 5, 7.º derecha. 28016 Madrid. España.  
Correo electrónico: cmartindeargil.hrc@salud.madrid.org

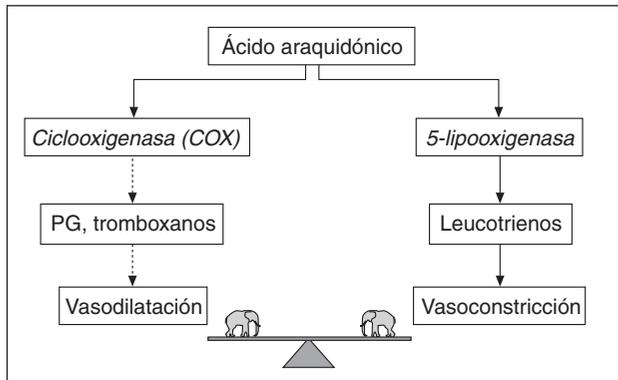


Fig. 1. Metabolismo del ácido araquidónico

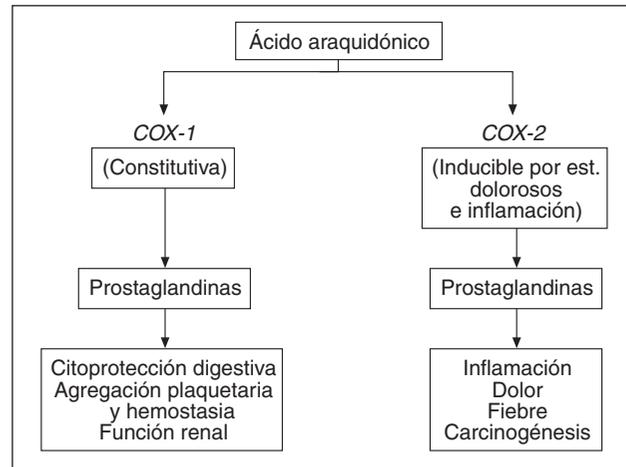


Fig. 2. Metabolismo del ácido araquidónico a través de las dos principales isoenzimas de la ciclooxygenasa.

En los mecanismos de defensa de la mucosa gástrica desempeña un papel esencial el metabolismo del ácido araquidónico. Este ácido, derivado de la membrana de los fosfolípidos por la acción de la fosfolipasa  $A_2$ , tiene dos vías principales de metabolización: a) a través de la vía de la ciclooxygenasa se metaboliza en prostaglandinas ( $PGG_2$ ,  $PGH_2$ ,  $PGE_2$ ,  $PGF_2$ ,  $PGD_2$ ), prostaciclina ( $PGI_2$ ) y tromboxanos ( $A_2$  y  $B_2$ ), los cuales son esenciales en la protección de la mucosa gástrica (a través de la estimulación de la producción de bicarbonato, la activación de la vasodilatación de la microcirculación de la mucosa gástrica favoreciendo la llegada de nutrientes, factores defensivos de la mucosa, etc.), y b) mediante la vía de la 5-lipooxigenasa produce leucotrienos ( $LTB_4$ ,  $LTA_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ,  $LTC_4$ ), los cuales, entre otras acciones, intervienen en el control de la microcirculación de la mucosa gástrica produciendo una vasoconstricción que disminuye el aporte de nutrientes, factores defensivos, etc., a la mucosa<sup>7</sup>. En situaciones normales, hay un equilibrio entre la vía de metabolización del ácido araquidónico por las vías de la ciclooxygenasa y la 5-lipooxigenasa con sus consiguientes acciones fisiológicas en la regulación de la mucosa gástrica (fig. 1).

Sin embargo, actualmente gracias a los trabajos de Simmons<sup>4</sup>, se conoce que hay dos isoenzimas bien establecidas de la COX: la COX-1 y la COX-2. La COX-1 se expresa en el organismo de modo prácticamente ubicuo, mientras que la COX-2 tiene una expresión menos generalizada y su presencia está regulada, localizándose mayoritariamente en los lugares donde hay inflamación<sup>8</sup>. Las prostaglandinas producidas por el metabolismo del ácido araquidónico a través de la COX-1 son responsables, en gran medida, de la integridad en la hemostasis y participan en la citoprotección de la mucosa gástrica, en la hemodinámica renal y en la trombogénesis plaquetaria. Por el contrario, las prostaglandinas derivadas de la metabolización del ácido araquidónico por la COX-2 contribuyen de forma mayoritaria en procesos de inflamación y carcinogénesis<sup>7</sup>. Por tanto, desde un punto de vista teórico y estrictamente farmacológico, la inhibición selectiva de la isoenzima COX-2 proporcionaría potentes efectos antiinflamatorios sin descuidar la citoprotección en la mucosa gástrica y la función plaquetaria (fig. 2).

Los AINE clásicos (inhibidores no selectivos de la COX) inhiben de forma más o menos selectiva la COX, rompiendo el equilibrio entre la síntesis de prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos por un lado, y la síntesis de leucotrienos por otro, lo que favorece la síntesis de estos últimos y propicia la lesión de la mucosa gástrica (fig. 3). Por el contrario, los nuevos coxibs actúan inhibiendo de forma selectiva la isoenzima COX-2, responsable mayoritaria de la síntesis de prostaglandinas que intervienen en los procesos de inflamación, dolor, fiebre y carcinogénesis del organismo y, por otro lado, permitiendo la metabolización del ácido araquidónico por la vía de la COX-1 y la síntesis de las prostaglandinas que intervienen en la cito-

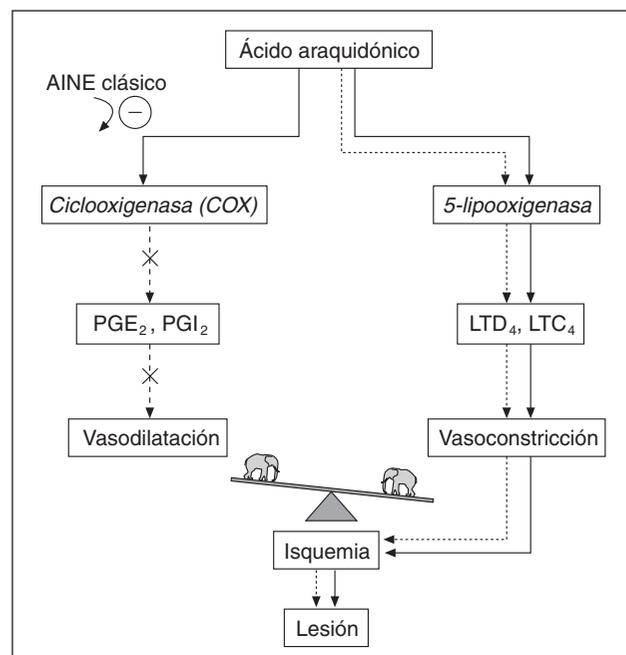


Fig. 3. Mecanismo de activación de los AINE clásicos en las vías metabólicas del ácido araquidónico.

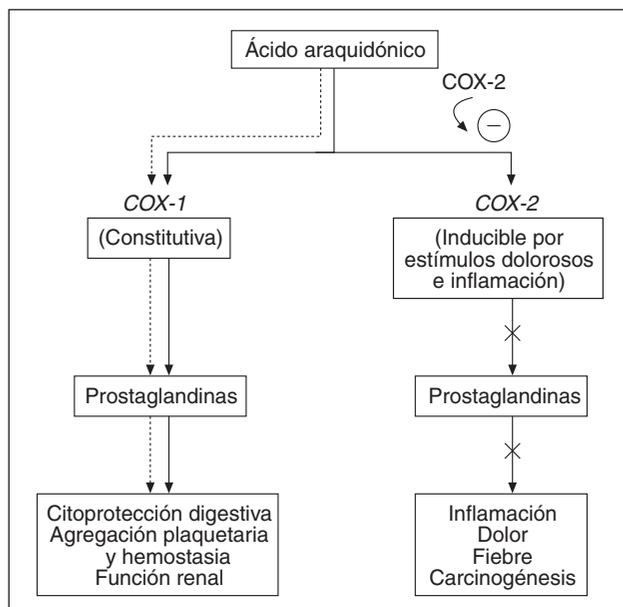


Fig. 4. Mecanismo de activación de las COX-2 en las vías metabólicas del ácido araquidónico.

protección de la mucosa gástrica, en la hemostasia y la agregación plaquetaria, así como en mecanismos que regulan la función renal (fig. 4). De tal modo, los coxibs son fármacos que, desde un punto de vista farmacológico, logran, al igual que los AINE clásicos, un eficaz control del dolor y la inflamación, pero sin los efectos adversos de estos últimos sobre la mucosa gástrica.

#### ¿PRODUCEN MENOS LESIONES LOS COX-2 QUE LOS AINE CLÁSICOS EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL?

Como se ha podido observar de lo anteriormente expuesto, el mecanismo farmacológico de actuación de los nuevos coxibs hace esperar que estos fármacos tengan un perfil farmacológico más seguro que los AINE clásicos sobre el tracto gastrointestinal.

Tres importantes estudios aleatorizados, que incluyen un amplio número de pacientes cada uno, comparan las tasas de efectos adversos graves gastrointestinales en pacientes que toman coxibs y en pacientes tratados con AINE clásicos. El estudio VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research), que compara rofecoxib frente a naproxeno en 8.076 pacientes con artritis reumatoide, observa un significativo menor número de complicaciones graves gastrointestinales en el grupo tratado con el coxib que en el tratado con el AINE clásico (el 2,1 frente al 4,5% por 100 pacientes-año; riesgo relativo = 0,5; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,3-0,6). Además, el descenso más importante de acontecimientos adversos graves se observó en los pacientes de mayor riesgo (mayores de 75 años, con historia previa ulcerosa y con artritis reumatoide grave)<sup>9</sup>. El estudio CLASS (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study) compara celecoxib en dosis elevadas frente

a ibuprofeno y diclofenaco en 7.968 pacientes con osteoartritis y artritis reumatoide. A diferencia del estudio VIGOR, en éste se incluyeron pacientes que estaban tomando ácido acetilsalicílico (AAS) como profilaxis cardiovascular. Si bien se observó un menor número de complicaciones graves gastrointestinales en el grupo tratado con el coxib que en el tratado con el AINE clásico, a diferencia del estudio VIGOR, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, cuando se realiza un subanálisis en los pacientes bajo tratamiento con AAS, las diferencias sí fueron significativas a favor del coxib en el grupo de pacientes no tratado además con AAS<sup>10</sup>. El estudio TARGET (Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial) incluye 18.325 pacientes con osteoartritis y compara lumiracoxib frente a naproxeno o ibuprofeno. Este estudio, al igual que el estudio CLASS, incluye pacientes tratados con AAS para profilaxis cardiovascular. En el total de la población estudiada las complicaciones ulcerosas fueron significativamente menos frecuentes en el grupo tratado con el coxib que en los tratados con AINE clásicos; en el subanálisis de los pacientes que tomaban AAS, al igual que en el estudio CLASS, el descenso de complicaciones fue significativo sólo en el subgrupo no tratado con AAS<sup>11</sup>.

Un estudio más reciente, el SUCCESS-1 (Successive Celecoxib Efficacy and Safety Study-1) con criterios de inclusión que ofrecen un aspecto más similar al de la práctica clínica diaria, evalúa también la seguridad sobre el tracto gastrointestinal superior de celecoxib frente a AINE clásicos (diclofenaco o naproxeno) en 13.274 pacientes con osteoartritis. A diferencia de lo observado en los estudios TARGET y CLASS, las complicaciones ulcerosas fueron significativamente menos frecuentes en los pacientes tratados con el coxib que en los tratados con AINE clásicos, tanto en los que tomaban concomitantemente AAS como en los que no lo hacían<sup>12</sup>.

Con etoricoxib los resultados también son favorables a este fármaco frente a AINE clásico en relación con la incidencia de hemorragia gastrointestinal, úlceras perforadas y úlceras sintomáticas en pacientes tratados con estos medicamentos<sup>13</sup>.

Una reciente revisión sistemática, que incluye estudios aleatorizados y controlados que investigan diferentes estrategias en gastroprotección en pacientes tratados con AINE, observa que en el caso de la estrategia de un coxib frente a un AINE clásico las úlceras sintomáticas y las complicaciones gastrointestinales graves fueron significativamente menos frecuentes en los pacientes tratados con coxib<sup>14</sup> (fig. 5).

Además de los estudios aleatorizados y de las revisiones sistemáticas, hay estudios observacionales de casos y controles que muestran que también en la práctica clínica diaria el riesgo de complicaciones gastrointestinales graves (hemorragia digestiva alta) es menor en pacientes tratados con coxibs que en los tratados con AINE clásicos, e incluso menor que en los tratados con AAS en dosis bajas para profilaxis cardiovascular (100 mg/día)<sup>15</sup> (fig. 6).

Pero, como se comentaba al inicio de esta revisión de la literatura médica, los efectos indeseables de los AINE no

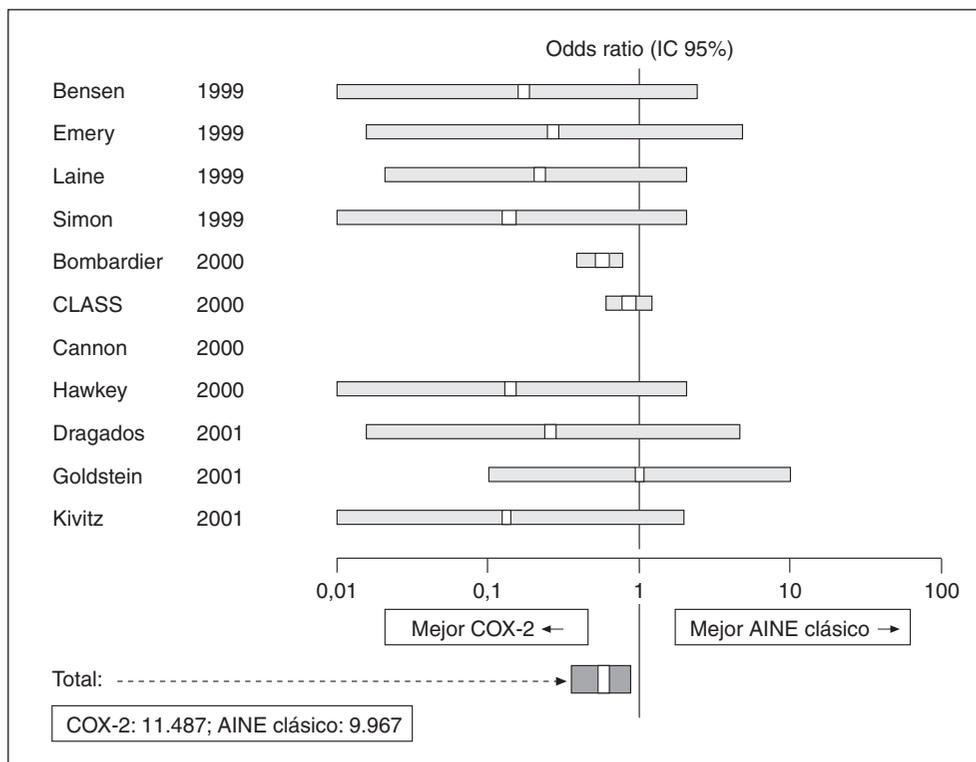


Fig. 5. Revisión sistemática del riesgo de úlceras sintomáticas y sus complicaciones en pacientes tratados con AINE clásicos frente a COX-2<sup>14</sup>.

se circunscriben tan sólo al tracto digestivo superior, sino que pueden provocar lesiones en cualquier localización del aparato digestivo. De modo similar a como se ha descrito anteriormente en relación con las complicaciones gastrointestinales altas, los coxibs parecen ser también más seguros que los AINE clásicos respecto a las lesiones del tracto gastrointestinal bajo. Un subanálisis del estudio VIGOR mostró que rofecoxib tuvo un 50% menos de complicaciones gastrointestinales bajas que naproxeno<sup>16</sup>. Similares resultados se han observado comparando celecoxib y diclofenaco asociado a un IBP<sup>17</sup>. En estudios recientes que utilizan la cápsula endoscópica, se ha observado que los pacientes tratados con celecoxib tienen de modo estadísticamente significativo menos erosiones en la mucosa del intestino delgado que los tratados con un AINE clásico (naproxeno) asociado a un IBP<sup>18</sup>.

#### ¿ES MÁS SEGURO UN COX-2 QUE LA ASOCIACIÓN DE UN AINE CLÁSICO JUNTO A UN IBP EN LA PREVENCIÓN SECUNDARIA DE LESIONES GASTROINTESTINALES?

De los datos reseñados en el apartado anterior parece quedar demostrado que los coxibs se asocian con un menor número de complicaciones gastrointestinales que los AINE clásicos. Otra posible ventaja de estos medicamentos en relación con su seguridad gastrointestinal podría ser una también mayor seguridad digestiva en los pacientes que ya han presentado una complicación grave gas-

trointestinal, pero que precisan continuar tomando un antiinflamatorio por su enfermedad osteoarticular de base.

Un estudio realizado por Chan et al<sup>17</sup> en 287 pacientes con artritis que han tenido un episodio reciente de hemorragia digestiva alta asociada al consumo de AINE, pero que precisan seguir tomando antiinflamatorios, asigna de modo aleatorio a un grupo de pacientes celecoxib 400 mg/día y a otro grupo diclofenaco 150 mg/día asociado a un IBP. Lo primero que llama la atención de este estudio es que ninguna de las dos estrategias terapéuticas ensayadas logra eliminar completamente el riesgo de resangrado. La probabilidad de resangrado durante los 6 meses de seguimiento fue similar en ambos grupos, un 4,9% (IC del 95%, 3,1-6,7) en el grupo tratado con celecoxib y un 6,4 (IC del 95%, 4,3-8,4) en el grupo tratado con diclofenaco más IBP (diferencia de probabilidad, -1,5; IC del 95%, -6,8 a 3,8; p = 0,60).

Un subanálisis posterior de ese mismo estudio, publicado posteriormente, sigue a los 259 pacientes que no presentaron ninguna complicación gastrointestinal durante los 6 meses de seguimiento, a quienes se realizó una endoscopia en busca de posible úlceras silentes. Los resultados fueron similares a los anteriormente descritos en ambos grupos de tratamiento<sup>19</sup>.

Un estudio más reciente, de modo similar, incluye a 224 pacientes con historia previa ulcerosa relacionada con el consumo de AINE. Se aleatorizó a los pacientes para recibir celecoxib 200 mg/día o naproxeno 750 mg/día asociado a un IBP durante 6 meses. Los resultados son totalmente superponibles a los de Chan et al. Es decir, llama de

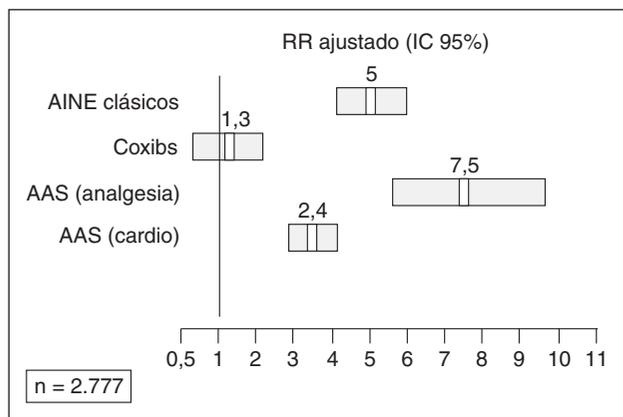


Fig. 6. Riesgo de hemorragia digestiva alta en la práctica clínica con distintos AINE<sup>15</sup>.

nuevo la atención que ninguna de las dos estrategias utilizadas logra eliminar por completo el riesgo de recurrencias de complicaciones ulcerosas; además, la tasa de complicaciones fue similar en ambos grupos de tratamiento<sup>20</sup>. En cualquier caso, la similitud de los resultados observados en los 3 estudios anteriormente citados en relación con las dos estrategias terapéuticas empleadas (coxib frente a AINE clásico asociado a un IBP) en la prevención de complicaciones gastrointestinales en pacientes con historia previa de complicaciones digestivas producidas por AINE indicaría un resultado favorable, en cuanto a seguridad gastrointestinal, a favor de la estrategia del coxib frente a la del AINE clásico, puesto que con el coxib no se asocia un eficaz gastroprotector, como es el IBP.

### ¿ES MÁS SEGURO UN COX-2 ASOCIADO A UN IBP QUE UN COX-2 COMO MONOTERAPIA EN LA PREVENCIÓN DE LESIONES GASTROINTESTINALES?

Un paso más en la confirmación de la seguridad gastrointestinal de los coxib sería poder demostrar que, si bien la seguridad de estos fármacos parece claramente demostrada en virtud de los resultados expuestos con anterioridad, ésta fuese incrementada aún más cuando se emplearan asociados a un IBP.

Desgraciadamente, tan sólo hay dos estudios muy recientes actualmente disponibles en la literatura médica que hayan estudiado la seguridad gastrointestinal de las estrategias terapéuticas del empleo de un coxib aislado frente al uso de un coxib asociado a un IBP.

Scheiman et al, en dos estudios similares, doble-cego, controlados, aleatorizados y multicéntricos (VENUS-EE.UU. y PLUTO-multinacional) evalúan a 844 y 585 pacientes, respectivamente, que precisan tratamiento diario con AINE (clásico o coxib) y que tienen factores de riesgo para desarrollar complicaciones gastrointestinales asociadas a estos medicamentos. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir el AINE más placebo o el AINE más esomeprazol durante 6 meses. En el grupo de

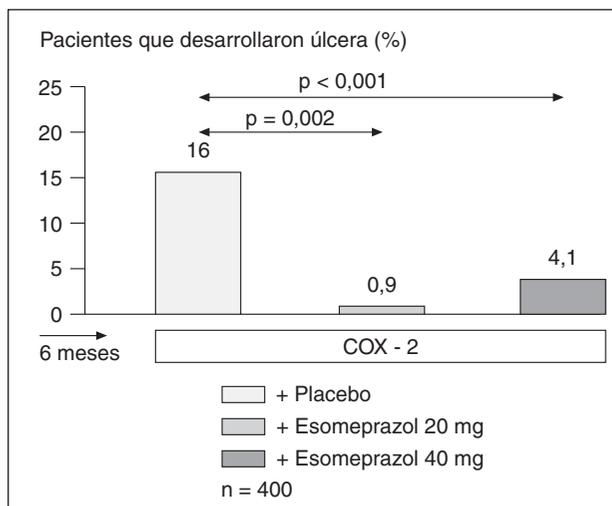


Fig. 7. Seguridad gastrointestinal de los COX-2 cuando se les asocia un IBP<sup>21</sup>.

pacientes tratados con sólo coxib, la incidencia de úlcera gastroduodenal fue mucho menor con significación estadística en los pacientes a los que al coxib se asoció esomeprazol (el 16,5 frente al 5%; p < 0,002) (fig. 7). En el grupo de pacientes tratados con sólo AINE clásico, la incidencia de úlcera gastroduodenal fue menor con significación estadística en los pacientes a los que al AINE clásico se asoció esomeprazol (el 17,1 frente al 11,6%; p < 0,05). La reducción ulcerosa con los coxib se observó tanto en el estudio VENUS como en el estudio PLUTO; sin embargo, con los AINE clásicos el tratamiento con esomeprazol redujo la incidencia ulcerosa sólo en el estudio VENUS y no en el estudio PLUTO<sup>21</sup>.

Más reciente es el estudio de Chan et al<sup>22</sup>, aleatorizado y doble ciego, realizado con 273 pacientes con artritis que previamente habían tenido una hemorragia digestiva alta por AINE clásico. A un grupo de pacientes se les administró celecoxib (400 mg/día) más placebo y a otro grupo celecoxib (400 mg/día) junto con esomeprazol (40 mg/día), y en todos ellos la duración del tratamiento fue de 12 meses. En el grupo tratado con el coxib más esomeprazol no se registró ninguna recurrencia de hemorragia digestiva por úlcera, mientras que en el grupo tratado sólo con coxib 12 pacientes (8,9%) desarrollaron una hemorragia digestiva por úlcera (IC del 95%, 4,1-13,7; p = 0,0004).

Se cree que la combinación de un coxib asociado a un IBP resultaría la opción terapéutica más segura en pacientes que precisan tomar un antiinflamatorio y, por otro lado, tienen riesgos elevados de presentar complicaciones gastrointestinales<sup>23</sup>.

### ¿LA SEGURIDAD DE LOS COXIB ES SÓLO GASTROINTESTINAL? ¿SON LOS COXIB SEGUROS DE FORMA GLOBAL?

En septiembre de 2004 saltaron las alarmas de farmacovigilancia sobre los coxibs, no por supuestos efectos adver-

TABLA I. Posibles causas que explicarían las discrepancias en los resultados de los distintos estudios acerca del riesgo cardiovascular de los coxibs

La mayoría de los estudios con coxibs no fueron diseñados para evaluar el riesgo cardiovascular
Seguimientos cortos para estudiar el riesgo cardiovascular
Diferentes comparaciones realizadas (antiinflamatorios no esteroideos, placebo)
Diferentes dosis e intervalos de dosis empleadas
Uso concomitante o no de ácido acetilsalicílico en los estudios
Factores de confusión (edad, tabaco, lípidos, presión arterial...)
Definiciones distintas de riesgo cardiovascular

Los síntomas gastrointestinales, sino por un incremento del riesgo cardiovascular en personas en tratamiento prolongado con estos medicamentos, observado en el estudio VIGOR<sup>9</sup>. Estos indicios fueron confirmados en otro estudio (APPROVe) a largo plazo que se estaba realizando para evaluar los efectos posiblemente beneficiosos del rofecoxib sobre la incidencia de cáncer de colon en pacientes con pólipos colorrectales<sup>24</sup>. Ante estos hallazgos la compañía farmacéutica Merck retiró rofecoxib del mercado<sup>25</sup>.

A partir de aquellos hallazgos comenzaron a analizarse en los distintos estudios que se estaban llevando a cabo con rofecoxib y con otros coxibs el supuesto riesgo cardiovascular de estos fármacos. A diferencia de lo que se había observado con rofecoxib en los estudios VIGOR y APPROVe, en el estudio CLASS con celecoxib y en 2 estudios a largo plazo con celecoxib –el estudio PreSAP<sup>26</sup> (similar al estudio APPROVe, para estudiar la eficacia de celecoxib en la prevención del cáncer de colon) y el estudio ADAPT (para estudiar la eficacia de celecoxib en la prevención de la enfermedad de Alzheimer)<sup>27</sup>– no se observó en ninguno de ellos un incremento de riesgo de complicaciones cardiovasculares asociadas con celecoxib. Es más, en el estudio ADAPT se señalaba que el naproxeno (AINE clásico), y no el celecoxib, podría estar asociado con un incremento del riesgo de acontecimientos cardiovasculares. Sin embargo, en los datos de seguridad farmacológica de otro estudio a largo plazo realizado con celecoxib frente a placebo para evaluar la prevención con este medicamento de los adenomas de colon (estudio APC) revelaron un incremento (dependiente de la dosis) de los episodios de muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca en los pacientes tratados con celecoxib<sup>28</sup>. La discordancia entre los resultados de los estudio APC y PreSAP en relación con el riesgo cardiovascular podrían deberse, en parte, a las mayores dosis de celecoxib (800 mg/día) empleadas en el estudio APC. Un reciente metaanálisis que incluye 4 estudios controlados y aleatorizados, en los que se compara celecoxib frente a otros AINE clásicos, observa que los pacientes tratados con celecoxib tienen un mayor número de los episodios de infarto de miocardio que los tratados con placebo o AINE clásico (odds ratio = 2,26 y 1,88; IC del 95%, 1-5,1 y 1,15-3,08, respectivamente)<sup>29</sup>.

Un metaanálisis de los estudios CABG (Coronary Artery Bypass Graft) I y II, realizados con parecoxib y valdecoxib a largo plazo, observa un riesgo 3 veces mayor de complicaciones cardiovasculares (cardíacas y cerebrales) en los pacientes tratados con valdecoxib frente a los que

recibieron placebo<sup>30,31</sup>. Valdecoxib fue retirado del mercado en 2005.

Los datos con otros dos coxibs son contradictorios respecto a lo anteriormente citado. En el caso de lumiracoxib, en el estudio TARGET, en el que los pacientes fueron tratados durante un año con este coxib, se observó un aumento, aunque no significativo, de episodios de infarto de miocardio en los pacientes tratados con lumiracoxib frente a los tratados con naproxeno<sup>32</sup>. Lo mismo ocurre los resultados observados con etoricoxib en el estudio EDGE (Etoricoxib Diclofenac Gastrointestinal Evaluation), en el que los pacientes fueron seguidos durante aproximadamente un año<sup>33</sup>.

De lo anteriormente expuesto, puede observarse que hay discrepancias en cuanto a la seguridad cardiovascular de los coxibs. Parece demostrado que tanto rofecoxib como valdecoxib se asocian a un mayor número de complicaciones cardiovasculares. Sin embargo, los datos a este respecto en relación con celecoxib son algo más contradictorios y, en el caso de lumiracoxib y etoricoxib, hasta el momento no se ha podido constatar que se asocian a un mayor riesgo cardiovascular. En la tabla I se muestran algunas de las posibles razones para explicar esta discrepancia de resultados. Además, actualmente, lo que complica aún más el análisis de los datos reseñados, se está planteando la posibilidad de que el posible riesgo cardiovascular no sea exclusivo de los coxibs, sino que pueda ser extensivo a toda la clase farmacológica de AINE<sup>34,35</sup>.

#### OTROS POSIBLES EFECTOS BENEFICIOSOS DE LOS COXIB

Como se ha mencionado anteriormente, se están realizando distintos estudios con coxibs para evaluar su posible efecto en la prevención de los adenomas de colon y el cáncer de colon. Una reciente revisión sistemática concluye que los coxibs, al igual que los AINE clásicos, reducen la incidencia de los adenomas de colon, si bien aún están por dilucidar los beneficios/riesgos de este tratamiento preventivo<sup>36</sup>. Además, distintos estudios preclínicos han mostrado resultados esperanzadores de la eficacia de la asociación de coxib a la radioterapia y/o quimioterapia en la inhibición del crecimiento de algunos tumores<sup>37</sup>.

En resumen, de todo lo anteriormente expuesto, se desprende que efectivamente los coxibs se asocian a un menor riesgo de complicaciones gastrointestinales que los AINE clásicos, motivado por un mecanismo de actuación

farmacológico diferente y demostrado en numerosos estudios clínicos que demuestran que en la prevención secundaria de lesiones gastrointestinales provocadas por AINE en pacientes que precisan continuar tomando este medicamento, el empleo de un coxib es más seguro que la asociación de un AINE clásico junto a un IBP; además, el riesgo gastrointestinal bajo asociado a los coxib se reduce aún más si se les asocia un IBP. En relación con las posibles complicaciones cardiovasculares asociadas a estos fármacos los resultados son contradictorios y ponen de manifiesto, además, que no todos los coxib se comportan igual en ese sentido, por lo que es necesario realizar estudios destinados específicamente a investigar esta asociación. Por otro lado, la eficacia de los coxibs parece que no sólo se circunscribe a su buen perfil analgésico y antiinflamatorio, sino que además parece que pueden tener un valor añadido en la prevención de los adenomas de colon y en la inhibición del crecimiento de ciertos tumores.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterology*. 2000;119:521-35.
- Lanas A, Rodrigo L, Márquez JL, Bajador E, Pérez-Roldan F, Cabrol J, et al. Low frequency of upper gastrointestinal complications in a cohort of high-risk patients taking low-dose aspirin or NSAIDs and omeprazole. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38:693-700.
- Lanas A. Economic analysis of strategies in the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced complications in the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:321-31.
- Simmons DL, Xie W, Chipman JG, Evett GE. Prostaglandins, Leukotrienes, Lipoxins and PAF. En: Bailey JM, editor. *New York: Plenum*; 1991. p. 67-78.
- Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology*. 2001;120:594-606.
- Sciulli MG, Capone ML, Tacconelli S, Patrignani P. The future of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in the treatment of inflammation and pain. *Pharmacol Rep*. 2005;57 Suppl:66-85.
- Chen JT, Pucino F, Resman-Targoff BH. Celecoxib versus a non-selective NSAID plus proton-pump inhibitor: what are the considerations? *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2006;20:11-32.
- FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med*. 2001;345:433-42.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *Engl J Med*. 2000;343:1520-8.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. 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*. 2000;284:1247-55.
- Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehsam E, et al. 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*. 2004;364:665-74.
- Singh G, Fort JG, Goldstein JL, Levy RA, Hanrahan PS, Bello AE, et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am J Med*. 2006;119:255-66.
- Ramey DR, Watson DJ, Yu C, Bolognese JA, Curtis SP, Reicin AS. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:715-22.
- Hooper L, Brown TJ, Elliott R, Payne K, Roberts C, Symmons D. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ*. 2004;329:948-52.
- Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclooxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 2006;55:1731-8.
- Laine L, Connors LG, Reicin A, Hawkey CJ, Burgos-Vargas R, Schnitzer TJ, et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology*. 2003;124:288-92.
- Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med*. 2002;347:2104-10.
- Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Zlotnick S, Fort JG, et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:133-41.
- Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wong VW, Hui AJ, Wu JC, et al. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. *Gastroenterology*. 2004;127:1038-43.
- Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hu WH, Wong WM, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med*. 2005;118:1271-8.
- Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, Vakil N, Chan FK, Tullassay Z, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:701-10.
- Chan FK, Wong VW, Suen BY, Wu JC, Ching JY, Hung LC, et al. Combination of a cyclooxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet*. 2007;369:1621-6.
- Lanas A, Ferrández A. NSAID-induced gastrointestinal damage: current clinical management and recommendations for prevention. *Chin J Dig Dis*. 2006;7:127-33.
- 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.
- Cairns JA. The coxibs and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a current perspective on cardiovascular risks. *Can J Cardiol*. 2007;23:125-31.
- Food and Drug Administration. Advisory committee briefing document: celecoxib and valdecoxib cardiovascular safety [citado Dic 2007]. Disponible en: [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4090B1\\_03\\_Pfizer-Celebrex-Bextra.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4090B1_03_Pfizer-Celebrex-Bextra.pdf)
- ADAPT Research Group. Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *PLoS Clin Trials*. 2006;1:33.
- 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.
- Caldwell B, Aldington S, Weatherall M, Shirlcliffe P, Beasley R. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med*. 2006;99:132-40.
- Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoelt 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.
- Furberg CD, Psaty BM, FitzGerald GA. Parecoxib, valdecoxib, and cardiovascular risk. *Circulation*. 2005;111:249.
- Hawkey CJ, Gitton X, Hoexter G, Richard D, Weinstein WM. Gastrointestinal tolerability of lumiracoxib in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:57-66.
- Curtis SP, Bockow B, Fisher C, Olaleye J, Compton A, Ko AT, et al. Etoricoxib in the treatment of osteoarthritis over 52-we-

- eks: a double-blind, active-comparator controlled trial [NCT00242489]. *BMC Musculoskelet Disord.* 2005;6:58.
34. Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ.* 2005;330:1366-73.
  35. Sopena F, Lanás A. How to advise aspirin use in patients who need NSAIDs. *Curr Pharm Des.* 2007;13:2248-60.
  36. Rostom A, Dubé C, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2007;146:376-89.
  37. Liao Z, Mason KA, Milas L. Cyclo-oxygenase-2 and its inhibition in cancer: is there a role? *Drugs.* 2007;67:821-45.