

## ¿Están indicados los COX-2 en pacientes de riesgo?

M. Oms Arias<sup>a</sup> y R.M. Morral Parente<sup>b</sup>

### Definición del problema

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son uno de los grupos de medicamentos más utilizados en atención primaria.

Entre sus efectos adversos destacan los gastrointestinales, sin olvidar otros menos frecuentes, como alteraciones hepáticas, renales, cardiovasculares, cutáneas y discrasias hemáticas.

Los efectos secundarios gastrointestinales asociados al uso crónico de AINE se manifiestan aproximadamente en un 30-60% de los pacientes en forma de disconfort abdominal o dispepsia<sup>1</sup> y la prevalencia de úlceras pépticas en pacientes tratados crónicamente con AINE es aproximadamente del 25%.

Se considera que todos los AINE, a dosis equipotentes, poseen eficacia antiinflamatoria similar, pero distinto perfil de seguridad, por lo que generalmente, en su selección, se recomiendan los fármacos más seguros (ibuprofeno, diclofenaco y naproxeno)<sup>2</sup>, con más experiencia de uso y a la dosis mínima eficaz.

En pacientes con aumento de riesgo de presentar gastropatía por AINE (historia previa de enfermedad ulcerosa, edad > 65 años, terapia conjunta con corticoides o anticoagulantes orales, terapia combinada con otro AINE o AAS, artritis reumatoide o enfermedad grave concomitante) se recomienda asociar un gastroprotector como misoprostol u omeprazol<sup>3,4</sup>.

En los años noventa, con la aparición de los primeros fármacos inhibidores de la COX-2, se inicia una nueva línea de investigación.

Los AINE inhiben la síntesis de prostaglandinas por inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX). Actualmente se conocen 2 isoformas: COX-1 y COX-2. La mayoría de AINE disponibles inhiben las 2 isoenzimas.

La COX-1 se expresa fisiológicamente en muchos tejidos produciendo prostaglandinas que regulan procesos normales de las células: interviene en la protección de la mucosa gastrointestinal, la agregación plaquetar y otros. La COX-2, en cambio, se induce en el momento de la inflamación y genera prostaglandinas mediadoras de la inflamación y el dolor.

### Pregunta

- ¿Están indicados los COX-2 en pacientes con riesgo de gastropatía por AINE?

### Respuesta y comentarios

- Los coxibs han demostrado eficacia antiinflamatoria y analgésica similar a los AINE convencionales.
- Aunque los coxibs se han asociado a una menor incidencia de complicaciones gastrointestinales graves, no se han publicado estudios en subgrupos con riesgo aumentado.
- Mientras no se disponga de nuevas evidencias, en pacientes de riesgo se debe recomendar AINE + gastroprotector.

Los efectos antiinflamatorios de los AINE parecen ser resultado de la inhibición de la COX-2, mientras que los efectos gastrointestinales se producirían por la inhibición de la COX-1, por lo que se deduce de forma teórica que el AINE ideal sería el que realizara una inhibición selectiva de la COX-2 sin inhibir la COX-1.

Los primeros COX-2 que aparecieron (meloxicam, nabumetona, nimesulida) eran fármacos con un grado de selectividad por la COX-2 algo superior a los AINE tradicionales. Pero esta escasa selectividad no ha llegado a traducirse en diferencias clínicas.

Con la aparición de rofecoxib entra en juego el primer inhibidor selectivo de la COX-2 (coxib). Con este fármaco, y posteriormente con celecoxib, empiezan a surgir datos en la bibliografía acerca de posibles ventajas, sobre todo, gastrointestinales.

Este mejor perfil de seguridad gastrointestinal en pacientes sin factores de riesgo se ha utilizado en algunos casos como base para recomendar el uso de coxibs en pacientes de riesgo sin necesidad de gastroprotección.

Al mismo tiempo, otros autores destacan la falta de estudios comparativos con tratamiento antiinflamatorio asociado a gastroprotección y la falta de traducción clínica de los resultados de los ensayos.

Actualmente se están publicando estudios sobre otros aspectos de la seguridad de estos fármacos: renal, cardiovascular,

<sup>a</sup>DAP Granollers. Institut Català de la Salut (ICS).

<sup>b</sup>EAP Vall de Tenes. ICS Granollers (Barcelona). España.

Correspondencia:

Miriam Oms Arias.

SAP Vallés Oriental

C/ Pza. Onze de setembre, 13.

08450 Granollers (Barcelona). España.

Correo electrónico:

moms@granollers.scs.es

**TAB**  
**LA** Puntos clave en el manejo  
de los AINE

1. En caso de dolor leve-moderado y con bajo componente inflamatorio, se debe valorar la utilización de analgésicos: paracetamol (hasta 4 g/día) solo o asociado a codeína
2. Si el dolor no mejora o existe componente inflamatorio, se debe seleccionar el AINE:
  - Menos gastrolesivo
  - Con más experiencia de uso
  - A la mínima dosis eficaz
3. Si no mejora, se debe valorar la asociación del AINE con paracetamol solo o asociado a codeína
4. Para evitar su uso crónico, es imprescindible valorar periódicamente la necesidad del tratamiento establecido
5. Antes de prescribir un AINE, se debe considerar las alternativas no farmacológicas (ejercicio físico, pérdida de peso...)

etc. y han aparecido datos que sugieren un aumento en la incidencia de problemas cardiovasculares asociados a celecoxib y rofecoxib.

## Síntesis de las evidencias

### Eficacia

Los coxibs han demostrado eficacia antiinflamatoria y analgésica similar a los AINE convencionales con los que se han comparado y superior a placebo.

Rofecoxib ha mostrado eficacia similar a ibuprofeno, diclofenaco y nabumetona en el tratamiento de la artrosis<sup>5,6</sup> y similar a naproxeno en la artritis reumatoide<sup>7</sup>.

Celecoxib tampoco ha demostrado eficacia superior a naproxeno en la artrosis<sup>8</sup> ni a naproxeno o diclofenaco en la artritis reumatoide<sup>9,10</sup>.

### Seguridad gastrointestinal

Con rofecoxib se ha observado una incidencia acumulada de complicaciones gastrointestinales graves algo menor que para los AINE con que se ha comparado<sup>7,11</sup>, y a partir de los 6 meses de tratamiento no se observan diferencias en la incidencia de dispepsia<sup>11</sup>.

Celecoxib se ha asociado a una incidencia más baja de úlceras diagnosticadas por endoscopia que naproxeno e ibuprofeno<sup>8</sup>. Sin embargo, a pesar de que en los primeros ensayos<sup>12</sup> las diferencias fueron significativas, en el estudio CLASS<sup>13</sup> la menor incidencia de complicaciones con celecoxib no llega a ser estadísticamente significativa.

No se han publicado estudios específicos para los subgrupos con riesgo aumentado de presentar complicaciones del tracto gastrointestinal.

### Seguridad renal

**Celecoxib.** En el estudio CLASS<sup>13</sup>, la incidencia de efectos adversos renales en general y el aumento del nivel de creatinina y de tensión arterial fue significativamente menor en los pacientes que tomaban celecoxib frente a AINE, pero en un metaanálisis que incluyó más de 50 estudios con más de 13.000 sujetos<sup>14</sup> la presentación de efectos adversos renales

fue algo superior en el grupo tratado con celecoxib que en los que recibieron AINE, sin llegar a ser una diferencia significativa.

**Rofecoxib.** En diversos estudios la incidencia de efectos adversos renales fue similar en los pacientes tratados con rofecoxib que con naproxeno<sup>7</sup> y con ibuprofeno<sup>5</sup>.

**Celecoxib frente a rofecoxib.** En un ensayo clínico comparativo entre rofecoxib y celecoxib<sup>15</sup> en pacientes hipertensos mayores de 65 años, con artrosis, se observó que los tratados con celecoxib experimentaron menos edema y menos aumento de la presión arterial que los que recibieron rofecoxib.

### Seguridad cardiovascular

En el estudio CLASS (celecoxib frente a AINE), la incidencia de efectos adversos cardiovasculares en general y, en particular, la de episodios cerebrovasculares y de infarto de miocardio fueron similares en los 2 grupos de pacientes.

En el estudio VIGOR<sup>7</sup>, la incidencia de infarto de miocardio fue más baja en el grupo de pacientes que tomaba naproxeno que en el tratado con rofecoxib. En una revisión<sup>16</sup> publicada recientemente sobre riesgo de episodios cardiovasculares asociados al uso de inhibidores de la COX-2 en pacientes sin enfermedad coronaria, se comentan algunas posibles causas de los resultados tan dispares entre el VIGOR y el CLASS y ciertas dudas acerca de la seguridad cardiovascular de los COX-2.

## Traducción en la práctica clínica

Después de revisar todas las evidencias publicadas hasta el momento sobre los inhibidores de la COX-2, e intentar aplicarlas a nuestra práctica habitual, podemos concluir:

- Para poder recomendar estos fármacos en pacientes con riesgo de complicaciones gastrointestinales sería necesario que los ensayos clínicos se realizaran en este tipo de pacientes y se compararan frente a AINE convencionales asociados a un gastroprotector.
- Hasta no disponer de nuevas evidencias, en pacientes de riesgo se debe recomendar AINE + gastroprotector.

- El AINE en cuestión se debe seleccionar siguiendo las recomendaciones que se recogen en la tabla 1.
- Antes de administrar un coxib o un AINE en general a un paciente con enfermedades crónicas, como insuficiencia renal, cardíaca, hepática o con riesgo cardiovascular elevado, se debe valorar el beneficio-riesgo.

## Bibliografía

1. McCarthy D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastrointestinal toxicity: Definitions and epidemiology. *Am J Med* 1998;105:3-9.
2. Hernández Díaz S, García Rodríguez LA. Association between nonsteroidal antiinflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation. *Arch Intern Med* 2000;160:2093-9.
3. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L, Rác I, Howard J, Van Rensburg CJ, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:719-26.
4. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:727-34.
5. Day R, Morrison B, Luza A, Castaneda O, Strusberg A, Nahir M, et al. A randomized trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2000;160:1781-7.
6. Saag K, Van der Heijde D, Fisher C, Samara A, De Tora L, Bolognese J, et al. Rofecoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, shows sustained efficacy, comparable with other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Fam Med* 2000;9:1124-34.
7. 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. *N Engl J Med* 2000; 343:1520-8.
8. Bensen W, Fiechtner J, McMillen J, Zhao W, Yu S, Woods E, et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999;74:1095-105.
9. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1921-8.
10. Emery P, Zeidler H, Kvien T, Guslandi M, Naudin R, Stead H, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: a randomised double blind comparison. *Lancet* 1999;354:2106-11.
11. Langman MJ, Jensen D, Watson DJ, Harper SE, Zhao PL, Quan H, et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999;282:1929-33.
12. Goldstein JL, Silverstein FE, Agrawal NM, Hubbard RC, Kaiser J, Maurath CJ, et al. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1681-90.
13. 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. *JAMA* 2000;284:1247-55.
14. Whelton A, Maurath CJ, Verburg KM, Geis GS. Renal safety and tolerability of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2-inhibitor. *Am J Therap* 2000;7:159-75.
15. Whelton A, Fort JG, Puma JA, Normandin D, Bello AE, Verburg KM. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Therap* 2001;8:85-95.
16. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-9.