

Sociedad Española de Reumatología. Uso de coxibs

Emilio Martín Mola^a, Jordi Carbonell Abelló^b, José María Álvaro-Gracia Álvaro^c, Pere Benito Ruiz^c, Eugenio de Miguel Mendieta^d, Jesús Tornero Molina^e y Alberto Alonso^f y el resto de miembros de la Junta Directiva

^aPresidente de la SER. ^bPresidente Electo de la SER. ^cVicepresidentes. ^dSecretario General. ^eTesorero. ^fCoordinador del Comité de Educación.

El estudio *Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors*, publicado en *JAMA* durante el mes de agosto¹, ha tenido una rápida difusión en los medios de comunicación y ha creado una gran inquietud entre pacientes y profesionales. Ello ha obligado a la administración sanitaria² y a la industria farmacéutica a realizar algunas puntualizaciones sobre la seguridad cardiovascular de celecoxib y rofecoxib.

La Sociedad Española de Reumatología (SER) colaboró con la administración sanitaria y elaboró unas indicaciones para el uso de los inhibidores selectivos de COX-2 (coxib)³ y, ante la polémica desarrollada en las últimas semanas, quiere expresar su opinión al respecto:

1. Los coxib son un nuevo tipo de fármacos antiinflamatorios capaces de inhibir selectivamente COX-2, sin inhibir COX-1, en todo su espectro terapéutico. Su eficacia antiinflamatoria y analgésica es similar a la de los AINE clásicos (diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno), y carecen de los efectos adversos derivados de la inhibición de COX-1 (toxicidad gastrointestinal y alteración de la agregabilidad plaquetaria).

2. La seguridad gastrointestinal ha sido convenientemente demostrada en dos grandes ensayos clínicos: el estudio CLASS (8.059 pacientes)⁴ en el que se compara celecoxib 800 mg con ibuprofeno 2.400 mg y diclofenaco 150 mg, y el estudio VIGOR (8.076 pacientes)⁵ en el que se compara rofecoxib 50 mg con naproxeno 1 g. Las dosis de celecoxib y rofecoxib usadas en estos ensayos son, al menos, el doble de las habitualmente recomendadas.

Correspondencia: Dr. E. Martín Mola.
Sociedad Española de Reumatología.
Recoletos, 9, 1.^o A. 28001 Madrid.
Fax: 915 781 133
Correo electrónico: ser@ser.es

Manuscrito recibido el 30-10-01 y aceptado el 31-10-01.

Rev Esp Reumatol 2001; 28: 341-342

das y utilizadas en la práctica clínica. A pesar de ello, celecoxib y rofecoxib mostraron una seguridad gastrointestinal superior a los AINE con los que fueron comparados. Por tanto, los coxib disminuyen claramente el riesgo de acontecimientos adversos digestivos con respecto a los AINE clásicos.

3. La isoforma COX-1 es responsable de la síntesis de tromboxano A₂, activador de la agregación plaquetaria. Los coxib no inhiben COX-1 y, en consecuencia, no tienen actividad antiagregante. Por tanto, los coxib como confirmación de esta inhibición específica de COX-2, carecen del efecto cardioprotector que poseen la aspirina y, en mayor o menor medida, los AINE clásicos.

4. El estudio publicado en *JAMA*¹ es un metaanálisis basado en el CLASS, el VIGOR y otros 2 ensayos más pequeños. La incidencia de infarto de miocardio era mayor en los pacientes tratados con coxib que en el grupo placebo de otro metaanálisis basado en 4 ensayos de prevención primaria con aspirina. Los autores proponen que la disminución de la síntesis de prostaciclin (PGI₂), con capacidad antiagregante y vasodilatadora, secundaria a la inhibición de COX-2, sin inhibir el tromboxano A₂ (agregante plaquetario), puede afectar al equilibrio entre prostaglandinas protrombóticas y antitrombóticas, aumentando la actividad protrombótica. A pesar de que, como los propios autores reconocen, los coxib también podrían tener actividad antiaterogénica por el reconocido papel de la inflamación en el desarrollo de aterosclerosis, la conclusión del metaanálisis es que el uso de coxib puede aumentar el riesgo cardiovascular.

El metaanálisis publicado en *JAMA* hace una llamada a sopesar cuidadosamente la decisión terapéutica, dependiendo de los factores de riesgo de cada paciente, y desencadena una gran controversia sobre uno de los más importantes avances terapéuticos de los últimos años. Los debates casi siempre son bien recibidos en medicina, puesto que la duda y la discusión son fundamentales para el avance intelectual. Sin embargo, es preciso recurrir

al peso de la evidencia científica, puesto que hasta ahora no se ha realizado ningún estudio diseñado para responder a la cuestión del posible aumento de riesgo cardiovascular, en pacientes que toman un coxib. El metaanálisis del *JAMA*, es una interpretación cuantitativa de datos colaterales, procedentes de estudios que no fueron diseñados con el fin de responder a esta pregunta, y que plantea una hipótesis fisiopatológica que precisa ser demostrada en un ensayo controlado. Mientras que este estudio no se lleve a cabo, no dispondremos de la evidencia que nos permita afirmar que los pacientes que toman un coxib tienen mayor riesgo cardiovascular.

Como conclusiones y mientras no existan otras evidencias, esta Sociedad Científica recomienda:

1. Que el uso de los coxib se haga siguiendo los criterios de uso racional que la SER ya definió con anterioridad, y que recomiendan su utilización en aquellos pacientes que requieran un AINE y que además tengan un mayor riesgo de desarrollar complicaciones graves gastrointestinales por AINE³. Asociar siempre cardioprotección con aspirina u otros antiagregantes, en aquellos pacientes en los que esta medida esté indicada.

2. Individualizar cuidadosamente la decisión terapéutica antiinflamatoria y valorar en cada paciente los factores de riesgo y la situación clínica.

Es evidente que los coxib constituyen un avance terapéutico importante que no debe ser devaluado sin una evidencia científica contundente.

Bibliografía

1. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954-959.
2. Riesgos cardiovasculares de celecoxib y rofecoxib. Comunicación sobre riesgos de medicamentos. Subdirección General de Seguridad de Medicamentos. Ref: 2001/08 (23 de agosto de 2001).
3. Uso Racional de COXIBS, en <http://www.ser.es> (Documentos Profesionales).
4. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drug for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1247-1255.
5. Bombardier C, Laine L, Reise A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-1528.