

Los coxibs: una alternativa terapéutica a los antiinflamatorios no esteroides clásicos

Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) constituyen uno de los grupos farmacológicos más utilizados. Se estima que en España los consumen anualmente más de 4 millones de personas, de las cuales un 30-40% son de edad avanzada y con frecuencia polimedicados. En 1999 el consumo de AINE supuso un coste global de 37.000 millones de pesetas para el Sistema Nacional de Salud (SNS), y su consumo se está incrementando cada año. Son fármacos probadamente eficaces en el alivio del dolor en la mayoría de situaciones clínicas, y en el tratamiento sintomático –sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos a dosis equipotenciales– de la artrosis (prevalencia de 60-80% en mayores de 65 años), la artritis reumatoide (prevalencia de 0,5%) y multitud de otros procesos reumáticos. El principal problema de los AINE es, sin embargo, sus posibles efectos secundarios (renales, cardiovasculares, hepáticos) y, muy especialmente, las complicaciones gastrointestinales. Así, aproximadamente el 30% de los pacientes con ingesta crónica de AINE manifiestan algún tipo de sintomatología dispéptica, y entre un 1-2% presentan alguna complicación gastrointestinal (GI) grave (úlceras sintomáticas, hemorragia y perforación). Los efectos adversos GI asociados al consumo de AINE encarecen enormemente el coste real de estos tratamientos, así, se ha calculado que cada 100 pesetas llevan asociadas un coste adicional de 86 pesetas en concepto de tratamiento/prevenición de los efectos GI adversos de los AINE. Todo ello ha llevado a una intensa búsqueda de nuevos fármacos que, manteniendo las propiedades terapéuticas de los AINE, presentaran un perfil de toxicidad significativamente inferior. Los coxibs (actualmente en el mercado rofecoxib y celecoxib), bloqueadores específicos de la ciclooxigenasa 2 o ciclooxigenasa inducida (mecanismo de acción y propiedades ampliamente expuestas en la revisión del Dr. Clària que se publica en este número de MEDICINA INTEGRAL), parecen cumplir con estos postulados. Sin embargo, su coste sensiblemente superior a los AINE clásicos y su reciente introducción (ex-

periencia clínica reducida), pueden y deben plantear al médico generalista una serie de interrogantes.

¿Son los coxibs fármacos con eficacia similar a los AINE clásicos? ¿En qué grupo de pacientes su uso está especialmente indicado? ¿Existen, en estos pacientes, alternativas terapéuticas mejores al uso de coxibs? ¿Deben asociarse gastroprotectores al uso de coxibs?

¿Son los coxibs fármacos con eficacia similar a los AINE clásicos?

Existen suficientes datos publicados en la bibliografía para poder afirmar que rofecoxib a dosis de 25 mg/día y celecoxib a dosis de 200 mg/día, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos, presentan una eficacia similar a los AINE clásicos (diclofenaco, naproxeno, etc.) en el tratamiento sintomático de la artrosis. Existen también datos que permiten afirmar que celecoxib a dosis de 400 mg/día puede constituir una alternativa terapéutica a los AINE clásicos en el tratamiento sintomático de la artritis reumatoide. En este sentido, el Ministerio de Sanidad ha aprobado la indicación terapéutica de rofecoxib y celecoxib para el tratamiento sintomático de la artrosis, y también el de celecoxib para la artritis reumatoide. Esto no quiere decir que el uso de estos fármacos se halle limitado exclusivamente a estas dos indicaciones terapéuticas. De hecho, existen numerosos estudios, algunos ya terminados y con datos publicados y otros en fase de elaboración, que demuestran excelentes resultados de los coxibs en otras múltiples indicaciones terapéuticas (dolores dentarios, otros reumatismos inflamatorios, etc.), que hacen presagiar que en los próximos años asistiremos a la irrupción definitiva de los coxibs, como alternativa terapéutica a los AINE clásicos en todas las situaciones clínicas que éstos se requieran. Obviamente, la pauta terapéutica de coxibs (dosis, intervalo de tratamiento, etc.) se establecerá en cada caso, en función de la experiencia clínica con estos fármacos.

¿En qué grupo de pacientes su uso está especialmente indicado?

Los datos publicados hasta ahora permiten afirmar, sin ninguna duda, que los coxibs (sin diferencias significativas entre ellos) presentan un perfil de toxicidad GI sensiblemente mejor que el de los AINE clásicos. En este sentido, la incidencia de úlceras endoscópicas con estos fármacos es prácticamente igual al placebo y, lo que es más importante, la incidencia de complicaciones GI graves (principales inconvenientes para el uso de AINE) se reduce a menos de la mitad (0,4-1% frente a 1-2%). Además, la posibilidad de complicaciones GI graves se ha constatado que aumenta exponencialmente con la presencia de diversos factores de riesgo: edad superiores a 65 años (especialmente cuando va asociada a otros factores), consumo concomitante de esteroides orales, consumo concomitante de anticoagulantes y antecedentes de complicaciones GI graves. En este sentido, se ha calculado matemáticamente que el número de pacientes que sería preciso tratar con un coxib en vez de un AINE clásico para evitar una complicación GI grave provocada por el uso de AINE sería de 500 en ausencia de factores de riesgo, de 200 en presencia de un factor de riesgo y de 80, 40 y 22 en presencia de dos, tres o cuatro factores, respectivamente. En estas condiciones, el uso de coxibs no sólo permitiría reducir la incidencia de complicaciones GI graves en pacientes que requieran tratamiento crónico con AINE, sino que puede resultar además una opción económicamente beneficiosa en aquellos pacientes con grave riesgo de toxicidad GI (dos o más factores de riesgo). Así, el Ministerio de Sanidad junto con la Dirección General de Farmacia, la Sociedad Española de Reumatología y la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria decidieron por consenso considerar a los coxibs como alternativa terapéutica de primer orden a los AINE clásicos en todos aquellos pacientes con algún factor de riesgo para desarrollar toxicidad GI y muy especialmente en todos aquellos con dos o más factores de riesgo.

La escasa toxicidad GI de los coxibs y su nula incidencia sobre el tiempo de sangría hacen de estos fármacos los de primera elección en pacientes con tratamiento anticoagulante concomitante, aunque su instauración debe ser, al igual que en los AINE clásicos, monitorizada en su inicio por el laboratorio de hematología.

Está aún en estudio la posibilidad de que los coxibs puedan reducir los efectos deletéreos que los AINE clásicos presentan sobre el filtrado glomerular, la presión arterial y la retención hidrosalina. En este sentido, debe destacarse algún estudio publicado al respecto, concretamente sobre el celecoxib, en el que este fármaco ha demostrado ser significativamente menos tóxico a este nivel que los AINE clásicos. De confirmarse estos da-

tos, los coxibs podrían también ser una alternativa terapéutica de primer orden a los AINE clásicos en pacientes con alteraciones de la función renal, en hipertensos graves y en pacientes con reducción del volumen plasmático efectivo (hepatopatías e insuficiencias cardíacas graves).

Finalmente, existen algunos datos que parecen sugerir que el uso de los coxibs puede incrementar la incidencia de fenómenos tromboembólicos. Aunque estos datos no son en modo alguno definitivos, el médico debe tener en cuenta, cuando prescribe un coxib en lugar de un AINE clásico a un paciente con un riesgo elevado de padecer un fenómeno tromboembólico, que como mínimo el efecto preventivo que el AINE clásico presenta sobre estos procesos se perderá con el uso del coxib.

¿Existe en estos pacientes alternativas terapéuticas mejores al uso de coxibs?

Clásicamente, para prevenir las complicaciones GI graves en aquellos pacientes con especial riesgo de padecerlas, se han ido combinando los AINE con un gran número de fármacos a modo de gastroprotección (alcalinos, anti-H2, inhibidores de la bomba de protones [IBP], misoprostol, etc.). De todos ellos, sólo misoprostol y IBP, a las dosis que habitualmente se usan como gastroprotección, han demostrado reducir drásticamente la incidencia de úlceras endoscópicas asociadas al tratamiento crónico con AINE. En este sentido, y dado el menor precio de estos fármacos (especialmente cuando se usan los genéricos), la combinación de AINE y gastroprotectores (IBP o misoprostol) podría constituir una alternativa coste-eficacia válida a los coxibs en pacientes con riesgo de toxicidad GI. Sin embargo, no existen datos que apoyen que misoprostol o IBP, a las dosis habitualmente usadas en gastroprotección, permitan reducir la incidencia de complicaciones GI graves. El simple silogismo de reducción de úlceras endoscópicas igual a reducción de complicaciones GI graves, aunque quizás sea cierto, aún no está demostrado y es, a la vista de los conocimientos médicos actuales, totalmente gratuito. Así, y con los datos que actualmente disponemos, el uso de coxibs parece ser en aquellos pacientes con especial riesgo de toxicidad GI (dos o más factores de riesgo) una alternativa más segura a los AINE asociados a gastroprotectores.

¿Deben asociarse gastroprotectores al uso de coxibs?

En principio, los coxibs deben usarse sin gastroprotección asociada. Existen, sin embargo, algunas situaciones en las que el uso de gastroprotección concomitante podría estar indicado:

1. Uso de coxibs durante una complicación GI grave. Hay datos que sugieren que los coxibs pueden retrasar la cicatrización de la úlcera.

2. Uso de coxibs de forma concomitante con ácido acetilsalicílico (AAS) incluso a dosis profilácticas del tromboembolismo. Diversos trabajos sugieren que el AAS *per se* tiene un importante efecto lesivo GI y, además, puede incrementar dos veces el riesgo de toxicidad GI cuando se asocia a un AINE incluyendo los coxibs. Aunque estos datos no son totalmente concluyentes, a la vista de los resultados sería aconsejable instaurar gastroprotección en pacientes en tratamiento con coxibs y AAS con algún factor de riesgo de toxicidad GI.

3. Casos de complicaciones GI graves asociadas al uso de COX-2. Es decir, aquellos pacientes que con anterioridad, y asociado al tratamiento con COX-2, hubieran presentado una toxicidad GI grave y que ahora requirieran tratamiento antiinflamatorio, el uso de COX-2 debería asociarse a gastroprotección.

La presencia del *H. pylori* se ha asociado a un aumento de la incidencia de complicaciones GI graves en pa-

cientes en tratamiento crónico con AINE. Sin embargo, ni la determinación/erradicación sistemática de *H. pylori*, ni la instauración de tratamiento gastroprotector en todo paciente con *H. pylori* positivo están indicadas durante el uso de coxibs. Aunque en aquellos pacientes en tratamiento con coxibs y antecedentes de complicaciones GI graves se aconseja la determinación/erradicación de *H. pylori*.

En resumen, los coxibs constituyen una nueva alternativa que ha venido a engrosar el arsenal terapéutico que disponemos para el tratamiento sintomático del dolor y la inflamación, ampliando, dada su menor toxicidad, la población de pacientes que pueden beneficiarse de estos tratamientos. De confirmarse las expectativas de eficacia y seguridad demostrada por los primeros fármacos de esta familia, a buen seguro estaremos ante una auténtica revolución en el campo de los AINE.

J. Gratacós Masmitjà

Unidad de Reumatología. Servicio de Medicina. CSPT.
Sabadell. Barcelona.