

## INTRODUCCIÓN

Como consecuencia de la retirada, en septiembre de 2004, a solicitud del laboratorio titular (Merck), de las especialidades farmacéuticas Vioxx® y Ceoxx® cuyo principio activo era rofecoxib, han proliferado estudios, más o menos rigurosos, acerca de la seguridad cardiovascular de todo el grupo, los inhibidores selectivos de la COX-2.

Por esta razón, algunos expertos han cuestionado la actuación de los laboratorios farmacéuticos y de las agencias reguladoras que deberían velar por la Salud Pública. Debido a que es un tema que está, y probablemente estará, de actualidad en estas fechas, hemos querido revisar los trabajos más trascendentes sobre esta cuestión y divulgarlos entre nuestros profesionales sanitarios, al igual que las notas informativas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Asimismo hemos incluido en este número la comunicación de seguridad sobre el buen uso de los medicamentos en caso de ola de calor y varias notas informativas sobre seguridad de medicamentos.

## COXIBS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Las acciones biológicas de los inhibidores COX-2, que se conocen desde 1998, sugieren que este grupo farmacológico puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares, incluyendo infarto de miocardio, ictus, hipertensión y fallo cardíaco. Los inhibidores COX-2 carecen del efecto antiagregante plaquetario de la aspirina y al inhibir la producción de prostaciclina alteran una de las defensas básicas del endotelio contra la agregación plaquetaria, hipertensión y arteriosclerosis y también producen un desbalance a favor de la vasoconstricción (1).

Así, diferencias en la extensión con que un antiinflamatorio no esteroideo inhibe una isoforma de la COX puede afectar tanto su actividad como su toxicidad. Se ha propuesto que el antiinflamatorio perfecto debería inhibir la COX-2 (efecto antiinflamatorio) sin hacerlo con la COX-1 (efecto gastroprotector). Los coxibs poseen una selectividad inhibitoria de la COX-2 que es unas 200 a 300 veces mayor que por la COX-1 (2).

Los aines tradicionales y coxibs son capaces de elevar la presión arterial dependiendo de la dosis. Por esta razón, ambos tienen el potencial de causar efectos tromboticos cardiovasculares, sobre todo en pacientes predispuestos. Por lo tanto, los prescriptores, al recetarlos, deberían tener en cuenta el perfil cardiovascular del paciente, prescribirlos a la dosis mínima efectiva y monitorizar estrechamente la tensión arterial. Un segundo mecanismo sería que al inhibir la producción de prostaciclina sin afectar la de tromboxano A<sub>2</sub> podrían exacerbar la tendencia hacia la trombosis, especialmente en síndromes clínicos asociados con activación plaquetaria como angina inestable, enfermedad obstructiva arterial periférica e isquemia cerebral o en situaciones donde el riesgo de trombosis venosa periférica es alto, como inmovilización o cirugía (3).

El conocimiento de las propiedades farmacológicas de los coxibs sobre el "balance" prostaciclina-tromboxano A<sub>2</sub> y la reciente publicación de los resultados de algunos estudios, han puesto en el ojo del hucarán temas como la seguridad de este grupo de fármacos, sobre todo en el aspecto cardiovascular, así como la actuación de algunos laboratorios farmacéuticos (Merck y Pfizer) y de algunas organizaciones cuya misión es velar por la salud de los ciudadanos (FDA y EMEA).

La supuesta menor gastrolesividad de estos fármacos se basó en dos grandes estudios: el CLASS (Celecoxib Long-Term Arthritis Study) (4) y VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) (5). En ambos casos, la publicación de los resultados ha sido cuando menos irregular y algunos piensan que han primado los intereses comerciales a expensas de la salud de los pacientes (6). En el año 2000, Pfizer completó un ensayo clínico randomizado de celecoxib en pacientes con Alzheimer pero nunca publicó los resultados cardiovasculares desfavorables (supuestamente) y sólo los hizo públicamente disponibles en enero de 2005 (7).

Aproximadamente 6 años después de que los primeros COX-2 se aprobaran en USA, los resultados de tres estudios randomizados, controlados, han proporcionado nuevas evidencias acerca del riesgo cardiovascular de rofecoxib, celecoxib y valdecoxib (8-10).

Esta serie de acontecimientos ha dejado claro que las agencias reguladoras no han intervenido eficazmente al no obligar a los laboratorios fabricantes a emprender, cuando se conocieron los primeros datos del posible riesgo cardiovascular achacable al rofecoxib, estudios que demostraran la seguridad de estos fármacos.

A pesar de los prometedores avances en el conocimiento de la farmacología y de los estudios precomercialización, es difícil conocer el efecto de un fármaco en gran número de pacientes y es aquí donde juega un papel primordial la farmacovigilancia, que mediante sistemas como la notificación espontánea, permite detectar un incremento en eventos raros achacables a un medicamento y los estudios farmacoepidemiológicos (como componentes de la farmacovigilancia) (11).

Tras la retirada del rofecoxib, la cuestión principal sería establecer la seguridad cardiovascular de otros miembros de este grupo y de establecer si estos efectos nocivos son, o no, un efecto de clase. Asimismo, algunos se plantean el papel de este grupo en la terapéutica, ya que existen alternativas para el tratamiento de todas las indicaciones para los que han sido aprobados.

No es nuestra intención alimentar la hoguera de la polémica acerca de la actuación de la industria farmacéutica y de las autoridades reguladoras, ni erigirnos en árbitros al tomar una posición acerca de las cuestiones planteadas en el párrafo anterior. En las siguientes líneas vamos a tratar de situar cada uno de los fármacos de este grupo según los conocimientos que disponemos de los estudios epidemiológicos y de la información que han proporcionado las agencias a los profesionales sanitarios.

### **ROFECOXIB**

Se aprobó en mayo de 1999 en USA y retirado en septiembre de 2004 a solicitud del laboratorio titular tras la suspensión del estudio APPROVE al encontrarse que el rofecoxib doblaba el riesgo de eventos cardiovasculares graves (8). Estos hallazgos confirman el riesgo incrementado de infarto de miocardio que el estudio VIGOR había detectado varios años atrás (5), lo mismo que lo habían hecho otros estudios observacionales (11).

### **CELECOXIB**

El estudio CLASS, cuyos resultados aparecieron en el año 2000, no mostró un incremento estadísticamente significativo en el riesgo de eventos cardiovasculares graves, y, aunque tampoco sirvió para demostrar una reducción o un beneficio en la toxicidad gastrointestinal, si creó dudas acerca de su selectividad COX(4). Hay una serie de estudios cuyos resultados son favorables, o por lo menos no

perjudiciales para el celecoxib en la cuestión que estamos tratando (11,12).

En diciembre de 2004 fue suspendido el ensayo clínico APC (Adenoma prevention with celecoxib) al detectarse un incremento significativo de la incidencia de acontecimientos cardiovasculares y muerte tanto en pacientes que recibieron celecoxib 400 mg al día como en los que recibieron 800 mg (9).

Un ensayo clínico controlado de celecoxib en pacientes con enfermedad de Alzheimer realizado por Pfizer, que nunca se ha publicado, mostraba una proporción similar de eventos cardiovasculares graves entre los pacientes que habían recibido celecoxib y el grupo placebo. Las muertes fueron más numerosas en el grupo de celecoxib, aunque esto no era estadísticamente significativo (7). Recientemente se ha publicado un estudio realizado por el New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme que concluye que no existen diferencias en el riesgo de eventos cardiovasculares trombóticos en pacientes que son tratados con celecoxib comparados con los tratados con rofecoxib (13).

En la actualidad, el celecoxib se encuentra comercializado en nuestro país bajo el nombre comercial de Celebrex® sujeto a unas restricciones de uso comunes a todos los inhibidores selectivos de la COX-2 debido a que los datos revisados indican que existe un riesgo de reacciones adversas cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular) asociado al uso de este tipo de antiinflamatorios, el cual se incrementa con la dosis y la duración del tratamiento (Ver el apartado Comunicaciones de la AEMPS sobre coxibs 2005/5 y 2005/12).

### **ETORICOXIB**

Comercializado bajo el nombre de Arcoxia® para el alivio sintomático de la artrosis, artritis reumatoide y el dolor y signos de inflamación asociados a la artritis gotosa aguda.

En el centro de la polémica por la posibilidad de que el riesgo cardiovascular fuera un efecto de clase de los coxibs. Además en la penúltima nota sobre coxibs de la AEMPS se hace una mención específica porque su uso se ha asociado a un mayor riesgo de hipertensión severa en comparación con otros antiinflamatorios tradicionales y con respecto a otros inhibidores selectivos de la COX-2 (Ver el apartado Comunicaciones de la AEMPS sobre coxibs).

### **PARECOXIB**

Es un profármaco de administración parenteral que se hidroliza in vivo a valdecoxib que es el componente farmacológicamente activo. Se comercializa como Dynastat® para el tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio.

En dos estudios se ha observado una mayor incidencia de acontecimientos tromboembólicos cardiovasculares graves en pacientes tratados con parecoxib sódico/valdecoxib en comparación con el grupo de pacientes que recibieron placebo. Este hallazgo no se ha observado en otros tipos de cirugía y por esta razón se ha contraindicado el uso de parecoxib en el tratamiento del dolor tras cirugía de

bypass coronario (10,14) (Ver el apartado Comunicaciones de la AEMPS sobre coxibs 2004/17).

### VALDECOXIB

Inhibidor de la COX-2 de administración oral no comercializado en España. Recientemente Pfizer ha suspendido voluntariamente las ventas de su producto Bextra®. La Food and Drug Administration (FDA) considera que el balance beneficio-riesgo es desfavorable por las siguientes razones:

- datos inadecuados en seguridad cardiovascular a largo plazo
- incremento del riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes que han sufrido cirugía de bypass coronario.
- notificaciones de reacciones dermatológicas graves, algunas de ellas mortales.
- no ofrecer ventajas al compararlo con otros antiinflamatorios no esteroideos.

Un estudio que comparaba la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes tratados con valdecoxib con controles tratados con aines no selectivos (diclofenac, ibuprofeno o naproxeno) o placebo, no encontró diferencias en las tasas de eventos trombóticos tanto crudas como ajustadas (15).

Sin embargo, como con el parecoxib, hay que hacer las mismas consideraciones después de evaluar los datos de los estudios anteriormente nombrados (10,14) y de la nota de la AEMPS 2004/17.

### LUMIRACOXIB

No comercializado en España.

Aunque el estudio TARGET (Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial) no encuentra diferencias entre la incidencia de infarto de miocardio de lumiracoxib, ya sea con ibuprofeno y naproxeno independientemente del uso de aspirina (16). Este estudio también encuentra una reducción en las complicaciones ulcerosas comparado con los aines clásicos (17).

### Bibliografía

1. McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, et al. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:272-7.
2. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N-Engl J Med* 2001; 345:433-42.
3. Clark DWJ, Layton D, Shakir SAW. Do some inhibitors of COX-2 increase the risk of thromboembolic events? Linking pharmacology with pharmacoepidemiology. *Drug Saf* 2004; 27:427-56.
4. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled study. *JAMA* 2000; 284:1247-55.
5. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 2000;343:1520-28.
6. Anónimo. Las supuestas ventajas de celecoxiba y rofecoxib: fraude científico. *Butletí Groc* 2002;15:13-15.
7. Pfizer. A double-blind randomized placebo-controlled comparative study of celecoxib (SC-58635) for the inhibition of progression of Alzheimer's disease, protocol IQ5-97-02-001 at [http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study\\_76\\_o.pdf](http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_76_o.pdf).
8. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-1102.
9. Solomon SD, Mc Murray JJV, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352:1071-1080.
10. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;352:1081-1091.
11. Graham DJ, Campen D, Hui R, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005; 365:475-81.
12. Kimmel SE, Berlin JA, Reilly M, et al. Patients exposed to rofecoxib and celecoxib have different odds of nonfatal myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2005; 142:157-164.
13. Harrison-Woolrych M, Herbison P, Mc Lean R, et al. Incidence of thrombotic cardiovascular events in patients taking celecoxib compared with those taking rofecoxib. Interim results from the New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme. *Drug Safety* 2005; 28 (5): 435-442.
14. Ott E, Nussmeier NA, Duke PC, et al. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125:1481-92.
15. White WB, Strand V, Roberts R, et al. Effects of the cyclooxygenase-2-specific inhibitor valdecoxib versus nonsteroidal antiinflammatory agents and placebo on cardiovascular thrombotic events in patients with arthritis. *Am J Ther* 2004;11:244-250.

16. Farkouh ME, Kirsner H, Harrington RA, 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;364:675-684.
17. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler 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; 364:665-674.

## COMUNICACIONES DE LA AEMPS SOBRE COXIBS

### SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE ROFECOXIB (VIOXX® Y CEOXX®). NOTA INFORMATIVA 2004/10.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a solicitud del laboratorio titular, y en coordinación con el resto de agencias de la Unión Europea, ha procedido a suspender la comercialización de las especialidades farmacéuticas VIOXX® y CEOXX®, cuyo principio activo es ROFECOXIB. Esta decisión ha venido precipitada por los resultados de un ensayo clínico en el que se demuestra que rofecoxib en tratamientos prolongados incrementa el riesgo de accidentes cardiovasculares graves (especialmente infarto agudo de miocardio e ictus) en comparación con placebo.

#### Situación administrativa de VIOXX® y CEOXX®

Rofecoxib estaba autorizado en España por un procedimiento de reconocimiento mutuo europeo, del cual el Reino Unido es el Estado Miembro de Referencia. VIOXX® está indicado para el tratamiento sintomático de la artritis reumatoide y de la artrosis, y CEOXX® para el tratamiento sintomático del dolor agudo a corto plazo. Desde julio de 2002 el Sistema Nacional de Salud requiere un visado de inspección para el uso de VIOXX® y otros coxibs, lo que ha supuesto que el consumo de este medicamento sea más moderado en España que en otros países. CEOXX® no está financiado por el Sistema Nacional de Salud.

#### Antecedentes

La seguridad cardiovascular de rofecoxib y otros coxibs ha sido revisada en repetidas ocasiones por las agencias reguladoras nacionales desde la publicación del ensayo clínico VIGOR, en el que se observó que rofecoxib, a dosis de 50 mg (entre 2 y 4 veces la recomendada) se asociaba a un incremento de riesgo de infarto agudo de miocardio com-

parado con naproxeno, un anti-inflamatorio no esteroideo no selectivo. Entonces, aunque no pudo resolverse si este resultado se debía a un incremento de riesgo de rofecoxib o a un efecto protector de naproxeno, se procedió a modificar la información del medicamento dirigida a los profesionales y a los pacientes para advertir de estos resultados (ver NOTA INFORMATIVA DE LA AEMPS Ref. 2001/09 de 3 de septiembre de 2001). Posteriormente se han publicado varios estudios donde se observaba un incremento de riesgo pero solo a dosis superiores a 25 mg.

#### Nuevos datos

Los datos que han motivado al laboratorio a solicitar la retirada del mercado de las especialidades conteniendo rofecoxib e interrumpir los ensayos clínicos en marcha, provienen del estudio APPROVe, ensayo clínico multicéntrico aleatorizado frente a placebo y doble-ciego cuyo objetivo era valorar el efecto del tratamiento con rofecoxib durante tres años sobre la recurrencia de pólipos neoplásicos en el intestino grueso en pacientes con antecedentes de adenoma colorrectal. El estudio comenzó en el año 2000 y había reclutado 2.600 pacientes que recibían 25 mg de rofecoxib o placebo.

Los datos obtenidos revelaron que el número de episodios trombóticos graves fue de 25 en el grupo placebo frente a 45 en el grupo de pacientes en tratamiento con rofecoxib. En términos absolutos, esto significa un riesgo de episodios trombóticos de 3 por 400 pacientes-año de observación en el grupo placebo, frente a 6 por 400 pacientes-año de observación en el grupo tratado con Viox, es decir, un aumento de 3 episodios trombóticos por cada 400 pacientes-año de tratamiento. Este incremento de riesgo solo pudo constatararse a partir de los 18 meses de tratamiento continuado.

Los datos se refieren únicamente al rofecoxib, y por tanto no pueden generalizarse a otros inhibidores selectivos de la COX-2.

Por último, recordamos la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Sistema Español de Farmacovigilancia (directorío en [www.agemed.es](http://www.agemed.es)).

Las especialidades farmacéuticas objeto de suspensión se recogen en el anexo.

#### Información para los pacientes

Aunque los riesgos detectados solo ocurren tras un tratamiento prolongado (más de 1 año) con este medicamento, se recomienda la suspensión del mismo, puesto que es fácilmente sustituible por otros tratamientos, sobre los cuales el médico de familia podrá determinar la alternativa más adecuada a las necesidades de los pacientes.