Ponencia Satélite SIAP. COXIBs. Complicaciones Cardiovasculares.

Ponente: Elvira Parafita, Residente Medicina de Familia y Comunitaria, Barcelona
Tutor: Mariano Madurga, Farmacovigilancia, Agencia Española del Medicamento

1. **Identificando el problema: La gran promesa de los COXIBs**

Ante el complejo proceso inflamatorio, una larga serie de nuevas moléculas han surgido en cascada, buscando la mayor efectividad a mejor perfil de protección gastrointestinal. Desde la aparición en el mercado del clásico ácido acetilsalicílico hace más de 100 años, seguido por la extensa serie de derivados no salicilatos, hasta culminar en 1999 con los primeros AINE inhibidores selectivos de la COX-2.

Los COXIBs ejercen su efecto mediante la inhibición de la cascada de moléculas inflamatorias activadas por la COX-2, conservando la acción de la enzima COX-1 que media en la síntesis de Prostaglandinas con efectos protectores sobre el epitelio gástrico. No obstante, efecto secundario a la inhibición de la COX-2, es la inhibición de la síntesis de Prostaciclinas en la célula endotelial, molécula con importante efecto antiagregante y vasodilatador. Efecto que reforzado por el mantenimiento de producción Tromboxano A2 a través de la COX-1, molécula vasoconstrictora y estimulante de la agregación plaquetaria, produce un marcado desequilibrio a favor de las fuerzas protrombóticas.

La autorización de este nuevo grupo farmacológico se acompañó de numerosos estudios clínicos en los que se promocionaba su efecto antiinflamatorio en pro de su perfil de seguridad, así como de una gran labor de difusión en revistas médicas de prestigio y fuerte promoción entre los agentes sanitarios. Los mismos estudios que llevaron a los COXIBs al éxito comercial, pusieron en relieve datos sobre sus efectos cardiovasculares. Datos que aunque conocidos por las empresas promotoras fueron omitidos a la comunidad científica a través de modificaciones en las variables y criterios de inclusión de los estudios. Datos que hasta el momento de ser publicados y culminar con la retirada de varias moléculas de la familia de los COXIBs condujeron a uno de los episodios más graves de toxicidad farmacológica.

2. Analizando los hechos. Analizando evidencias

Tras la comercialización del primer fármaco inhibidor selectiva de la COX-2, el rofecoxib, en 1999, se publicó el ensayo VIGOR en el que se demostraba un menor riesgo de úlcera sintomática con la administración de esta nueva molécula frente a naproxeno. Asimismo se registró una incidencia significativamente mayor de infarto de miocardio entre los pacientes tratados con rofecoxib, que Merck (MSD), la empresa promotora, atribuyó a unos supuestos efectos cardioprotectores del Naproxeno. Y una fuerte promoción de Vioxx® a médicos y consumidores, la financiación de múltiples meta-análisis y estudios retrospectivos en favor de la seguridad del Rofecoxib, consiguieron disimular los hallazgos sobre su riesgo cardiovascular.

En referencia a su molécula hermana, Celecoxib, se publicó en el mismo año el estudio CLASS en el que se demostraba que la incidencia de úlceras complicadas en los pacientes tratados durante 6 meses con el nuevo fármaco era inferior frente a los tratados con AINE clásicos. No obstante, los resultados publicados no hacían referencia a los parámetros y variables iniciales del estudio. Si analizamos el estudio partiendo de los criterios iniciales se observa que Celecoxib no presenta un mejor perfil de seguridad gastrointestinal que los AINE estudiados. A pesar de que estos datos eran conocidos por las empresas promotoras del estudio, no fueron incluidos en el artículo.

Después de la publicación de los estudios VIGOR y CLASS, varios ensayos analizaron de diferente manera y en poblaciones distintas la seguridad cardiovascular de los COXIBs, con resultados que aumentaron la controversia. Controversia que finalizó cuando MSD anunció en septiembre del 2004 la retirada de Rofecoxib del mercado debido a su elevado riesgo cardiovascular, fundamentado en los resultados del estudio APPROVe.

El estudio APPROVe, en el que se comparaba el uso de Rofecoxib con placebo con el fin de prevenir la recurrencia de pólipos colónicos neoplásicos tuvo que ser suspendido por razones de seguridad, dado que el riesgo de eventos cardiovasculares en el grupo que tomaba el fármaco a estudio duplicaba al grupo control. En el momento de la retirada del fármaco, en España había entre 70.000 y 100.000 personas siendo tratadas con Rofecoxib a cargo del SNS, titulando de esta manera uno de los más reprobables episodios de yatrogenia causados hasta ahora por un medicamento.

Se continuaron nuevos estudios evaluando la seguridad cardiovascular de los inhibidores de la COX-2, muchos de ellos poniendo en relieve su relación con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares. Algunos culminaron con la retirada del mercado de moléculas ya comercializadas o limitación para la aprobación de nuevas, otros únicamente condicionaron la inclusión de modificaciones en su ficha técnica advirtiendo de su riesgo cardiovascular. Y actualmente, nuevos estudios cuestionando y evaluando la seguridad cardiovascular de los AINEs convencionales, a sus diferentes dosis, están en curso.

3. Deduciendo lecciones. Generalizando lecciones a raíz de un caso.

En relación particular a los COXIBs y su uso clínico podemos concluir que ante un similar poder en la inhibición de la cascada inflamatoria, dudoso mayor perfil de seguridad gastrointestinal, aumento de riesgo de efectos cardiovasculares y coste superior en comparación a los AINE clásicos, el uso de inhibidores de la COX-2 es difícilmente justificable.

En relación al uso de nuevos medicamentos, la necesidad de ser prudentes en su uso, manteniendo una actitud expectante y crítica ante los estudios científicos publicados a su respecto. Así como exigir que las agencias y organismos encargados de la regulación y aprobación de nuevos medicamentos realicen una adecuada evaluación beneficio/riesgo, sean transparentes en los estudios y resultados publicados y mantengan actualizadas las Fichas Técnicas y Plan de Gestión de Riesgos que se exige para los nuevos medicamentos en la Unión Europea.

En la práctica general como profesionales de la salud tanto como médica prescriptora, farmacéutica dispensadora o enfermera administradora, destacar la imprescindible lectura de la ficha técnica y documentos adjuntos de autorización de nuevos y convencionales medicamentos con el fin de mantenernos informados sobre los datos de seguridad relativos a los medicamentos que habitualmente prescribimos, dispensamos o administramos.

Bibliografía básica:

- Anónimo. Las supuestas ventajas de celecoxib y rofecoxib: fraude científico. Butlletí Groc 2002; 15 (4): 13-15. http://www.icf.uab.es/es/pdf/informacio/bg/bg154.02e.pdf
- Anónimo. Antiinflamatorios no esteroides y hemorragia digestiva. Butlletí Groc 2004; 17 (3): 9-11. http://ddd.uab.cat/pub/butgroc/butgrocSPA/butgroc_a2004m5-6v17n3iSPA.pdf
- Anónimo. La decepción de los coxibs. Butlletí Groc 2005; 18 (1): 1-4. http://www.icf.uab.es/es/pdf/informacio/bg/bg181.05e.pdf
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Suspensión de comercialización de rofecoxib (Vioxx® y Ceoxx®). Nota informativa, nº 2004/10, de 30 septiembre 2004. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/docs/NI_2004-10_rofecoxib.pdf
- Sukkar E. Still feeling the Vioxx® pain. Pharmaceutical Journal 2014; 293 (7829): 303-6

Para saber más:

Consecuencias del asunto Rofecoxib. Evaluación de AINEs convencionales.

- New safety advice for diclofenac. New measures aim to minimise cardiovascular risks.European Medicicines Agency (EMA).25 September 2013 EMA/592685/2013 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Diclofenac-containing_medicinal_products/European_Commission_final_decision/WC500155819.pdf

- European Medicines Agency starts review of ibuprofen medicines.Review to evaluate cardiovascular risk with high doses taken over long periods. 13 June 2014 EMA/348597/2014 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/06/WC500168436.pdf

- European Medicines Agency to review COX-2 inhibitors. EMA 22/10/2004. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/11/news_detail_000344.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Sobre regulación de nuevos medicamentos:

- AEMPS. "¿Cómo se regulan los medicamentos y productos sanitarios en España "http://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/regulacion_med-PS/home.htm

- M. Madurga Sanza, FJ. de Abajo Iglesiasb, D. Montero Corominasb, G. Martín-Serrano García. "El registro de los medicamentos en el contexto europeo: papel de las agencias reguladoras". Revista Pediatría de Atención Primaria Volumen VI. Número 22. Abril/junio 2004 http://www.pap.es/files/1116-366-pdf/379.pdf