

# Nota Farmacológica: Inhibidores de la COX-2 y eventos cardiovasculares a la luz de la historia del rofecoxib

## Resumen

En la presente nota se intenta poner en contexto el retiro del mercado del rofecoxib, por haberse asociado a un aumento de riesgo cardiovascular en pacientes que lo recibieron. Se describe el sustento fisiopatológico de la asociación encontrada, así como la evidencia existente acerca del uso de rofecoxib e infarto agudo de miocardio. También se explora la evidencia existente acerca de otros inhibidores de la COX-2, principalmente el celecoxib. Se incluye una serie de consideraciones clínicas para las recomendaciones terapéuticas de celecoxib y otros coxibes en grupos de pacientes específicos, y se indica prudencia ante el uso de nuevas drogas de la familia que no cuentan con estudios de seguridad a largo plazo.

Botargues M. Inhibidores de la COX-2 y eventos cardiovasculares a la luz de la historia del rofecoxib. Evid. actual. pract. ambul. 2004;7:147-149

## Introducción

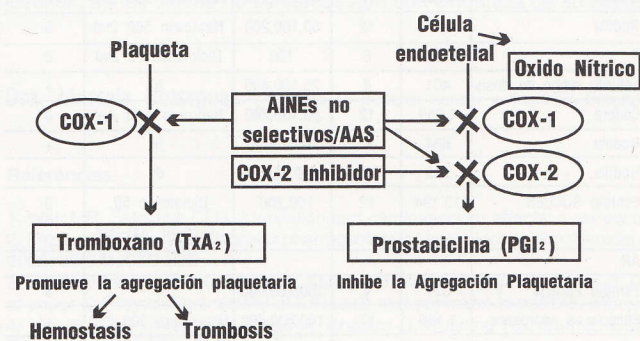
Como se comenta en otra sección de EVIDENCIA, a partir del día 1° de Octubre, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina dispuso suspender preventivamente la comercialización del rofecoxib. Esta decisión refleja en parte lo ocurrido en el resto del mundo luego de que el laboratorio Merck Sharp & Dohme decidiera retirarlo del mercado debido al aumento de infarto agudo de miocardio (IAM) y accidentes cerebrovasculares detectado con su uso crónico. (ver Noticiero Epidemiológico).

El Rofecoxib es un miembro de una familia de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) recientes, inhibidores selectivos de la enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2), "coxibs" o "coxibes".

En la presente nota revisaremos la evidencia existente que desencadenó este hecho a nivel mundial, el sustento fisiopatológico del aumento de riesgo, así como la evidencia existente de otros inhibidores de la COX-2 (se revisa principalmente el caso del celecoxib por ser el más estudiado).

## ¿Cuál es el sustento para el aumento de IAM secundario a rofecoxib?

Figura 1. Efectos de AINE no-selectivos, inhibidores COX-2, y aspirina (AAS) sobre el tromboxano y la síntesis de prostaciclina.



Como se ve en la figura 1, la inhibición de la COX-1 disminuye el tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) por lo cual disminuyen la agregación plaquetaria, la formación de trombos y la hemostasia. La inhibición de COX-2 disminuye los niveles de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) a nivel de las células endoteliales, la que a su vez inhibe la agregación plaquetaria, promoviendo de este modo la trombogénesis.

Es decir los dos prostanoides TXA<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub> (el "malo" y la "buena") juegan un rol esencial en la homeostasis vascular. El TXA<sub>2</sub> es principalmente sintetizado por las plaquetas (que expresan sólo COX-1), en respuesta a factores que aumentan su activación. El TXA<sub>2</sub> promueve a su vez la agregación plaquetaria, la vasoconstricción, y la proliferación del músculo liso. Juega un rol como mediador de los eventos oclusivos vasculares agudos, así como en el proceso de la aterogénesis. En contraste, la PGI<sub>2</sub> es el principal producto de las células endoteliales macrovasculares y un potente vasodilatador. Inhibe la agregación plaquetaria y la proliferación del músculo liso vascular.

En condiciones fisiológicas normales los COX-derivados (como prostaciclina) modulan el tono vascular y preservan el flujo sanguíneo cuando el tono vasoconstrictor esta aumentado. En condiciones patológicas, los COX-derivados vasoconstrictores como el TXA<sub>2</sub> pueden actuar como mediadores en los síndromes vasculares oclusivos agudos como infarto agudo de miocardio y accidente cerebro vascular isquémico trombótico. Por ejemplo se ha reportado un aumento de la producción de metabolitos de TXA<sub>2</sub> en pacientes con angina inestable durante episodios de dolor precordial y se han asociado con mayor riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad arterial obstructiva periférica. Sin embargo, en estos síndromes de activación plaquetaria, los aumentos de la síntesis de TXA<sub>2</sub> se acompañan de un aumento de la producción de prostaciclina, sugiriendo que el endotelio vascular media una respuesta homeostática a la interacción entre la pared vascular y las plaquetas vía síntesis de prostaciclina.

La aspirina (ácido acetil salicílico, AAS) bloquea en forma irreversible la actividad de la enzima COX-1 y consecuentemente la producción de TXA<sub>2</sub>. Como las plaquetas son células enucleadas, que no pueden sintetizar COX de novo, el efecto de bajas dosis de AAS es acumulativo. Una vez que alcanza su concentración estable, luego de 3 a 4 días, la inhibición persiste hasta un lapso de 10 a 12 días en que sucede el recambio plaquetario. La efectividad de la AAS en la prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares (ACV) e IAM ha sido probada en varios estudios prospectivos de buen diseño y confirmada en diferentes metaanálisis. Aunque exhibe cierta selectividad por el TXA<sub>2</sub>, bajas dosis de AAS pueden suprimir la PGI<sub>2</sub>. Como predomina el primer efecto, la consecuencia funcional es la cardioprotección. Las consecuencias cardiovasculares de la supresión de prostaciclina sin supresión de TXA<sub>2</sub> por parte los coxibs ha generado mucha especulación, incluso las posibles diferencias existentes entre los miembros de la familia<sup>2</sup>.

## ¿Cuál es la evidencia que sustenta el aumento de IAM con rofecoxib?

En el estudio aleatorizado doble ciego multicéntrico VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research trial)<sup>3</sup>, se evaluó la eficacia de rofecoxib versus naproxeno, un AINE no-selectivo, para el tratamiento de la artritis reumatoide en un total de 8.076 pacientes con la enfermedad, condición que ha sido asociada con aumento de eventos cardiovasculares. Los pacientes con rofecoxib a dosis dos veces superiores a las recomendadas tenían significativamente más bajas tasas de eventos gastrointestinales (GI) altos confirmados y menos episodios de sangrado GI (el punto primario preespecificado), comparado con dosis estándar de naproxeno. Sin embargo, la incidencia de eventos trombóticos vasculares divergió significativamente entre los 2 grupos: 1.7% para rofecoxib y 0.7% para naproxeno. Hubo 0.5% de incidencia de IAM en pacientes aleatorizados a rofecoxib y 0.1% en el grupo naproxeno (p < 0.01); la mortalidad cardiovascular fue similar en ambos grupos (0.2%). El estudio VIGOR fue discutido en febrero de 2001 por el Arthritis Advisory Committee de EE.UU. y en abril de 2002 agregaron nueva información de seguridad en los prospectos. A pesar de esta señal desalentadora, las ventas de rofecoxib ascendieron y aun superaron a las de celecoxib en nuestro país.

En el año 2001 se analizaron las características individuales de pacientes enrolados en 23 estudios de rofecoxib para evaluar el posible daño cardiovascular de los coxibs.<sup>4</sup> El punto primario de este estudio fueron la mortalidad cardiovascular, por causa hemorrágica y de origen desconocido, IAM y ACV no fatales (medida combinada recomendada por Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC)).<sup>5</sup> El riesgo relativo para el punto final primario fue 0,84 (IC95% 0,51 a 1,38) para rofecoxib versus placebo, no demostrando un aumento estadísticamente significativo de riesgo de eventos cardiovasculares con rofecoxib comparado con placebo en esa población.<sup>6</sup> La población de estos estudios tenía alta prevalencia de enfermedad de Alzheimer, con bajo riesgo conocido de enfermedad oclusiva cardiovascular.

Hasta la actualidad varios estudios y revisiones de estudios, algunos financiados por Merck<sup>1,4,6</sup> llegaron a la conclusión que el rofecoxib no aumentaba la incidencia de eventos trombóticos; incluso se interpretó como que en realidad era debido a que el naproxeno mostraba una tendencia a la disminución de los mismos.<sup>7</sup>

Actualmente, la decisión de la compañía Merck de suspender al Vioxx del Mercado se basó en nuevos datos del estudio APPROVe [Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX]. En el mismo rofecoxib fue comparado con placebo. La fuente de financiación del estudio fue la FDA. El objetivo del estudio era evaluar la eficacia de 25 mg de rofecoxib en prevenir la recurrencia de pólipos colónicos. Después de 18 meses de seguimiento se observó un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares serios como IAM y ACV en el grupo tratado con rofecoxib (3,5% para rofecoxib vs 1,9% para placebo,  $p < 0,001$ )<sup>7</sup>. Los pacientes aleatorizados a rofecoxib tenían un exceso de 16 IAM o ACV por cada 1000 pacientes en relación al placebo.<sup>7</sup>

Si se consideran los millones de personas que han estado tomando rofecoxib (mas de 10.000.000 de prescripciones cada mes en EE.UU. en los últimos años) y se extrapolan estas cifras del estudio de pólipos realizado en población de bajo riesgo cardiovascular, decenas de miles de pacientes habrían sufrido un evento cardiovascular por esta causa. Una visión crítica al respecto se puede obtener en la reciente publicación de Topol.<sup>7</sup>

## ¿Es el aumento de IAM específico de rofecoxib? ¿Qué sucede con el resto de los coxibs?

El Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study (CLASS), similar al estudio VIGOR, fue un estudio multicéntrico, doble-cego, aleatorizado, que comparó celecoxib con dos AINEs no-selectivos, ibuprofeno y diclofenac, para el tratamiento de pacientes con osteoartritis y artritis reumatoidea.<sup>8</sup> En contraste con el VIGOR, solo 28% de 8.059 pacientes enrolados tenían AR y 72% tenían osteoartritis, una condición no asociada a aumento de riesgo cardiovascular. Otra diferencia entre el VIGOR y el CLASS es que el uso de aspirina para prevención cardiovascular fue permitida; y el 21% de los pacientes tomaban 325 mg/día de AAS. El CLASS mostró una reducción de la incidencia de úlceras y complicaciones sintomáticas de las úlceras comparado con los AINE tradicionales. La incidencia de IAM fue similar en los distintos grupos: 0,5% con celecoxib, 0,5% con ibuprofeno, y 0,3% con diclofenac.

Es posible que otras diferencias farmacológicas entre el celecoxib y el rofecoxib, quizás no relacionadas a la inhibición COX-2, puedan afectar los eventos cardiovasculares.

Otro estudio<sup>9</sup> valoró los efectos a largo plazo de celecoxib vs. AINEs (ibuprofeno, naproxeno y diclofenac) en relación a la incidencia de eventos trombóticos serios cardiovasculares (muertes de origen cardiovascular, hemorrágicas, o de causa desconocida, IAM y ACV no fatales) en estudios clínicos de artritis controlados de fase II a IV. (ver Tablas 1 y 2). Se valoraron también eventos secundarios como angina con indicación de hospitalización, revascularización coronaria, embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, ACV isquémicos transitorios, trombosis arterial periférica, e isquemia con indicación de internación o

admisión en guardia. Se estudiaron un total de 31.879 pacientes en estudios controlados de artritis de más de 4 semanas de duración, incluyendo 13 nuevos estudios para aplicación a agencias regulatorias y dos grandes estudios de post marketing (CLASS y SUCCESS). Se usaron dosis de celecoxib de 100 a 400 mg dos veces por día (18.942 pacientes; 5.668,2 pacientes/año de exposición), diclofenac 50 a 75 mg dos veces al día, ibuprofeno 800 mg tres veces por día, y naproxeno 500 mg dos veces por día (exposición combinada AINEs de 11.143 pacientes; 3.612,2 pacientes/año), o placebo (1.794 sujetos; 199,9 pacientes/año).

En la tabla 3 se observan los principales resultados. Se observó que no hubo diferencias en el punto final primario entre placebo versus celecoxib (RR 0,85; IC95% 0,23 a 3,15;  $p = 0,81$ ). Para los estudios con AINE tampoco hubo diferencias entre celecoxib y todos los AINE combinados (RR 1,06; IC95% 0,70 a 1,61;  $p = 0,79$ ). La tasa de eventos con celecoxib fue 1,13 cada 100 pacientes/año (54 de 4.969) comparado con la tasa de eventos con AINEs de 1,05 (38 de 3.613). Tampoco hubo diferencias entre el celecoxib comparado con naproxeno solo: RR fue 0,85 ( $p = 0,89$ ). La tasa de eventos cardiovasculares combinados de los ensayos controlados con placebo fueron 1,71/100 pacientes por año para celecoxib versus 2,50/100 pacientes/año para placebo. Para los estudios controlados con AINE, la tasa de eventos fue 2,25/100 pacientes/año para celecoxib y 2,20/100 paciente/año para AINE. El riesgo relativo para celecoxib versus AINE para eventos trombóticos serios cardiovasculares fue 1,1 para todos los pacientes y 1,1 para el subgrupo de pacientes que no tomaban AAS (IC95% 0,7 a 1,6 y 0,6 a 1,9 respectivamente)<sup>9</sup>.

**Tabla 1.** Estudios de Celecoxib por Indicación, Tamaño, y tratamiento usado en la Valoración de Seguridad Cardiovascular

Indicación/Estudio Descripción	Tamaño Muestra	Duración Estudio sem	Celecoxib Dosis (mg)	comparador AINE (mg)	Grupo Placebo (+ si/0 no)
A					
Rodilla	1.092	12	50,100,200	Naproxen 500 2vd	0
Rodilla	1.214	12	50,100,200	Naproxen 500 2vd	0
A	687	6	100	Diclofenac 50 2vd	0
Estudio rango de dosis	401	4	25,100,400	0	+
Cadera	1,059	12	50,100,200	Naproxen 500 2vd	0
Rodilla	684	6	100,200 D	0	+
Rodilla	715	6	100,200 D	0	+
Estudio SUCCES	13.194	12	100,200	Diclofenac 50, naproxen 500 2vd	0
AR					
Estudio eficacia	327	4	100,200,400	0	+
Eficacia vs naproxeno	1.148	12	100,200,400	Naproxeno 500 2vd	+
Eficacia vs naproxeno	1.102	12	100,200,400	Naproxeno 500 2vd	+
Eficacia vs diclofenac	655	24	200,400	Diclofenac 75 2vd	0
A y AR	7.968	26	400	Ibuprofeno 800 3vd o diclofenac 75 2vd	0
CLASS GI safety outcomes trial					
Eficacia vs naproxeno	536	12	200	Naproxeno 500 2vd	0
Eficacia vs diclofenac e ibuprofeno	1.097	12	200	Diclofenac 75 2vd o Ibuprofen 800 3vd	0
Otros					
Estudio abierto a largo plazo de seguridad y aumento de dosis	5.209	52-104	100,200 para A y 200,400 para AR		0

2 vd = dos veces por día; GI = gastrointestinal; A = artrosis; D = diario; AR = Artritis Reumatoidea; 3vd = tres veces por día

**Tabla 2.** Características de los pacientes incluidos en estudios de celecoxib

Todos los Estudios (A, AR, y A combinada con AR)						
Característica	Celecoxib vs Placebo		Celecoxib vs AINE		Celecoxib vs Naproxen	
	Celecoxib	Placebo	Celecoxib	AINEs	Celecoxib	Naproxeno
N	4.849	1.794	17.473	11.143	12.449	2.271
A	67%	70%	83%	81%	89%	77%
Edad >65 yrs	35%	36%	37%	36%	38%	37%
Edad Media (años)	60	61	61	61	62	61
Mujeres	70%	71%	73%	72%	74%	70%
Fumadores	2.7%	2.1%	1.1%	0.9%	1.0%	1.7%
Hipertensión	38%	40%	38%	37%	38%	38%
Diabetes mellitus	9%	8%	4%	5%	3%	6%
Hi perlipidemia	12%	12%	9%	10%	7%	11%
Total de =1 factor riesgo coronario	46%	48%	43%	43%	42%	45%
Historia de evento CV	10%	10%	6%	7%	5%	8%
Uso de Aspirina	11%	10%	10%	10%	8%	11%

**Tabla 3.** Análisis global de los puntos finales cardiovasculares recomendados por el Anti-Platelet Trial Collaborator (APTC) según tipo de estudio.

Tipo Estudio	Celecoxib		Comparador		RIESGO Relativo (IC95%); valor p
	n	APTC Eventos/Paciente-año (Tasa)	n	APTC Eventos/Paciente-año (Tasa)	
Todos los pacientes					
Placebo controlado	4.849	9/700 (1,29)	1.794	3/200 (1,51)	0,85 (0,23-3,15); 0,81
AINE controlado	17.473	54/4.969 (1,13)	11.143	38/3.613 (1,05)	1,06 (0,70-1,61); 0,79
Naproxeno controlado	12.449	23/2.422 (0,95)	2.271	4/394 (1,02)	0,85 (0,29-2,46); 0,89
nonusadores Aspirina					
Placebo controlado	4.192	4/606 (0,66)	1.553	2/171 (1,17)	0,60 (0,11-3,29); 0,56
AINE controlado	15.353	24/4.224 (0,57)	9.649	20/3.012 (0,66)	0,86 (0,48-1,56); 0,62
Naproxeno controlado	11.289	11/2.204 (0,50)	1.975	3/343 (0,87)	0,82 (0,18-2,46); 0,85

### Consideraciones clínicas:

En pacientes con IAM previo o ACV se deben recomendar dosis bajas de AAS independientemente que el paciente esté tomando AINE no selectivos (diclofenac, naproxeno, ibuprofeno, etc) o COX-2 selectivos; si bien existe cierta evidencia que los AINE no selectivos confieren protección cardiovascular y disminución de la mortalidad a un año luego de un IAM<sup>10</sup>. Aún no queda claro si la AAS en bajas dosis para prevención cardiovascular no neutralizaría los beneficios gastrointestinales en aquellos pacientes que tomen inhibidores de la COX-2. Como fue publicado previamente en EVIDENCIA (ver número de marzo-abril 2002), se aconseja utilizar celecoxib en pacientes con un riesgo alto de complicaciones gastrointestinales secundarias al uso de AINE, y no a toda la población pasible de utilizar algún tipo de antiinflamatorio. Ellos serían principalmente pacientes con antecedentes de úlceras previas, con intolerancia GI, o pacientes añosos que tienen de por sí un mayor riesgo.

Nuevos estudios diseñados específicamente para evaluar el impacto de los diferentes inhibidores de la COX-2 sobre los efectos adversos cardiovasculares darán una visión más clara acerca de su seguridad. Mientras tanto no parece prudente utilizar libremente los coxibs más jóvenes, de los cuales no contamos aún con evidencia de su seguridad a largo plazo.

**Dra. Marcela Botargues** [ Unidad de Medicina Familiar y Preventiva Hospital Italiano de Buenos Aires ]

### Referencias

- Weir MR. Selective COX-2 inhibition and cardiovascular effects: a review of the rofecoxib development program. *Am Heart J* - 01-OCT-2003; 146(4): 591-604
- FitzGerald GA. Cardiovascular pharmacology of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coxibs: clinical considerations. *Am J Cardiol* - 21-MAR-2002; 89(6A): 26D-32D
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
- Konstam MA, Weir MR, Reicin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr E, Gertz BJ. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001;104:2280-8
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *BMJ* 1998;296:320-31.
- Alise S, Reicin, MD, Deborah Shapiro, DrPH, Rhoda S. Sperling, MD, Eliav Barr, MD, Qinfen Yu, MS Comparison of cardiovascular thrombotic events in patients with osteoarthritis treated with Rofecoxib versus nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (Ibuprofen, Diclofenac, and Nabumetone) *The American Journal of Cardiology*; Volume 89 o Number 2 o January 15, 2002
- Eric J. Topol. Failing the Public- Health. Rofecoxib, Merck and the FDA. *NEJM* 21 octubre 2004
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, 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
- White WB. Cardiovascular thrombotic events in arthritis trials of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib. *Am J Cardiol* - 15-AUG-2003; 92(4): 411-8
- Ko D. Nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Am Heart J* - 01-MAR-2002; 143(3): 475-81