

La catástrofe del rofecoxib y sus consecuencias inmediatas: la elección de un antiinflamatorio en pacientes con riesgo cardiovascular y una nueva etapa en la introducción de fármacos en el mercado

CARLOS D. TAJER, HERNÁN C. DOVAL

Con una amplia repercusión periodística, el 30 de septiembre de 2004 el laboratorio Merck Sharp & Dome retiró del mercado mundial el rofecoxib, una droga líder dentro del grupo de los inhibidores de la COX-2. El motivo fue la comprobación en el estudio APPROVE (no publicado) de un incremento de la incidencia de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular del 1,9% en el grupo control al 3,5% en el grupo rofecoxib, un exceso absoluto de 1,6 evento cardiovascular anual cada 100 pacientes tratados. Proyectado a los 10.000.000 de usuarios habituales del fármaco sólo en los Estados Unidos, el uso del rofecoxib podría haberse asociado con 160.000 casos nuevos anuales de infarto o ACV. (1) El número podría ser aún mayor si se considera que el estudio APPROVE se orientaba a prevenir el cáncer de colon en pacientes con enfermedad polipoide y excluyó explícitamente a pacientes con riesgo cardiovascular, mientras que en la vida real los usuarios del rofecoxib son pacientes añosos, muchos de ellos con patología cardiovascular o riesgo de desarrollarla. Lo más lamentable de esta complicación es que, con números similares, el efecto del incremento de riesgo cardiovascular se conocía desde el año 2001 (2, 3) y figuras importantes de la cardiología mundial como el Dr. Eric Topol habían señalado la importancia de que la FDA y el laboratorio emprendieran una investigación rigurosa y advirtieran a los pacientes y profesionales de este riesgo. Esto no sólo no fue atendido, sino combatido con todas las armas publicitarias y “científicas” posibles. En un metaanálisis “acumulativo” publicado en *Lancet* luego del retiro del mercado del rofecoxib, se hace evidente que cuatro años atrás se contaba con información sólida acerca del riesgo cardiovascular inducido. (4) El valiente editorial del Dr. Topol en el *New England Journal of Medicine* (1) es de lectura obligatoria para todos los que sueñan con la posibilidad de que la comunidad pueda seleccionar con la información y la autoridad adecuada las conductas médicas útiles para la población.

La magnitud de la repercusión de la salida del rofecoxib del mercado en diversos planos aún es difícil de estimar, pero llevará a múltiples replanteos tanto de la práctica médica como de la política de aprobación y control de nuevos fármacos. Hemos seleccionado para la discusión dos aspectos que adquieren relevancia como clínicos o docentes en la especialidad.

1. CÓMO ELEGIR UN ANTIINFLAMATORIO EN PACIENTES CON RIESGO O PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

a) ¿La acción protrombótica del rofecoxib es un efecto de clase que compromete a todos los inhibidores de la COX-2?

La aspirina es el antiinflamatorio de mejor perfil cardiovascular y la prevención de eventos cardiovasculares se atribuye a la inhibición de la producción de tromboxano A2 plaquetario (COX-1). El tromboxano A2 promueve la agregación plaquetaria y su inhibición es “antiagregante plaquetaria” y, de tal manera, antitrombótica. Dentro de su perfil “negativo”, la aspirina también inhibe la producción de la prostaglandina I2, PGI 2, denominada también prostaciclina (que también se creía que era sintetizada en el endotelio a través de la COX-1), y la protección gástrica (COX-1). La prostaciclina PGI 2 tiene efecto vasodilatador, antitrombótico y antiaterosclerótico. En diferentes estudios se ha observado que la inhibición de la PGI 2 con la aspirina en dosis variables no neutraliza su efecto protector cardiovascular.

Los inhibidores de la COX-2 no tienen efecto antiagregante plaquetario y no reducen la protección gástrica, lo cual constituye su principal virtud, pero en el caso del rofecoxib tienen un efecto protrombótico clínico: incremento de accidente cerebrovascular e infarto. Investigaciones recientes han demostrado que el incremento de la tensión del flujo laminar aumenta la expresión del gen de la COX-2 en las células endoteliales, induciendo la producción de prostaciclina PGI2; aunque esto aún no está demostrado en vivo, la inhibición de la COX-2 induciría una reducción de la PGI 2 endotelial. (5) La combinación de la falta de acción antiplaquetaria (COX-1) y su inhibición de la prostaciclina PGI 2 podría tener como consecuencia para todos los inhibidores de la COX-2 un efecto de clase protrombótico y proaterosclerótico. (6)

Por supuesto que esta afirmación es sólo especulativa, y la fuente más confiable de información debe buscarse en la experiencia clínica y en los ensayos con las diferentes drogas inhibidoras de la COX-2 que se han investigado. Una limitación para poder asegurar el verdadero riesgo implícito es que la mayoría de los ensayos que evaluaron estas drogas excluyeron pacientes con patología o riesgo cardiovascular, muy comunes en el grupo etario que utiliza de rutina antiinflamatorios.

Rofecoxib

En el estudio VIGOR, el megaensayo que apoyó el patentamiento de la droga, el rofecoxib se comparó contra el naproxeno y se comunicó un incremento de 4-5 veces en el riesgo de infarto. (2) En el informe más completo enviado a la FDA (3) se reafirmó dicha tendencia (Tabla 1 y Figura 1).

El incremento de riesgo cardiovascular era evidente en las curvas luego de 1-2 meses de tratamiento. Como hemos comentado, el estudio APPROVE mostró un incremento de 1,6 evento cardiovascular cada 100 pacientes tratados. En el metaanálisis acumulativo reciente sobre los efectos en el evento infarto de miocardio se señala que en el año 2000, habiéndose registrado 52 infartos, el riesgo relativo del rofecoxib respecto de los otros fármacos era de 2,3 (1,2-4,3), $p < 0,01$, tendencia que se mantuvo en los estudios ulteriores. (4)

Valdecoxib y parecoxib

En un metaanálisis reciente el valdecoxib no se asoció con un aumento del riesgo cardiovascular. (7) El metabolito activo del valdecoxib es el parecoxib. Este último se utilizó en dos ensayos como analgésico en el posoperatorio inmediato de cirugía de *bypass* aorto-coronario. En el único publicado, su utilidad analgésica fue clara, pero se asoció con una incidencia mayor de infección de la herida y de la combinación de efectos adversos graves y eventos trombóticos (oclusión aguda de puentes, ACV, infarto, etc.) en forma no significativa. (8) Nota: con este artículo en prensa, Fitz Gerald y col. presentaron en el Congreso del AHA un nuevo metaanálisis. Considerando sólo los ensayos en artritis contra placebo existe una tendencia perjudicial del valdecoxib (0,31% de IAM/ACV vs 0,18% con placebo), riesgo relativo 1,77 (0,4-7,8). Si se suma la información del ensayo posoperatorio no publicado, el efecto protrombótico pasa a ser significativo. La inclusión parcial de estudios en el metaanálisis y de ensayos no publicados ha sido criticado inmediatamente y con alguna razón, pero resalta que no contamos con información definitiva sobre la seguridad del valdecoxib.

Lumiracoxib

En agosto de 2004 se publicó en *Lancet* el estudio TARGET, (9) que incluyó 18.325 pacientes con problemas osteoarticulares, que comparó lumiracoxib con diversas drogas antiinflamatorias, con aspirina adicional o no. Es el ensayo de mayores dimensiones efectuado

hasta la fecha con "coxibes". Atento a la posibilidad de riesgo cardiovascular, los resultados se publicaron en dos artículos separados, el primero con los efectos gastrointestinales y el segundo con los cardiovasculares. La incidencia de eventos cardiovasculares tuvo una tendencia a ser mayor con lumiracoxib que con el naproxeno: 18 (0,38%) *versus* 10 (0,21%), riesgo relativo de 1,77 (0,82-3,84), diferencia no significativa. La ausencia de significación estadística no descarta, por la muy baja incidencia de eventos en esta población, un efecto adverso del lumiracoxib respecto del naproxeno: con estos datos, no podríamos asegurar que no incrementa el riesgo hasta casi cuatro veces. Llamativamente, el lumiracoxib tuvo una tendencia a menos eventos cardiovasculares que el ibuprofeno. Al adicionar aspirina, la tendencia negativa del lumiracoxib se neutraliza, pero también se pierde su ventaja en términos de protección gástrica. El lumiracoxib sólo está patentado en Gran Bretaña.

Celecoxib

Sin duda es la droga más utilizada de los inhibidores de la COX-2 junto con el rofecoxib. El estudio CLASS, (10) que llevó al patentamiento de este fármaco, demostró que a los 6 meses redujo el riesgo de eventos gastrointestinales respecto del ibuprofeno o el diclofenac. Este estudio se ha cuestionado por haber publicado el seguimiento a 6 meses que mostró diferencias a favor del celecoxib, cuando ya contaban con la información a 12 meses en la cual la diferencia ya no era significativa. En el informe a la FDA la incidencia de eventos cardiovasculares mostró una mínima tendencia perjudicial para el celecoxib. (11)

Diferentes series permiten suponer que su perfil de riesgo cardiovascular es menor que el del rofecoxib:

- En el estudio CLASS, como hemos comentado, la tendencia perjudicial fue mínima.
- En un metaanálisis sobre los efectos del celecoxib agrupando todos los ensayos publicados, el riesgo fue de 1 o menos de 1 con aspirina acompañante o no. (12)
- En un ensayo comparado contra rofecoxib, la incidencia de edemas o elevación de la presión arterial fue favorable al celecoxib: edemas 4,7 *versus* 7,7% e incremento de 20 mm Hg de la presión arterial 6,9 *versus* 14,9%, ambos estadísticamente significativos con ventajas para el celecoxib. (13)
- Un ensayo de cohortes poblacionales mostró en series grandes una tendencia de internaciones anua-

Tabla 1
Eventos adversos cardiovasculares en el estudio VIGOR*

	Rofecoxib (n = 4.047)		Naproxeno (n = 4.029)		Riesgo relativo IC 95%
	n	%	n	%	
Infarto	20	0,5	4	0,1	4,9 (1,7-14)
Eventos cardíacos	28	0,7	10	0,25	2,8 (1,3-5,7)
Eventos trombóticos	45	1,1	19	0,5	2,3 (1,4-4)

*Tomado de la cita 3.

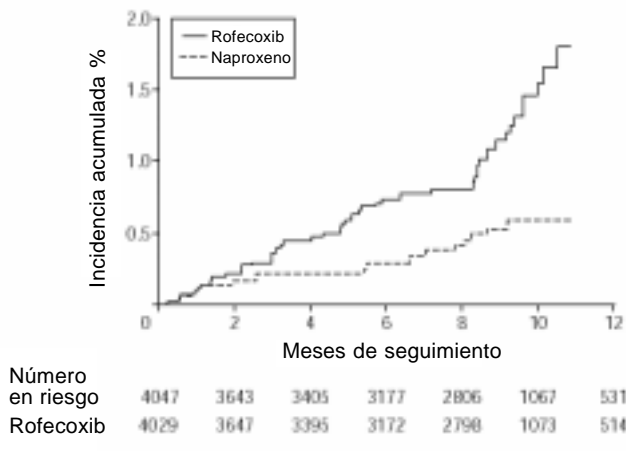


Fig. 1. Eventos cardiovasculares trombóticos serios en el estudio VIGOR. El riesgo relativo del rofecoxib respecto del naproxeno fue de 2,38 (1,39-4). (3)

les por insuficiencia cardíaca en pacientes que no tomaban antiinflamatorios del 0,9%, que se incrementó al 1,3% con celecoxib, al 1,6% con antiinflamatorios no esteroides tradicionales y al 2,45% con rofecoxib. Cuando se corrigió para otras variables, el riesgo relativo fue de 1 para el celecoxib, de 1,4 para AINE tradicionales y de 1,6 para rofecoxib. (14)

Podríamos resumir que con esta droga no se han demostrado efectos adversos cardiovasculares significativos, pero la tendencia perjudicial con todos los otros inhibidores de la COX-2 sugiere que estos estudios se deben interpretar con cautela, mucho más si se pretende indicarlos en pacientes con riesgo o antecedentes cardiovasculares, lo cual no se ha explorado adecuadamente. Ha trascendido que el laboratorio Pfizer se propone comenzar en enero de 2005 un estudio planificado en conjunto con la FDA para evaluar la seguridad del celecoxib, pero su diseño aún se desconoce.

Resumen de la situación de los inhibidores de la COX-2

Se han observado tendencias negativas sobre eventos cardiovasculares con el rofecoxib, el parecoxib (catabolito del valdecoxib) y el lumiracoxib. En gran medida, la tendencia perjudicial se neutraliza con el agregado de aspirina. No se han observado efectos cardiovasculares trombóticos adversos con el celecoxib, pero no disponemos de estudios en pacientes con riesgo cardiovascular y con un registro riguroso de los eventos.

En enero próximo se reunirá un comité de la FDA para discutir la seguridad de los coxibes y algo similar ha planificado la agencia europea de medicamentos para los próximos meses.

Parece prudente mientras tanto agregar aspirina a los pacientes que reciban este fármaco y tengan antecedentes cardiovasculares o riesgo de padecerlos, con la conciencia de que con la aspirina se pierde toda ventaja gastrointestinal. Al finalizar la discusión de los AINE tradicionales, haremos una propuesta de indicación actual.

b) AINE tradicionales: ¿son todos iguales desde el punto de vista cardiovascular?

Los antiinflamatorios no esteroides de uso habitual (diclofenac, ibuprofeno, naproxeno, etc.) comparten la propiedad de retención hidrosalina y su tendencia a incrementar la presión arterial. El efecto de su uso crónico sobre la enfermedad aterosclerótica no se ha explorado. Ha llamado la atención que el naproxeno ha demostrado que tiene menos eventos cardiovasculares, tanto en el estudio VIGOR comparado con el rofecoxib como en el estudio TARGET comparado con lumiracoxib. En el metaanálisis acumulativo sobre rofecoxib, los autores han repasado la información disponible sobre el efecto protector cardiovascular del naproxeno en estudios observacionales, que confirma un efecto beneficioso, con un riesgo relativo de 0,86 (IC 95% 0,75-0,99). (4) No se ha visto un comportamiento similar con el diclofenac o el ibuprofeno, por lo menos en los ensayos comparativos con inhibidores de la COX-2. En un interesante debate entre Califf y Topol, publicado en la Web, se resalta que carecemos de información fehaciente sobre este aspecto y que los resultados adversos del rofecoxib señalan que para estas drogas deberemos efectuar registros o estudios prospectivos y aclarar debidamente el tema.

¿Qué hacer mientras tanto ante la necesidad de indicar un antiinflamatorio para un uso prolongado en pacientes con patología cardiovascular o riesgo de padecerla?

En la Tabla 2 proponemos un esquema sencillo, con limitaciones, pero basado en la información actual.

2. ¿CUÁL ES LA ENSEÑANZA DE LA CATÁSTROFE DEL ROFECOXIB DESDE EL PUNTO DE VISTA DE LA COMUNIDAD MÉDICA, LA INFORMACIÓN CIENTÍFICA Y LAS AGENCIAS REGULATORIAS?

Ha quedado muy claro en este episodio que la FDA no puede considerarse una agencia infalible ni totalmente confiable en la evaluación de nuevos fármacos. Topol

Tabla 2
Indicaciones y precauciones con el uso de antiinflamatorios en pacientes con riesgo cardiovascular

1. Preferir fármacos con efectos beneficiosos comprobados (aspirina, naproxeno).
2. No suspender la aspirina cuando se indican AINE tradicionales o inhibidores de la COX-2.
3. Si se usan inhibidores de la COX-2, el celecoxib aparece como el más seguro. (Dado que siempre debería usarse con aspirina, no presenta ventajas sobre el riesgo gastrointestinal.)
4. Cuando existe riesgo gastrointestinal y es imprescindible el uso crónico de aspirina, se deben suplementar inhibidores protónicos.
5. Tanto con los inhibidores de la COX-2 como con los AINE tradicionales, es imprescindible controlar estrictamente el peso corporal, la presencia de edemas, la función renal y la presión arterial.

en su editorial afirmó la necesidad de revisar las conversaciones privadas entre la empresa farmacéutica y la FDA; esta propuesta ha sido tomada por una comisión del Congreso norteamericano, con la posibilidad implícita de que algún nivel de corrupción en la FDA podría explicar su pasividad por tantos años respecto del riesgo evidente del rofecoxib.

Pero aun excluyendo la corrupción, lo que queda cuestionado es una política de autorización de fármacos, que permite ventajas comerciales claras a la industria pero que genera dudas profundas sobre su capacidad de proteger los intereses de la población. Es entendible comercialmente que cada laboratorio quiera tener su inhibidor de la COX-2 o su estatina, pero no queda claro cuál es el beneficio que obtiene la población de esta pretensión y sí algunos de los riesgos implícitos. Por otro lado, fármacos que serán utilizados en forma masiva en grupos de riesgo deberían contar con estudios que garanticen su seguridad cardiovascular.

Formulando la pregunta en forma más clara:

¿Qué requisitos debería cumplir un nuevo antihipertensivo para ser autorizado, tomando en cuenta que casi la totalidad de los pacientes pueden controlar su presión con drogas que ya llevan años en el mercado, lo cual hace muy improbable que tengan efectos adversos graves a largo plazo? Incluso muchos de estos fármacos han demostrado que reducen la morbimortalidad respecto del placebo u otros antihipertensivos. ¿Basta para la autorización de un nuevo fármaco que reduzca la presión, o deben exigirse largos años de estudios contra drogas existentes en el mercado para demostrar su seguridad? ¿Cuál debería ser la ventaja que promete un nuevo antihipertensivo para que permita que los estudios con drogas nuevas contra drogas seguras que reducen la mortalidad se mantengan dentro de la ética médica? Esta afirmación sobre antihipertensivos podría extenderse a los betabloqueantes, los bloqueantes cálcicos, los hipolipemiantes, entre otros.

El problema no es sólo de las agencias regulatorias, sino que implica también a la conducta de los médicos asistenciales y las pautas que deben guiarla. Como ejemplo: ¿Es ético insistir en que la hipercolesterolemia puede ser tratada *en forma inicial* con ezetimibe, cuando ningún estudio ha evaluado si esta droga reduce eventos clínicos mayores, lo cual está hartamente demostrado con las estatinas? ¿Tiene sentido indicar *como primera opción* una estatina nueva, por ejemplo la rozuvastatina, de la cual se carece totalmente de ensayos clínicos de grandes dimensiones, en reemplazo de drogas de alta eficacia que reducen la mortalidad? Recordemos la grave experiencia de la cerivastatina.

El problema podría sintetizarse de otra manera: la salud pública está siendo bombardeada por información "científica" y "evidencias" elaboradas con el objetivo de patentar y vender, sin juzgar cuál es la necesidad que la comunidad tiene de esos nuevos fármacos y sus eventuales riesgos en el consumo masivo. Sería lógico, como defensa básica de la salud poblacional, que

la incorporación de nuevos fármacos entre los que ya existen drogas eficaces se haga bajo controles duros. Asimismo, drogas de uso potencial masivo en pacientes añosos con riesgo cardiovascular y tumoral deberían autorizarse sólo cuando hayan demostrado que son seguras y no incrementan el riesgo de estas patologías.

Una gran parte de la responsabilidad de este problema recae sobre la industria y las agencias regulatorias, pero también debe replantearse el papel de las sociedades científicas y académicas, así como la necesidad de que grupos comunitarios revisen la información disponible y puedan aportar opiniones independientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Topol EJ. Failing the Public Health - Rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004;351:1707-9.
2. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, et al. 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.
3. www.fda.gov: Cardiovascular Safety Review Rofecoxib - 2001: NDA 21-042,S007- 1-37.
4. Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004 (online 5/11): <http://image.thelancet.com/extras/04art10237web.pdf>
5. FitzGerald G. COX-2 and beyond: approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:879-90.
6. FitzGerald GA. Coxibs and cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2004;351:1709-11.
7. White WB, Strand V, Roberts R, Whelton A. 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;11:244-50.
8. Ott E, Nussmeier NA, Duke PC, Feneck RO, Alston RP, Snabes MC, et al; Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group; Ischemia Research and Education Foundation (IREF) Investigators. 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.
9. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, Ruland S, Verheugt FW, Schnitzer TJ, 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;364:675-84.
10. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;284:1247-55.
11. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-9.
12. White WB, Faich G, Borer JS, Makuch RW. Cardiovascular thrombotic events in arthritis trials of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib. *Am J Cardiol* 2003;92:411-8.
13. Whelton A, White WB, Bello AE, Puma JA, Fort JG; SUCCESS-VII Investigators. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients > or = 65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol* 2002;90:959-63.
14. Mamdani M, Juurlink D, Lee D, et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004;363:1751-56.