

EFFECTOS TROMBÓTICOS DE LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA COX 2

Dr. Javier Caballero Rendon
Medico Familiar Pol. 9 de Abril CNS
Docente titular de Farmacología UNIFRANZ

Resumen

Los medicamentos inhibidores selectivos de la Cox 2 como el celecoxib y rofecoxib, han resultado ser tan eficaces como los Antiinflamatorios No Esteroides en el tratamiento de enfermedades que cursan con dolor e inflamación, con el beneficio adicional de una disminución del riesgo de hemorragia gastrointestinal y úlceras gástricas. Sin embargo, este beneficio adicional de los inhibidores Cox-2 puede producirse a costa de un incremento en el riesgo de trombosis en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica si estos pacientes no están tomando aspirina a dosis antiagregante plaquetaria.

De la misma manera que los medicamentos antiinflamatorios clásicos, los inhibidores selectivos de la Cox-2 también pueden producir un incremento de la presión sanguínea, producir o empeorar la insuficiencia cardíaca y afectar la función del riñón hasta el punto de la insuficiencia renal. En un estudio reciente sobre el uso de rofecoxib para prevenir el cáncer de colon, el riesgo de infarto miocárdico y de accidente vascular cerebral después de 18 meses de tratamiento, hizo que se recomendara el retiro de rofecoxib del mercado. Si no hay otra opción que recetar inhibidores selectivos de la Cox-2 en pacientes con riesgo de trombosis, se debe usar la dosis eficaz más baja y por períodos breves. La profilaxis con dosis baja de aspirina u otro tratamiento antitrombótico debe continuarse durante el uso de los inhibidores Cox-2.

Palabras clave: celecoxib, rofecoxib, trombosis.

Introducción

Los inhibidores selectivos de la enzima ciclooxigenasa 2 (Cox-2), como el rofecoxib y celecoxib, fueron lanzados al mercado para reducir la morbilidad y la mortalidad gastrointestinal asociada con el uso de antiinflamatorios No esteroides (AINEs) clásicos que inhiben ambas isoenzimas de la ciclooxigenasa: Cox-1 y Cox-2. Sin embargo, la confusión todavía rodea al papel de los inhibidores selectivos de la Cox-2 debido a un riesgo incrementado de infarto miocárdico y otros eventos de tromboticos aparentemente producidos por el uso de estos agentes (1).

Este riesgo apareció por primera vez en el estudio VIGOR donde se evaluó a 8000 pacientes. Aunque el riesgo total era bajo, había un rate significativamente más alto de infarto miocárdico con rofecoxib que con naproxen. Sin embargo, la dosis de Rofecoxib (50 mg/día) era dos veces más que la recomendada para tratar la artritis reumatoide mientras que naproxen se administró a dosis apropiadas (1000 mg/día). Este estudio fue realizado en pacientes con artritis reumatoide, sin tomar en cuenta el riesgo de trombosis, y

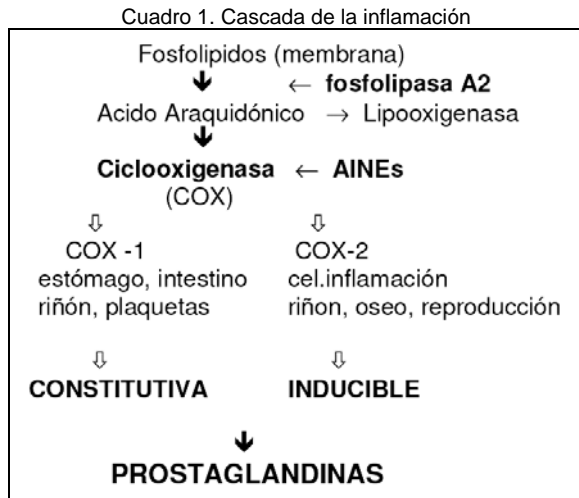
particularmente el infarto miocárdico. Mirando hacia atrás, aproximadamente la mitad de los pacientes que tuvo infartos durante el estudio debería haber estado tomando aspirina a dosis bajas como profilaxis. Sin embargo, el estudio no permitió que los pacientes tomaran aspirina(2).

Han habido muchos reclamos y denuncias sobre el riesgo de infarto miocárdico con el uso de inhibidores selectivos de Cox-2, particularmente rofecoxib. Éstos fueron fundados en análisis retrospectivos, estudios controlados en osteoartritis y artritis reumatoide, estudios epidemiológicos, meta-análisis y estudios inéditos.

Un estudio importante inédito reciente sobre el uso de Rofecoxib para prevenir cáncer de colon (el estudio APPROVe) encontró que el tratamiento con rofecoxib fue asociado con un riesgo de infarto miocárdico y de accidente vascular cerebral que se pusieron en evidencia después un tratamiento de 18 meses. El fabricante ha retirado rofecoxib del mercado debido a este riesgo. Al respecto surgen varias preguntas: ¿El mismo riesgo es aplicable a celecoxib?, ¿los demás inhibidores selectivos de la Cox-2 también

tendrán este riesgo? ¿la selectividad sobre la Cox-2 hizo incrementar el riesgo? ¿Hizo la enfermedad subyacente Influir en las conclusiones? ¿se deben evitar los inhibidores Cox-2 en pacientes con enfermedad vascular conocida o con riesgo de infarto miocárdico?(5)

Mecanismo de acción



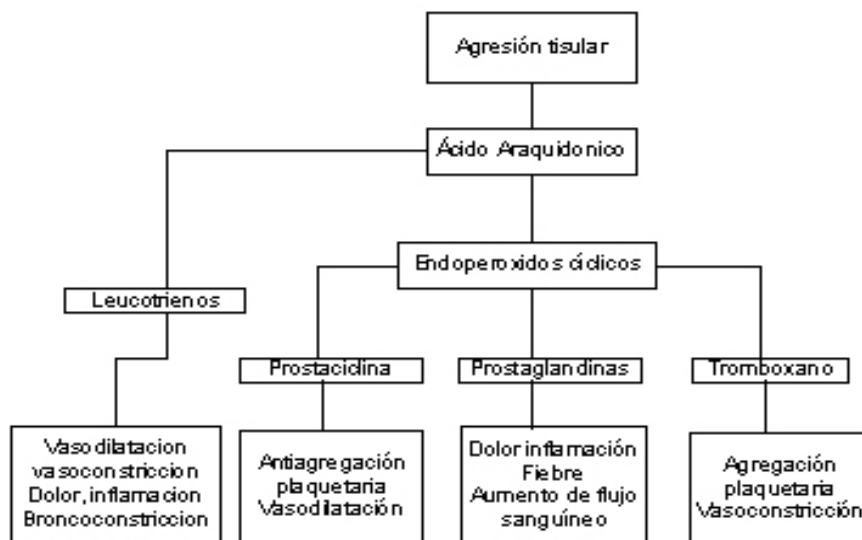
Las acciones analgésicas y antiinflamatorias de los AINEs incluyendo a los inhibidores selectivos de la Cox-2 se deben a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas inflamatorias que son catalizadas por la isoenzima Cox-2. Este isoenzima se activa cuando existe una agresión o

injuria que da como resultado la síntesis de prostaglandinas que producen inflamación y dolor como sucede en la artritis reumatoide.

La aspirina y los AINEs no selectivos inhiben a las isoenzimas Cox-1 y Cox-2 en forma indiscriminada. La isoenzima Cox-1 está involucrada en la síntesis de “prostaglandinas protectoras”. Estas prostaglandinas protegen la mucosa gástrica de lesiones como las ulceraciones y también actúa en las plaquetas a través de la activación del tromboxano A2 que produce la agregación plaquetaria. La inhibición de la isoenzima Cox-1 ha sido implicada en sangrado gástrico por úlceras de la mucosa producido por los AINEs no selectivos. En las plaquetas, la inhibición de COX-1 resulta en la inhibición de la síntesis de tromboxano A2, esto evita muy eficazmente que las plaquetas se agreguen y luego formen coágulos. La aspirina en dosis bajas (80 a 160 mg/día) inhibe a las plaquetas irreversiblemente. Es por eso que se da este medicamento de forma profiláctica para prevenir enfermedades por trombosis cardiovascular.

En dosis terapéuticas, los inhibidores selectivos de la Cox-2 tienen un muy pequeño efecto sobre la enzima Cox-1, así que no inhiben a la agregación plaquetaria.

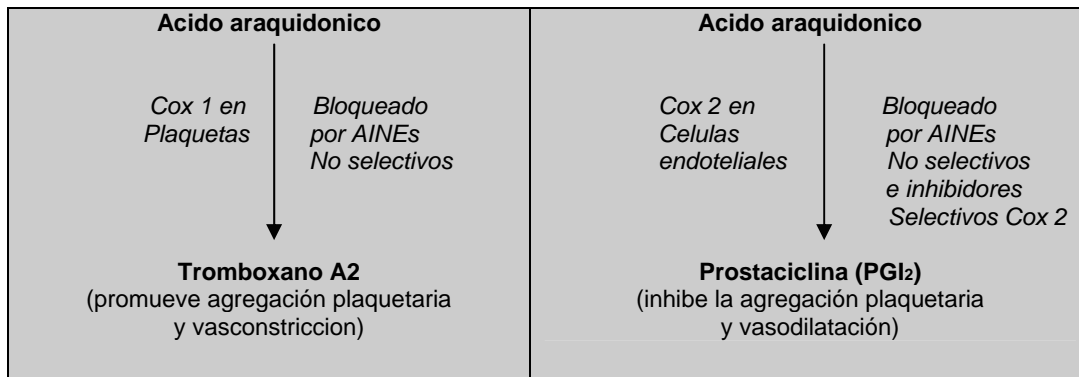
Cuadro 2. Dolor e inflamación



Trombosis

Como los inhibidores selectivos de la Cox-2 no inhiben al tromboxano A₂, el uso de estos medicamentos podría más bien incrementar el riesgo de trombosis. El tromboxano A₂ no

solamente estimula la agregación plaquetaria sino también es un vasoconstrictor potente. Sus efectos puede ser antagonizados por la prostaciclina, una prostaglandina vasodilatadora y la inhibición de la agregación plaquetaria(1).



La prostaciclina es producida en gran parte por la Cox-2, especialmente en tejidos vasculares y probablemente por eso los vasos se ven afectados con el uso de inhibidores selectivos. La inhibición de la Cox-2 sin la inhibición de la Cox-1 puede mantener la síntesis del tromboxano A₂ con su efecto vasoconstrictivo e inhibir la producción de la prostaciclina como vasodilatador y de esa manera inclinar el efecto hacia la vasoconstricción y la trombosis. Lo cierto es que la síntesis de prostaciclina es reducido por los inhibidores selectivos de la Cox-2 dando como resultado una mayor producción de tromboxano A₂ que es un protrombótico.

Ventajas de los inhibidores de la Cox-2

Los inhibidores selectivos de la Cox-2 fueron desarrollados para reducir el riesgo de úlceras gastrointestinales causadas por los AINEs no selectivos. Los inhibidores selectivos de la Cox-2 redujeron el riesgo de hemorragia digestiva alta relacionada con los otros AINEs.

El riesgo total de úlcera gastrointestinal y de hemorragia digestiva alta se reduce en un 50 a 60 % o más comparado con los AINEs clásicos, estos datos son más evidentes para el rofecoxib y lumiracoxib (1,2,3).

En el estudio VIGOR se concluyó que solamente 41 pacientes necesitaron ser tratados con rofecoxib en vez de naproxen para evitar un evento gastrointestinal superior en un período de 1 año (1,2). El riesgo de hemorragia digestiva y úlcera aumenta en pacientes con historia de

úlcera péptica hemorragia digestiva, con el uso de anticoagulantes y pacientes que utilizan glucocorticoides orales. Si éstos pacientes requieren tratamiento con medicamentos antiinflamatorios se deben prescribir inhibidores selectivos de la Cox-2 en vez de los AINEs no selectivos o clásicos (6).

La tendencia a la hemorragia está relacionada con los AINEs y en especial con la aspirina y no así con los inhibidores selectivos de la Cox-2. Estos últimos o el paracetamol deben ser usados en pacientes que toman anticoagulantes o si existe la probabilidad de sangrado post-quirúrgico y estos necesitan de medicamentos analgésicos.

Los inhibidores selectivos de la Cox-2 No tienen mayor eficacia que los AINEs

Los AINEs no selectivos inhiben tanto a la Cox-1 como a la Cox-2, esta situación no es razón para esperar que los inhibidores selectivos de la Cox-2 tenga eficacia mayor porque solamente inhiben la isoenzima responsable de la inflamación. Desafortunadamente, los consumidores y muchos prescriptores tiene la impresión falsa de que estos medicamentos serían más eficaces tanto como más seguros. Esto es uno de los motivos para el uso excesivo del celecoxib y rofecoxib. La eficacia de los inhibidores selectivos es similar al de los AINEs convencionales en el tratamiento del dolor y la inflamación.

Efectos adversos sobre la función renal

Es sabido que los AINEs convencionales pueden afectar la función renal, a veces hasta el punto de

la insuficiencia renal. Este efecto es observado particularmente cuándo son usadas por mucho tiempo y a dosis altas así como en pacientes que tiene ya una función renal disminuida. En esta situación el mantenimiento de perfusión renal y la función depende de la síntesis de prostaglandinas renales. La posibilidad de que los inhibidores selectivos de la Cox-2 no podrían manifestar esta reacción adversa no ha sido demostrada. Los riesgos para el deterioro renal son similares a los AINEs clásicos. Nosotros sabemos ahora que el mantenimiento de la función renal es dependiente de las prostaglandinas generadas por vía el isoenzima Cox-2.

Recomendaciones para la prescripción

El manejo de problemas musculoesqueléticos comunes, osteoartritis, dolores mecánicos de la columna, y artritis inflamatorias como la reumatoide y la gota pueden tener muchas opciones de tratamiento. Estas opciones pueden incluir pérdida de peso, fisioterapia, corrección de la alineación de miembros vía ortesis que son alternativas eficaces, pero desafortunadamente estas opciones son pasadas por alto por algunos prescriptores.

La próxima consideración debe ser si paracetamol o un AINE son una primera alternativa fármaco terapéutica razonable. El paracetamol todavía es recomendado como de primera línea para el manejo de problemas musculoesqueléticos porque es eficaz y relativamente seguro. Los AINEs incluyendo a los inhibidores selectivos de la Cox-2 no son medicamentos que modifiquen la enfermedad, pero pueden ser apropiados si el problema es principalmente inflamatorio.

Un principio básico del tratamiento con estos medicamentos es hacerlo con la dosis más baja y durante un tiempo breve. Los inhibidores Cox-2 tienen el beneficio de un menor riesgo de hemorragia digestiva alta y de úlceras pépticas. Cuando el paciente tiene un riesgo incrementado de padecer úlcera péptica y hemorragia digestiva alta entonces recién es justificable la prescripción de inhibidores selectivos de la Cox-2 que son más costosas. Sin embargo, no hay que descuidar la posibilidad de que ocurran efectos adversos que son comunes tanto para los AINEs como para los inhibidores selectivos de la Cox-2.

Si los AINEs, incluyendo a los inhibidores selectivos de la Cox-2, son recetados en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca o hipertensión arterial, estos deben ser

controlados estrictamente. Esto debe incluir la búsqueda síntomas y signos de falla cardíaca, tomar el peso y la presión sanguínea y la medición de la creatinina plasmática así como electrolitos antes y después de empezar la medicación (control a las 2 - 4 semanas) y a intervalos razonables regulares dependiendo de cada paciente en forma individual.

Medicamentos como los anticoagulantes, prednisona, diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la ECA y otros antihipertensivos son drogas que pueden tener interacciones serias con los AINEs y también inhibidores selectivos de la Cox-2 (6). Es por eso que se debe tener cuidado en la prescripción combinada con estos medicamentos y de hacerlo se debe realizar bajo estricta observación y vigilancia.

Pacientes en peligro de trombosis

Personas con historia de infarto miocárdico, angina, stents de la arteria coronaria o conocidos factores de riesgo como la hipertensión, hiperlipidemia, fumadores, diabetes, la obesidad, son considerados como pacientes en peligro de trombosis arterial.

La misma inflamación incontrolada, como encontramos en la artritis reumatoide activa, puede ser un importante factor de riesgo independiente para acelerar la enfermedad cardiovascular. Si el paciente es también de edad avanzada entonces el riesgo es mayor.

Estos pacientes a menudo reciben antiagregantes plaquetarios como aspirina a dosis baja (80-160mg/día) u otro tipo de antiagregantes. Los estudios indican que la ventaja de seguridad gastrointestinal del celecoxib se pierde cuando se usa concomitantemente aspirina a dosis baja (10). Sin embargo, la dosis baja de aspirina no debe ser suspendida si los Inhibidores selectivos de la Cox-2 u otros AINEs son recetados.

Información en estudio

El más grande riesgo sería el de producir un infarto miocárdico en un paciente con enfermedad coronaria no diagnosticada. Antes de que los Inhibidores selectivos Cox-2 estuvieran disponibles, el paciente podría haber sido recetado con otro AINE. Esto tendría un efecto antiplaquetario, que podría reducir el riesgo de infarto. Si el paciente recibe un Inhibidor selectivo de la Cox-2 se puede producir un estado protrombótico que en teoría puede resultar en un infarto. Este punto teórico es respaldado por los

resultados del estudio de VIGOR y la conclusión del estudio APPROVe debido a un riesgo excesivo de infarto miocárdico y accidente vascular cerebral en pacientes que tomaron rofecoxib por 18 meses.

El estudio de APPROVe fué un estudio randomizado controlado de 3 años para evaluar si el rofecoxib a dosis de 25 miligramos/día pudiera disminuir la recurrencia de pólipos colónicos. Entre los 2600 pacientes inscritos, 45 que tomaban Rofecoxib y 25 con placebo sufrieron serios eventos tromboticos adversos confirmados. Esta diferencia era solamente evidente después de 18 meses. El respectivo riesgo esta sobre 2.0, pero demostrar cual ha sido la magnitud de este riesgo para el infarto miocárdico o el accidente vascular cerebral, actualmente es poco claro debido a la falta de información detallada en la divulgación realizada.

Los estudios in vitro indican que celecoxib es algo menos selectivo de la Cox-2 que el rofecoxib y podría ser más seguro en los pacientes en riesgo de trombosis. No ha habido señales fuertes de riesgo de trombosis con el celecoxib, pero se necesitan estudios más largos controlados con placebo del tamaño y la duración del APPROVe para confirmar esta situación.

Hasta que una cantidad mayor de datos e información este disponible, los inhibidores selectivos de la Cox-2 pueden ser recetados incluso si el paciente es considerado en riesgo de trombosis. Sin embargo, deben ser usados solamente en dosis bajas y por períodos lo mas breve posible. Dosis bajas de aspirina u otro tratamiento antitrombótico deben ser continuados en pacientes en peligro de trombosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Day R. The vascular effects of COX-2 selective inhibitors. *Aust Prescr* 2004; 27: 142-5
2. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, 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, 2 p following 1528.
3. SchnitzerTJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehram E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in The Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal EventTrial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:665-74.
4. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, Ruland S, Verheugt FW, SchnitzerTJ, 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.
5. Baigent C, Patrono C. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors, aspirin, and cardiovascular disease: a reappraisal. *Arthritis Rheum* 2003;48:12-20.
6. The Australian COX-2-Specific Inhibitor (CSI) Prescribing Group. Considerations for the safe prescribing and use of COX-2-specific inhibitors. *Med J Aust* 2002;176:328-31.
7. Kerr SJ, Mant A, Horn FE, McGeechan K, Sayer GP. Lessons from early large-scale adoption of celecoxib and rofecoxib by Australian general practitioners. *Med J Aust* 2003;179:403-7.
8. Day R. Hypertension in patients with arthritis: have we been underestimating its significance? *J Rheumatol* 2003;30:642-5.
9. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Int Med* 2000;160:777-84.
10. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, PincusT, 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. Lisse JR, Perlman M, Johansson G, Shoemaker JR, Schechtman J, Skalky CS, et al. Gastrointestinal tolerability and effectiveness of rofecoxib versus naproxen in the treatment of osteoarthritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;139:539-46.
12. White WB, Faich G, Whelton A, et al. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol* 2002;89:425-30.