

Revista Médica del Hospital General de México

Volumen
Volume 64

Suplemento
supplement 1

Julio-Septiembre
July-September 2001

Artículo:

Reflexiones sobre los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 a dos años de su introducción en México

Derechos reservados, Copyright © 2001:
Sociedad Médica del Hospital General de México, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

- 👉 [Índice de este número](#)
- 👉 [Más revistas](#)
- 👉 [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

- 👉 [Contents of this number](#)
- 👉 [More journals](#)
- 👉 [Search](#)



www.Medigraphic.com



Reflexiones sobre los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 a dos años de su introducción en México

Rubén Burgos Vargas*

Los medicamentos constituyen uno de los pilares del tratamiento de las enfermedades reumáticas. Entre los diversos medicamentos utilizados en este tipo de enfermedades, sobresale el grupo de los antiinflamatorios no esteroides (AINE) por su efecto analgésico, antiinflamatorio y antipirético. A lo largo de muchos años se han buscado medicamentos más eficaces y más seguros. Los resultados indican que el nivel de eficacia analgésica y antiinflamatoria de las diversas sustancias es muy parecido y por otro lado que la seguridad y la tolerancia difieren de compuesto a compuesto.

Así, y a pesar de no existir diferencias significativas entre los diversos compuestos con respecto a eficacia, la existencia de una gran variedad de medicamentos con perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos diferentes, presentaciones farmacéuticas diversas y una amplia gama de costos, influye en la elección del AINE. Empero, uno de los factores de mayor peso en la elección de estos compuestos está constituido por el riesgo de aparición de eventos adversos.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AINE Y FISIOPATOGENIA DE LOS EVENTOS ADVERSOS

El mecanismo de acción de los AINE más importante consiste en la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) y consecuentemente la inhibición de la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias y prostaglandinas constitutivas.

La presencia de eventos adversos gástricos, incluyendo úlcera, hemorragia y perforación está relacionada con la inhibición de la COX de la mucosa y consecuentemente con una reducción acentuada del

flujo sanguíneo, de la producción de moco y de la síntesis de bicarbonato; y en el ámbito renal con una reducción del flujo plasmático, aumento de la concentración de Na y retención hídrica y en algunos pacientes aumento de la tensión arterial. La prolongación del tiempo de sangrado se explica por la inhibición de prostaciclina.

EVENTOS ADVERSOS GÁSTRICOS

Los eventos adversos gástricos, graves y no graves, ocupan el primer lugar en cuanto a frecuencia e impacto. La administración de AINE puede ocasionar eventos adversos graves cuyo impacto alcanza no sólo al individuo sino a la familia y la sociedad. A continuación, se ofrece un comentario resumido del problema:

- La aparición de dispepsia y eventos adversos graves se asocia a varios factores: alimentación, alcoholismo, tabaquismo, comorbilidad y enfermedades y medicación concomitantes.
- La correlación entre síntomas y alteraciones endoscópicas es baja.
- La frecuencia de gastritis, erosiones y hemorragia superficial de la mucosa gástrica, úlceras gástrica y duodenal en sujetos asintomáticos que toman AINE poco correlaciona con el cuadro clínico.
- Cabe comentar que esto parecería no tener relevancia porque con frecuencia pasan desapercibidas, el médico no las identifica, de donde la gran importancia de que todo médico, independientemente de que practique medicina general o cualquier especialidad, debe estar alerta de esa probabilidad.
- Anualmente, dos a cuatro por ciento del total de pacientes que reciben AINE, desarrolla eventos adversos graves, específicamente úlceras gástrica o duodenal.

* Director de Investigación. Hospital General de México.
Profesor Titular. Curso Universitario de Especialización en Reumatología. División de Estudios de Posgrado e Investigación, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

- La utilización de AINE se encuentra implicada en alrededor de 107,000 hospitalizaciones anuales y en la muerte de 16,500 personas al año (cifras de los Estados Unidos). El costo de ese tipo de eventos es enorme.

Las medidas preventivas utilizadas con mayor frecuencia son la administración concomitante de medicamentos antiácidos/antiulcerosos entre los que se encuentran los inhibidores de los receptores H₂ y los inhibidores de la bomba de protones y por otro la administración de prostaglandinas. En ambos casos se incrementa el costo pero no necesariamente la eficiencia del procedimiento.

ALTERNATIVAS PARA EL "CONTROL" DE EVENTOS ADVERSOS

El descubrimiento de dos isoformas de la enzima COX, COX-1 y COX-2, revolucionó el estudio de los AINE. En general, todos los AINE inhiben ambas isoformas. La selectividad de dicha inhibición varía de compuesto a compuesto. La frecuencia de eventos adversos gástricos de cada AINE está relacionada con el grado de inhibición de COX-1. La búsqueda de compuestos que inhibieran específicamente a COX-2 dio como resultado la síntesis de celecoxib y rofecoxib.

Los resultados de los estudios clínicos mostraron que la eficacia de estos compuestos en el tratamiento de la osteoartritis y la artritis reumatoide era similar a la observada con las sustancias en comparación principalmente con diclofenaco, ibuprofeno y naproxeno pero, por otro lado, que la frecuencia de eventos adversos gastrointestinales era menor.

El estudio endoscópico de la mucosa gástrica demostró que la frecuencia de este tipo de eventos adversos en el grupo de enfermos tratados con celecoxib y rofecoxib era similar a la encontrada en los que recibieron placebo. Por el contrario, en los grupos de pacientes con AINE no específicos se encontró una frecuencia significativamente mayor.

Los datos más importantes surgieron de estudios con objetivos y diseños diferentes: CLASS (Celecoxib Long. Term Arthritis Safety Study) y VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research). A pesar de diferencias metodológicas, en ambos estudios se buscó determinar si la administración de celecoxib o rofecoxib se asociaba a una incidencia menor de eventos adversos gastrointestinales graves o úlcera en comparación con AINE convencionales; en el caso de CLASS, los comparativos fueron ibuprofeno y diclofenaco y en VIGOR, la comparación se hizo con na-

proxeno. Los eventos adversos gastrointestinales graves considerados en estos estudios fueron: hemorragia, perforación y obstrucción en el estudio CLASS y perforación, obstrucción, hemorragia y úlcera gastroduodenal sintomática en el segundo estudio citado.

En el estudio CLASS, la incidencia de eventos adversos gastrointestinales graves aislados fue de 0.76% en el grupo de pacientes que recibieron celecoxib y 1.45% en aquellos tratados con ibuprofeno y diclofenaco, los AINE de comparación ($p = 0.09$); la combinación de tales eventos con úlceras sintomáticas ocurrió en 2.08% de los casos del grupo celecoxib y en 3.54% en los grupos comparativos ($p = 0.02$).

LA INFORMACIÓN DEL PACIENTE

La aparición de celecoxib y rofecoxib en el mercado farmacéutico fue precedida de campañas de difusión en la población general y el gremio médico. Si bien este hecho facilitó, al menos en parte, la aceptación de médicos y pacientes del nuevo abordaje sintomático para el tratamiento del dolor y la inflamación en las enfermedades reumáticas, aquellos que en el momento de iniciar esta nueva opción ya tenían evidencias de intolerancia digestiva, hubieron de continuar con las medidas de protección y tratamiento prescritas. Como consecuencia, la apreciación por el paciente y la evaluación del beneficio por parte del médico de la mayor seguridad esperada con el control sintomático resultante de la inhibición selectiva y aun específica de COX-2 apareció inicialmente evidenciada la demostración clínica previa a la disponibilidad del medio terapéutico en la práctica médica tras la aprobación de las autoridades sanitarias.

EL ESTADO ACTUAL

A dos años de la aparición de los primeros productos de esta área de investigación farmacológica y clínica, el beneficio se funda en experiencia y conocimientos más firmes.

El consumo de celecoxib y rofecoxib ha aumentado progresivamente coincidiendo con el nivel de eficacia y seguridad informado por los estudios clínicos que les dieran sustento. Sin embargo, su efectividad terapéutica a las dosis propuestas parece no coincidir y tal discrepancia constituye un fenómeno comúnmente esperado y observado después de la introducción y utilización de medicamentos nuevos en la población general; ya se ha informado, luego de la experiencia inicial, que no pocos casos requieren incrementar las dosis a 600 mg/día de celecoxib y 50

mg/día de rofecoxib. El efecto de estos incrementos en la frecuencia de eventos adversos a mediano y largo plazo está por determinarse, aunque el estudio CLASS citado ya ha demostrado en una muestra de población importante de enfermos con artritis reumatoide y osteoartritis, que el margen posológico de celecoxib es muy amplio en lo que a eficacia y seguridad se refiere.

El argumento de mayor importancia -la seguridad y reducción de la frecuencia y gravedad de eventos adversos gastrointestinales- requiere la implementación de estrategias, especialmente de vigilancia a un plazo mayor para determinar el impacto real del uso de inhibidores de COX-2 en este tipo de problemas. En este momento no parece posible ni acertado afirmar en forma absoluta y por ello se sigue una línea de investigación que ha aportado y lo sigue haciendo, esclarecimiento de esta interrogante. Además, la continuidad en la investigación y desarrollo de este tipo de fármacos, está logrando la orientación hacia aumento de la seguridad y la tolerancia así como eficacia sustancialmente creciente en el tratamiento de la inflamación y el dolor.

El uso de AINE convencionales ha disminuido; sin embargo, la mayoría de ellos siguen siendo una parte importante del tratamiento de las enfermedades reumáticas. Es probable que un beneficio mayor después de la introducción de los inhibidores de COX-2 haya sido un uso más racional de los AINE y también la concienciación de la presencia de eventos adversos riesgosos y trascendentes.

El empleo de los inhibidores de COX-2 en entidades totalmente diferentes a las que cursan con inflamación y dolor, como por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la adenomatosis múltiple familiar y el cáncer de colon

se comentan en esta publicación como una posible línea de investigación que ya se ha iniciado.

LA PRESCRIPCIÓN AL PACIENTE: RETOS A VENCER

Para lograr que el nivel de eficiencia de los inhibidores de COX-2 en la población general alcance un nivel óptimo es indispensable considerar la relación costo/beneficio a corto y mediano plazo; en segundo lugar, la disponibilidad de un mayor número de compuestos y especialmente de formas galénicas; y, finalmente, contar con los argumentos suficientes para convencer al paciente y aun el médico del beneficio que implica la reducción de eventos adversos graves.

HORIZONTE

De los COXIB, celecoxib y rofecoxib son los primeros de una serie de compuestos en desarrollo. Indudablemente, el futuro depara la aparición de nuevas sustancias, lo que seguramente enriquecerá los recursos médicos para el control de los síntomas y signos de la mayoría de las enfermedades reumáticas. Los beneficios a gran escala, especialmente con respecto a seguridad, requieren de un registro y análisis cuidadoso de eventos a largo plazo. El nivel de eficiencia de celecoxib y en general de los actuales COXIB y los que están por llegar después como parte del tratamiento de las enfermedades reumáticas, será conocido después de varios años de uso en la población general. Hasta hoy, su presencia en la terapéutica ha modificado el abordaje del problema para el que han sido diseñados y se les considera como una opción singular.