

INFORMES



Seguridad de los Inhibidores Específicos de la COX-2

2003

PRÓLOGO

Desde su creación en 1994, el Instituto de Estudios Médico Científicos (INESME) se planteó como objetivo contribuir a la formación y divulgación médica, una misión que se ha consolidado con el paso del tiempo y una larga serie de actividades de alto nivel clínico y científico en torno a los aspectos de más actualidad y relevancia para el colectivo sanitario.

La investigación, la práctica clínica y la política sanitaria han sido protagonistas del interés de INESME. Asimismo, el Instituto siempre ha querido incorporar en sus debates, informes y documentos a todos los agentes que, de una u otra forma, participan en el entramado del sistema de salud. La independencia y la credibilidad son una prioridad y por ellas venimos luchando desde nuestra fundación.

En esta ocasión, INESME aborda la seguridad de los inhibidores específicos de la COX-2, una cuestión cuyo origen se remonta a agosto de 2001, fecha en la que la revista JAMA publicaba un editorial sobre este tema. Desde entonces, otras cosas han sucedido y han modificado el escenario de los coxibs en nuestro país.

Prácticamente coincidiendo con esa publicación, el Servicio Andaluz de Salud (SAS) emitía una circular por la que sometía a control a través del requisito de visado la prescripción de los inhibidores específicos de la COX-2, para lo que se argumentaron razones sanitarias y económicas y en ningún caso de seguridad. En julio de 2002, el requisito de visado se ha extendido a todo el territorio nacional, una decisión para la cual se argumenta una inadecuada utilización de los productos y un excesivo consumo respecto a los objetivos de venta presentados al negociar el precio de los fármacos. Muchos y diferentes conceptos que de alguna manera pueden llevar a confusión.

Desde la entrada en vigor del visado, son numerosas las voces que se han pronunciado contra una medida en cuya base parece que sólo hay motivaciones económicas que no tienen que ver con razones científicas. Así, tanto la Sociedad Española de Reumatología (SER) como la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT) se han manifestado en defensa de la libertad de prescripción y en contra de los inconvenientes burocráticos que supone el visado para unos pacientes con movilidad disminuida, inconvenientes que, de hecho, limitarán su acceso a los beneficios de los coxibs. También la Liga Reumatológica Española (LIRE) ha calificado esta medida como discriminatoria y perjudicial para los pacientes.

Para la elaboración de este informe, hemos invitado a todos los que de alguna forma pueden aportar una opinión de primer nivel desde distintas perspectivas, lo que proporciona una visión completa del tema que nos ocupa. Esperamos sinceramente que este informe sea de utilidad para todos, para aquéllos que sean responsables de tomar las decisiones necesarias para la correcta utilización e implantación de los medicamentos y para aquéllos que con su práctica profesional diaria han de conocer todos los fármacos disponibles y sentirse confiados en su relación con el paciente. Seguro que ése es su objetivo cada día.

1. Introducción (Prof. Jesús Honorato Pérez)	4
2. Metodología del metaanálisis (Prof. Jesús Honorato Pérez)	6
3. Seguridad de los medicamentos: Fines y estrategias de la farmacovigilancia (Francisco J. de Abajo, Dolores Montero, Mariano Madurga, Gloria Martín-Serrano, Antonio Cachá y Ramón Palop)	9
4. Mecanismo de acción de los fármacos actualmente empleados en el tratamiento de la artrosis y la artritis reumatoide (Prof. Juan Tamargo)	15
5. Tratamiento de las enfermedades reumáticas con inhibidores específicos de la COX-2 versus AINE (Prof. Juan J. Gómez-Reino)	23
6. Enfermedades reumáticas y riesgo cardiovascular: seguridad cardiovascular de los inhibidores específicos de la COX-2 (Prof. Manuel Luque)	25
7. Seguridad gastrointestinal de los inhibidores específicos de la COX-2. Efectos adversos de carácter gastrointestinal asociados al tratamiento con AINE (Prof. Juan Ignacio Arenas)	28
8. La importancia del diagnóstico precoz y la fijación del tratamiento de los pacientes con enfermedades reumáticas en Atención Primaria (Dr. Antonio Sisó)	34
9. Punto de vista del paciente. Beneficios de los nuevos tratamientos antiinflamatorios: Inhibidores específicos de la COX-2 (D ^a Eulalia Alcaide)	36
10. Relación coste-beneficio en el empleo de los inhibidores específicos de la COX-2 (Prof. Jesús Honorato Pérez)	38

INTRODUCCIÓN

El mes de agosto de 2001, la Revista JAMA publicaba un artículo en torno a la seguridad cardiovascular de los inhibidores específicos de la Ciclooxygenasa-2 (COX-2), también llamados Coxibs, una nueva familia de fármacos antiinflamatorios, recientemente comercializados y empleados en el tratamiento de la artrosis y la artritis reumatoide, dos de las enfermedades reumáticas de mayor pre-

A raíz de la publicación del artículo de JAMA, que ha sido tremendamente criticado por sus limitaciones, han surgido preguntas en la opinión pública que trascienden incluso a los pacientes como primeros destinatarios de estos fármacos y que consultan sus dudas a los médicos. Por eso, hemos querido contar también con la representación de los pacientes que tienen mucho que decir.

culares en la población que los utiliza, y a pesar de que los mismos autores del artículo reconocen en él las limitaciones de su argumentación, provoca un cambio de actitud en muchos médicos que se sienten influidos por el prestigio de la revista que lo publica. Incluso, se produce un cambio importante por parte de algunas autoridades sanitarias: al ser los COX-2 más caros que los AINE de uso tradicional, utilizan este artículo para intentar reducir el uso de estos fármacos. Esta actitud se produce con una cierta ceguera, puesto que la utilización de medicamentos que dan lugar a menos efectos secundarios, aparte de los aspectos humanos que ello implica, suele ser más barata en relación con los tratamientos anteriores. En este sentido, es criticable la postura de algunas autoridades sanitarias de nuestro país, que fijan más su atención en el precio de los medicamentos y en la reducción del gasto farmacéutico que en la disminución de los efectos secundarios y en la reducción de los costes por proceso, que es lo que de verdad supondría una mejoría y un abaratamiento de la asistencia sanitaria en general.

“La utilización de medicamentos que dan lugar a menos efectos secundarios, aparte de los aspectos humanos que ello implica, suele ser más barata en relación con los tratamientos anteriores”

valencia y cuyo tratamiento farmacológico siempre ha estado asociado a la producción de efectos secundarios importantes.

Los Coxibs tienen la gran ventaja de presentar una mayor seguridad en relación con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) anteriores. La aparición del citado artículo en el que, en base a unos datos recogidos con otros objetivos, se cita la posibilidad de que estos fármacos puedan aumentar los accidentes cardiovas-

Entre todos, vamos a tratar de conseguir una aproximación lo más con-

El Instituto de Estudios Médico Científicos (INESME) ha considerado interesante abordar el aspecto de la seguridad de esta familia de fármacos desde todas las perspectivas que puedan condicionar su empleo, todo ello con el fin de trasladar a los facultativos conceptos que puedan facilitar su trabajo en la elección del tratamiento más adecuado para cada paciente.

En este foro de debate, han sido objeto de nuestra atención especialistas en Reumatología, Gastroenterología, Farmacología e Hipertensión, ya que los efectos adversos del tratamiento farmacológico en las enfermedades reumáticas tienen mucho que ver con estas especialidades. Con sus diferentes puntos de vista, podremos tener una visión global de todos los aspectos relacionados con los Coxibs.



creta posible al verdadero significado de lo que suponen los Coxibs en terapéutica. El enfoque realizado desde muy distintos puntos de vista supone un enriquecimiento global que sin duda contribuirá a mejorar el conocimiento sobre este nuevo grupo farmacológico. ■

“Inesme ha considerado conveniente abordar la seguridad de los denominados Coxibs para trasladar a los facultativos conceptos que puedan facilitar su trabajo en la elección del tratamiento más adecuado”



Prof. Jesús Honorato

Presidente de INESME

Director del Servicio de Farmacología Clínica
Clínica Universitaria de Navarra

METODOLOGÍA DEL METAANÁLISIS

La introducción de la técnica de metaanálisis en los últimos años de la década de los 70 ha supuesto un notable avance a la hora de manejar datos procedentes de estudios diferentes y ha contribuido a mejorar el conocimiento de actitudes, técnicas y procedimientos utilizables en la medicina actual.

Sin embargo, el mero enunciado de que un determinado trabajo tiene carácter de metaanálisis no debe inducir a pensar que las conclusiones a las que llega están extraordinariamente apoyadas y son inamovibles.

La realización de metaanálisis no es ninguna trivialidad sino que, al contrario, se trata de la aplicación de una técnica extraordinariamente complicada y que, debido probablemente a su complejidad, está frecuentemente sometida a la influencia de numerosos factores de error.

“El mero enunciado de que un determinado trabajo tiene carácter de metaanálisis no debe inducir a pensar que las conclusiones a las que llega están extraordinariamente apoyadas y son inamovibles”

Por todo ello, es preciso acercarse al conocimiento de un metaanálisis con cierto espíritu crítico que permita saber hasta qué punto pueden aceptarse esas conclusiones a las que llega y cómo se han evitado los principales factores de error a los que puede estar expuesto.

La primera condición que debe tener un buen metaanálisis es la de enunciar un objetivo claro y concreto, ge-

neralmente a través de la generación de una hipótesis principal, que permita establecer pautas de trabajo dirigidas a la consecución del objetivo. Siempre debe resultar sospechosa la consecución de objetivos no previstos a la hora de enunciar el problema y establecer la sistemática de trabajo.

El principal objetivo de un metaanálisis suele ser incrementar el poder estadístico, mejorando la precisión de la estimación del efecto de interés de cada uno de los estudios considerados por separado. También puede ser el permitir obtener conclusiones cuando los resultados de diversos estudios son contradictorios y se necesita tener una opinión objetiva sin quedarse en un término medio. Por ello, el objetivo fundamental suele ser responder a preguntas que nos hacemos cuando el objetivo que ha sido tratado en diversos estudios no lleva a conclusiones claras. Los metaanálisis también pueden ser interesantes en cuanto a la posible respuesta a preguntas que no se hayan

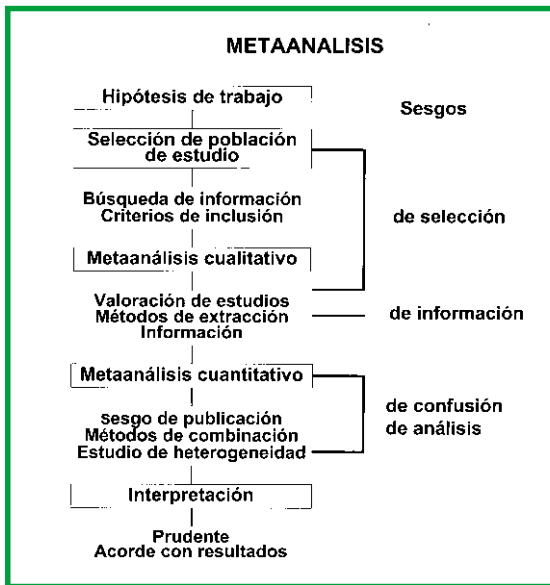
planteado los estudios originales, pero sólo preguntas, no conclusiones, como es el caso del artículo de JAMA que trata sobre los efectos cardiovasculares de los Coxibs, en el que se llega a conclusiones que realmente no estaban planteadas en los estudios originales. Por tanto, puede ser aceptable que el metaanálisis genere preguntas que den lugar a otros estudios, pero no responder a las que no se hayan planteado anteriormente.



Prof. Jesús Honorato
Presidente de INESME

Uno de los pilares en los que se fundamenta el metaanálisis es la frecuente imposibilidad de que un estudio concreto y aislado pueda aportar datos suficientes como para resolver un problema de envergadura. Incluso, no sólo que la población sea insuficiente desde el punto de vista estadístico si no que, a veces, puede darse el hecho de que estudios similares lleguen a resultados discordantes. Se trata, por tanto, de recurrir a los datos suministrados por varios estudios y tratar de conseguir así conclusiones más apoyadas estadísticamente, más representativas y, por ello, más directamente aplicables. Hasta la aparición del metaanálisis, este vacío estaba fundamentalmente ocupado por las revisiones. Sin embargo, las revisiones tienen un fuerte carácter subjetivo y resultan generalmente más descripciones cualitativas que valoraciones cuantitativas matemáticamente objetivadas. No es que se trate de desechar completamente las revisiones, pero sí conviene dejar claro que ante metaanálisis bien hechos, una revisión solamente debe tener un carácter de mera complementariedad.

El análisis de diversos estudios lleva a un primer problema que puede transformarse en un factor de error importante y que consiste en establecer el criterio que se debe seguir para seleccionar los estudios que van a formar parte del metaanálisis. Lo más sencillo es tratar de incluir todos los trabajos disponibles. Esta pauta de actuación es raramente utilizable debido a que muchas veces es impo-



no sólo de que hayan sido publicados sino también por el medio en el que han sido dados a conocer.

Es evidente que, sobre todo en el mundo farmacológico, hay muchos trabajos importantes que por diversos motivos no se publican. Por ello, ya solamente la elección de trabajos publicados puede representar un sesgo significativo, puesto que puede suceder que lo que se publica no es representativo de lo que en realidad se está investigando. Generalmente se publican con mayor frecuen-

jores. Así, en el caso concreto de los ensayos clínicos, observamos el problema de obtener consentimiento informado de los pacientes que ha llevado a realizar muchos ensayos sin grupo control, trabajos que tienen menos poder estadístico y muchas dificultades para publicarse. Si esto sucede así, es evidente que al hablar de realizar un metaanálisis puede estarse perdiendo una información que indudablemente tiene un valor que no se verá reflejado en las conclusiones finales.

También el sesgo de publicación puede estar influido por el tipo de estudio que se haya realizado, y así es sabido que los ensayos clínicos multicéntricos son más fáciles de publicar, probablemente porque su metodología se ha enriquecido por parte de todos los centros participantes y también porque el tamaño muestral suele ser muy potente y tener una mayor validez externa.

publicar, probablemente porque su metodología se ha enriquecido por parte de todos los centros participantes y también porque el tamaño muestral suele ser muy potente y tener una mayor validez externa.

“Puede ser aceptable que el metaanálisis genere preguntas que den lugar a otros estudios, pero no responder a las que no se hayan planteado anteriormente”

sible acceder a todos los trabajos que se han realizado sobre una determinada materia y también a que la metodología utilizada por alguno de ellos hace imposible su adecuación a la sistemática que se va a emplear en un determinado metaanálisis. No hace falta tampoco señalar que algunos trabajos pueden tener una calidad dudosa y por eso pueden ser difícilmente incluibles. Todo ello lleva a la necesidad de establecer unos criterios de inclusión y exclusión suficientemente claros, que deben ser citados explícitamente y que permitan disponer de una relación exhaustiva de todos los trabajos incluidos y citar a los que han sido excluidos, indicando los motivos de esta decisión.

Otro punto importante es dejar bien pautado antes de empezar cuáles van a ser los procedimientos estadísticos que se empleen y conocer cómo se va a valorar la homogeneidad de los estudios combinados, con el fin de tener una medida de efecto global aceptable para todos los estudios seleccionados.

Sesgos de Publicación

Uno de los factores de error más comunes es el conocido como el factor de sesgo de publicación y que lleva a seleccionar los trabajos en función

cia estudios que han llevado a resultados positivos que los que han concluido en repercusiones negativas de un determinado procedimiento.

En este aspecto influye también el factor tiempo, ya que se tiende a publicar con mayor celeridad los resultados tanto positivos como negativos más espectaculares, y sólo en el transcurso del tiempo van apareciendo nuevas publicaciones que van redimensionando los problemas hasta que se llega a conclusiones más medidas y generalmente más reales. Si se realiza un metaanálisis y se recurre solamente a las publicaciones realizadas durante un espacio de tiempo muy concreto o relativamente inicial en el problema de que se trata, puede caerse en un sesgo de publicación que lleve a conclusiones erróneas.

Conviene tener en cuenta que algunos tipos de estudios se publican con mayor facilidad que otros, sin que ello implique necesariamente que sean más representativos o me-

Otro sesgo de publicación puede residir en el idioma en el que se han dado a conocer los trabajos originales: está comprobado cómo, generalmente, hay una desproporción entre los trabajos incluidos que se han publicado en inglés y los que lo han sido en otros idiomas. Esta desproporción no está en relación ni con el número de trabajos ni con su calidad, por lo que el error puede ser importante.

Además de otros sesgos de publicación, como pueden ser los responsables de las editoriales, el prestigio de la institución donde se ha realizado el trabajo, etc., puede también influir la fuente de financiación de un determinado protocolo, ya que se publican más los estudios con fuentes de financiación externas a la institución donde se han realizado, probablemente como un reflejo de la necesidad de justificar la ejecución de un trabajo.

Sesgos de Redacción / Evaluación

Es importante tener en cuenta, asimismo, los sesgos en la redacción/evaluación de los trabajos determinados por la retórica (siempre se elige con más agrado un estudio bien escrito), la citación de lo favorable, los temas que en ese momento estén más de actualidad, etc.

Por supuesto, también existen sesgos de información (no sólo deben reco-

dentemente, hay que recogerlo todo, lo positivo y lo negativo) y los sesgos de confusión, cuando sobre el resultado final pueden influir distintas variables. Es decir, hay que valorar en cada investigación individual cuál es la sistemática que se ha llevado a cabo y la calidad en el estudio. En este sentido, es necesario utilizar ponderaciones por el inverso de la varianza en el metaanálisis de diseños observacionales. No emplearlas puede implicar un sesgo de confusión que se puede presentar como falacia ecológica cuando se usa el análisis de regresión sobre los parámetros resumen de los estudios.

■

“Hay que valorar los metaanálisis con una mentalidad crítica, sabiendo que el proceso está sometido a multitud de factores que pueden modificar los resultados y llevar a conclusiones no realmente exactas”

■

gerse los datos que favorecen las opiniones del investigador que va a realizar el metaanálisis si no que, evi-

Pueden ser muy numerosos también los errores en el análisis de los datos. Por un lado, parece fundamental la

elección de un buen sistema de representación gráfica de los resultados. Si no se utiliza un modelo adecuado, la interpretación de los resultados finales puede ser no sólo equívoca sino incluso contradictoria. Igualmente, es preciso realizar un buen análisis de la heterogeneidad de los estudios que se combinan, ya que todos los estudios no son lógicamente iguales y la falta de homogeneidad en los parámetros estudiados puede llevar a un sesgo en el análisis que conduzca a conclusiones absolutamente falaces.

Habría más factores de sesgo que citar, pero sólo con los que se han enumerado es fácil llegar a la conclusión de que no hay que suponer que un metaanálisis es fantástico por el mero hecho de ser un metaanálisis e incluir sesenta estudios de expertos o centros de prestigio. Siempre hay que valorar los metaanálisis con una mentalidad crítica, sabiendo que el proceso está sometido a multitud de factores que pueden modificar los resultados y llevar a conclusiones no realmente exactas. ■

SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS: FINES Y ESTRATEGIAS DE LA FARMACOVIGILANCIA

La farmacovigilancia es una actividad de salud pública destinada a analizar y gestionar los riesgos de los medicamentos una vez comercializados. El análisis de riesgos engloba tres etapas secuenciales: la identificación, la cuantificación y la evaluación de la aceptabilidad social del riesgo. La gestión de riesgos se encargaría de la adopción de medidas administrativas, la comunicación y, finalmente, su prevención.

ORIGEN DE LA FARMACOVIGILANCIA

Los medicamentos son venenos útiles. De esta manera tan simple como efectiva describe el farmacólogo inglés James W. Black, premio Nobel de Medicina, las dos caras indivisibles que poseen todos los medicamentos, capaces de aliviar o curar enfermedades, pero también de causar daño. Aunque esta dualidad del medicamento se conoce desde muy antiguo, no es hasta bien avanzado el siglo XX que tanto la sociedad como los propios científicos y los gobiernos toman verdadera conciencia de los efectos nocivos de los medicamentos como un problema de salud pública, precisamente cuando la industrialización de los medicamentos permite la difusión de los mismos a amplias capas de la sociedad como un producto más de consumo.

EL RIESGO DE LOS MEDICAMENTOS

Cuando un medicamento se autoriza hoy día para su comercialización se sabe mucho de él. Su actividad farmacológica y su toxicidad potencial se han probado exhaustivamente en diversas especies de animales, con distintas dosis y tras diversos tiempos de exposición. Así mismo, se ha ensayado en un promedio de 2.000-

3.000 seres humanos para demostrar su eficacia a corto y medio plazo (≤ 1 año) en indicaciones médicas concretas y habitualmente a diferentes dosis. Estos ensayos clínicos, que consumen las dos terceras partes del tiempo y de los recursos destinados al desarrollo de un medicamento, permiten identificar y cuantificar una buena parte de sus efectos adversos: aquéllos que ocurren con una frecuencia superior a 1 de cada 500 pacientes expuestos y que se presentan tras períodos de exposición relativamente cortos (normalmente menos de 3 meses).

La seguridad de un medicamento, que es un requisito legal para su autorización, como los son la eficacia y

“Cuando un medicamento se autoriza hoy día para su comercialización se sabe mucho de él”

la calidad, no es un concepto absoluto y estático, sino relativo y dinámico: debe evaluarse en el contexto del beneficio potencial y de las alternativas terapéuticas existentes y cambia o puede cambiar con el tiempo. No es que la toxicidad del medicamento se modifique (que también puede ocurrir a medida que conocemos cómo utilizar mejor el medicamento), lo que se modifica es el conocimiento que tenemos de la toxicidad o de la seguridad del medicamento. Por tanto, cuando se autoriza un medicamento por una Agencia reguladora, se está queriendo decir que en el momento de la autorización los datos disponibles indican que la relación beneficio-riesgo es favorable. Para la inmensa mayoría de los medi-

Francisco J. de Abajo
Dolores Montero
Mariano Madurga
Gloria Martín-Serrano
Antonio Cachá
Ramón Palop
División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia
Agencia Española del Medicamento

camentos que se autorizan la relación beneficio-riesgo se mantendrá favorable a lo largo del tiempo, aunque a veces es necesario modificar sus condiciones de uso autorizadas; pero para una minoría la relación beneficio-riesgo se revelará como desfavorable cuando se tenga un cuadro más completo de su potencial tóxico.

1. Reacciones adversas a medicamentos.

Una reacción adversa es un efecto nocivo y no deseado que ocurre en el hombre a dosis empleadas para el diagnóstico, la profilaxis o la terapéutica; se excluyen por tanto las sobredosificaciones, ya sean accidentales o con intención suicida. Ésta es la definición del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud, sin duda, la más aceptada. Los términos efecto adverso y efecto indeseable se pueden considerar sinónimos del primero. No lo son, en cambio, los términos efecto colateral, efecto secundario o efecto tóxico y no se recomienda su

- ✓ Complacencia o falsa idea de que únicamente se comercializan medicamentos seguros.
- ✓ Miedo de sufrir denuncias por parte de los pacientes.
- ✓ Culpabilidad al pensar que el daño del paciente es debido al medicamento prescrito.
- ✓ Ambición de recoger y publicar series de casos.
- ✓ Ignorancia del procedimiento.
- ✓ Vergüenza a notificar meras sospechas.
- ✓ Pereza, una mezcla de falta de tiempo, falta de interés, falta de tarjetas amarillas.

uso. El término acontecimiento (que no "evento") adverso hace referencia a cualquier suceso que sea nocivo para el paciente y que ocurre una vez iniciada la administración de un

tes hospitalizados, una proporción que oscila según los estudios entre el 10 y el 30% presenta reacciones adversas durante su estancia en el hospital, lo que con frecuencia tiende a

correcto e incorrecto de los medicamentos tienen un coste anual en los Estados Unidos de 3,8 millones de dólares, de los cuales un millón se debería a lesiones evitables. En la población general, Johnson y Bootman han calculado que los problemas relacionados con medicamentos suponen en los Estados Unidos unos 76.600 millones de dólares al año en gastos directos (sin contar, pues, la pérdida de productividad y costes intangibles), lo cual les sitúa entre los problemas médicos que más recursos consumen, como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes o la obesidad.

“Se estima que las reacciones adversas a medicamentos son responsables del 1-3% de las consultas de atención primaria, el 3-4% de las consultas a los servicios de urgencias de los hospitales y el 4-6% de todos los ingresos hospitalarios”

EL ANÁLISIS DE RIESGOS EN FARMACOVIGILANCIA

fármaco, tenga o no relación causal con él; es una práctica habitual recoger acontecimientos adversos en los ensayos clínicos, pero su utilización en estudios no controlados es poco aconsejable.

2. El coste sociosanitario de las reacciones adversas a medicamentos.

Se estima que las reacciones adversas a medicamentos son responsables del 1-3% de las consultas de atención primaria, el 3-4% de las consultas a los servicios de urgencias de los hospitales y el 4-6% de todos los ingresos hospitalarios. Entre los pacien-

prolongarla. Asimismo, entre el 18 y el 29% de las readmisiones hospitalarias precoces son causadas por reacciones adversas. En la población general, los datos son menos precisos y varían mucho de unos estudios a otros, pero podemos asumir una incidencia de reacciones adversas entre los individuos expuestos a medicamentos de entre el 5 y el 20%, en su mayor parte de carácter leve.

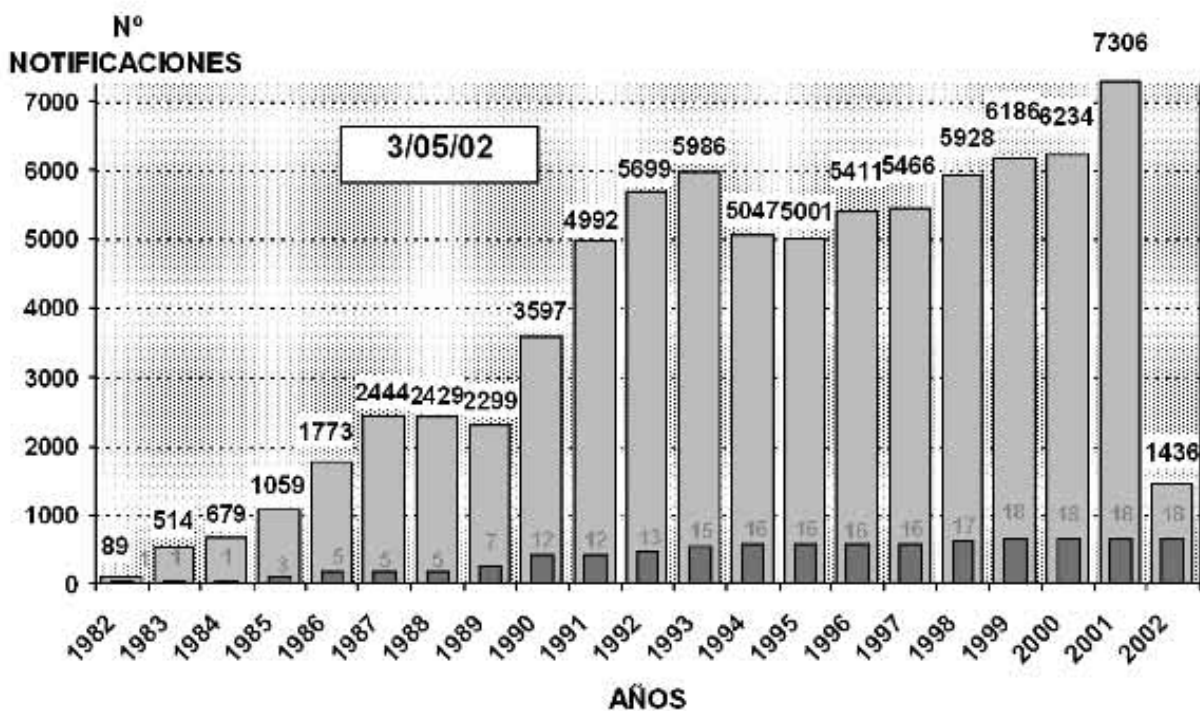
Otra forma de medir el impacto sociosanitario de las reacciones adversas es a través de lo que le cuestan a los servicios de salud en términos económicos. Se ha estimado, por ejemplo, que en un hospital de tercer nivel de 700 camas las lesiones debidas al uso

En epidemiología se denomina riesgo a la probabilidad de un acontecimiento (un daño, por ejemplo) tras la exposición a un determinado agente. Sin embargo, en el lenguaje coloquial, riesgo tiene además otra dimensión: la magnitud del daño (su gravedad y duración), de tal manera que solemos aceptar que el riesgo aumenta no sólo cuando aumenta su probabilidad, sino también cuando aumenta su magnitud. En esta revisión se entenderá riesgo en este sentido amplio, aun reconociendo que el componente científicamente más relevante es su probabilidad.

1. La identificación del riesgo

Por identificación de un riesgo se entiende aquí la detección de un nuevo

Figura 1. Evolución de notificaciones al Sistema Español de Farmacovigilancia, según la fecha de entrada (los datos están actualizados a 3 de mayo de 2002). La barra interior indica el número de Centros de Farmacovigilancia que estaba operativo.



problema de seguridad desconocido antes de la comercialización del medicamento o, al menos, la sospecha razonable de su existencia. Son diversas las fuentes de información que ayudan a identificar nuevos riesgos de los medicamentos una vez comercializados. En general, cualquier estudio puede aportar información relevante, desde pruebas realizadas en animales, como las de cancerogénesis, hasta estudios formales en grandes poblaciones; pero sin duda, el procedimiento más habitual de identificación de nuevos riesgos tras la comercialización es la detección clínica de casos individuales o series de casos en los que se sospecha que la enfermedad pudiera estar asociada al uso de un fármaco. Encauzar de forma estructurada esta fuente de información tan relevante es lo que se proponen los programas

de notificación espontánea, como el de tarjeta amarilla en España.

1.1. Notificación espontánea de casos individuales

La notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas por parte del profesional sanitario ha demostrado ser el método más eficiente para la identificación de riesgos previamente no conocidos de los medicamentos. Por ello, en muchos países se han creado sistemas permanentes de información que pretenden: (a) facilitar al profesional sanitario la notificación de sospechas de reacciones adversas a través de un sencillo formulario, (b) recoger y validar dicha información y (c) registrarla en una base de datos común

que posibilite la generación de "señales", manteniendo siempre la confidencialidad del paciente y del notificador.

Los principales valores de este método son su sencillez y su carácter universal, ya que potencialmente abarca a toda la población, a todas las reacciones adversas y a todos los medicamentos desde el comienzo mismo de la comercialización. La infranotificación, por otra parte, es su talón de Aquiles. Las causas de la infranotificación han sido objeto de diversos estudios y encuestas realizados a los profesionales sanitarios. La tabla 1 muestra los motivos identificados por Inman hace ya algunos años, quien los describe como "los siete pecados capitales del potencial notificador". Es importante que el profesional sanitario conozca que toda la información que envía es de utilidad y que sólo la sospecha de que el medicamento ha podido participar en la aparición de cualquier cuadro clínico es suficiente para notificarla. El centro de farmacovigilancia donde llega dicha notificación se encargará de evaluar el grado de relación causal, sin entrar a valorar ni enjuiciar la actuación médica.

“En este período de más de 15 años de actividad del SEFV, hasta mayo de 2002, se ha recogido un total de 79.564 notificaciones de sospechas de RA”

1.2. El Sistema Español de Farmacovigilancia

El Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) integra las actividades que las Administraciones Sanitarias realizan en España para recoger y elaborar información sobre reacciones adversas a los medicamentos. El SEFV lo componen actualmente 17 centros autonómicos, uno por Comunidad Autónoma, de las que dependen orgánicamente, y por un centro coordinador ubicado en la Agencia Española del Medicamento. Todos los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia (CAFV) integran el Comité Técnico de Farmacovigilancia, foro de discusión científica sobre nuevas señales, aspectos metodológicos, etc. Desde 1990, se puso en marcha una base de datos central, denominada FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas), con acceso telemático desde cada centro. Permite acumular la información que se notifica, una vez evaluada y codificada. Toda la información es accesible en línea desde cada Centro de Farmacovigilancia.

Los laboratorios farmacéuticos cumplen las normativas europeas y españolas sobre farmacovigilancia, que les obliga a notificar en un plazo máximo de 15 días desde la recepción, las sospechas de reacción adversa graves que reciben de los profesionales sanitarios, de la literatura científica y de los estudios que realicen. Durante el año 2001, las notificaciones procedentes de la industria han supuesto el 20% del total de notificaciones recibidas en el SEFV, que fueron algo más de 7.200.

En este período de más de 15 años de actividad del SEFV, hasta mayo de 2002, se ha recogido un total de 79.564 notificaciones de sospechas de RA. Contienen información sobre 143.093 sospechas de reacciones adversas, asociadas con un número total de 97.628 fármacos sospechosos. Un 61% de las RA han sido evaluadas como "leves", un 30% como "moderadas", un 8% se han valorado como "graves" y el 1% restante han sido "mortales".

España, como miembro de la Unión Europea, debe hacer partícipe a los demás Estados Miembros de todos aquellos problemas de seguridad relacionados con medicamentos en los que pueda verse involucrado al menos otro país de la Unión. España forma también parte del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud junto a otros 66 países y, como tal, envía periódicamente todas las notificaciones de reacciones adversas detectadas en nuestro país.

2. La cuantificación del riesgo

Una vez que un presumible nuevo riesgo de un medicamento ha sido identificado, el siguiente paso consiste en intentar cuantificar la fuerza de la asociación entre la reacción adversa y el fármaco (su riesgo relativo) y su probabilidad de aparición (su riesgo absoluto). Si bien la notificación espontánea ofrece a menudo una aproximación razonable al problema de la relación de causalidad entre el fármaco y la reacción adversa, no permite cuantificar la fuerza de la

Tabla 2.- Medidas administrativas de reducción del riesgo

Aceptabilidad del riesgo

- ✓ Riesgo aceptable en las condiciones de uso autorizadas
- ✓ Riesgo aceptable en ciertas condiciones

- ✓ Riesgo inaceptable en cualquier situación

Medidas reguladoras

- ✓ Información sobre la reacción adversa y medidas para prevenirla (si se conocen)
- ✓ Restricción de indicaciones
- ✓ Introducción de contraindicaciones
- ✓ Restricción a ciertos grupos de población
- ✓ Realización de pruebas clínicas o analíticas
- ✓ Restricción del ámbito de la prescripción
 - Diagnóstico hospitalario
 - Uso hospitalario
 - Prescripción por especialista
- ✓ Restricción de ciertas presentaciones
- ✓ Retirada
- ✓ Inmediata
- ✓ Progresiva

asociación. Tampoco permite estimar la incidencia con la que aparece la reacción adversa debido, por un lado, a la infranotificación, que impide conocer el número real de casos (el numerador) y, por otro, a que no proporciona una estimación de la población expuesta (el denominador). Los datos de consumo de medicamentos se utilizan con frecuencia como una aproximación del denominador (expresándolo en meses o años de tratamiento a partir de la dosis diaria media), pero el valor de la "incidencia" así estimada es muy limitado (por ello, y para evitar confusiones, es mejor llamar a esta medida "tasa de notificación").

En muchas ocasiones, este segundo paso del análisis de riesgos sólo podrá hacerse con rigor a través de estudios epidemiológicos analíticos: básicamente estudios de cohorte y estudios de casos y controles. No obstante, la incorporación de estos estudios a la labor ordinaria de la farmacovigilancia ha sido muy infrecuente, debido a que el trabajo de campo que requieren consume muchos recursos (materiales y humanos) y se tarda mucho tiempo (varios años) en dar una res-

3. Evaluación del riesgo

El tercer paso del análisis es juzgar si el riesgo identificado y cuantificado es aceptable para la sociedad y en qué condiciones. Además de los datos sobre el riesgo del medicamento, debe considerarse su beneficio potencial y los riesgos y beneficios de las alternativas terapéuticas cuando existan; en definitiva, procurar establecer si la llamada relación beneficio-riesgo del medicamento sigue siendo favorable. En España, la evaluación de riesgos se realiza a través del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, constituido en su mayoría por expertos designados por las autoridades sanitarias central y autonómicas.

LA GESTIÓN DEL RIESGO EN FARMACOVIGILANCIA

Concluida la fase de análisis, todo queda dispuesto para llevar a cabo las acciones oportunas, lo que globalmente denominamos como gestión del riesgo (risk management). Desde el punto de vista específico de la farmacovigilancia tres son las acciones relevantes: 1) Adoptar medi-

“Los individuos tienen derecho a ser informados verazmente y de forma completa sobre los riesgos que para su salud comportan las nuevas tecnologías”

puesta. Afortunadamente, este panorama ha empezado a cambiar gracias a la utilización creciente de bases de datos sanitarias informatizadas como fuente primaria de información. En España, se está llevando a cabo un proyecto (BIFAP) liderado por la Agencia Española del Medicamento y el Centro Español de Investigación Farmacoepidemiológica que pretende conocer la viabilidad de una base de datos global con datos de médicos de atención primaria con fines de investigación farmacoepidemiológica (los interesados pueden acceder a la página web del proyecto: www.bifap.org)

das administrativas de reducción del riesgo; 2) comunicar a los profesionales sanitarios y a los pacientes la existencia del riesgo, las medidas adoptadas y las recomendaciones al respecto; y 3) establecer estrategias específicas de prevención.

1. Medidas administrativas de reducción del riesgo

La administración sanitaria y las compañías farmacéuticas, como responsables de la autorización y de la comercialización del medicamento

respectivamente, son las encargadas de tomar las medidas necesarias para reducir el riesgo que pueda presentar su uso. Las medidas pueden ser diversas, oscilando entre únicamente informar del nuevo riesgo, hasta la retirada inmediata del medicamento del mercado (tabla 2). Un elemento consustancial a la adopción de una medida reguladora es el seguimiento de su impacto en el uso del medicamento.

2. Comunicación del riesgo

Los individuos tienen derecho a ser informados verazmente y de forma completa sobre los riesgos que para su salud comportan las nuevas tecnologías y sólo excepcionalmente, para evitar un mal mayor, podría justificarse la no comunicación total o parcial de la información. Este planteamiento, que es radicalmente ético, constituye también el modo más eficaz de gestionar las situaciones de riesgo.

Qué grado de información dar, cómo hacerlo y cuándo son las tres cuestiones clave que deben responderse toda vez que se haya de comunicar un riesgo. Quizá cabe distinguir de partida dos situaciones diferentes: a) cuando se trata de un riesgo conocido, o b) cuando es un riesgo emergente. La primera debe formar parte de la rutina de la práctica clínica diaria. La cuestión más ardua de resolver en este contexto es qué grado de información suministrar. El debate ético y jurídico a este respecto es muy amplio y excede las pretensiones de este capítulo. Como norma, se puede decir que la información debería ser lo más completa posible, dentro de lo que el paciente sea capaz de ir asumiendo, partiendo desde luego de unos mínimos que serían los riesgos considerados evitables (vgr. interacciones de los IMAO con otros medicamentos o alimentos) y los graves impredecibles. La información complementaria por escrito, especialmente cuando no exista un prospecto genuino dirigido al paciente, puede ayudar mucho en esta labor.

En relación con la segunda situación, un riesgo emergente, se ha discutido mucho sobre el modo de informar a

los ciudadanos para que tomen decisiones consecuentes sin crear innecesarias situaciones de pánico y alarma social pero, de momento, no existen unas directrices asumidas por todos que sirvan de guía y eviten las imprevisiones, siendo todavía una asignatura pendiente para la mayoría de las agencias reguladoras de medicamentos. El sentido de la responsabilidad y la prudencia son los parámetros maestros que deben orientar a los diferentes agentes. En farmacovigilancia, existe un cierto consenso en considerar que el procedimiento más apropiado, salvo en casos de verdadera urgencia, es el que involucra a los profesionales sanitarios como receptores primarios de la información, lo que les permite actuar como referencia para el ciudadano potencialmente afectado.

3. Estrategias de prevención del riesgo

Una proporción nada desdeñable de reacciones adversas se consideran evitables. Su prevención es el objetivo último de la farmacovigilancia. La prevención debe realizarse de forma rutinaria extremando la vigilancia para evitar la comisión de errores. Los profesionales sanitarios (médicos, farmacéuticos, enfermeros), los usuarios, las compañías y las autoridades sanitarias tienen su parcela de responsabilidad. La comunicación franca entre estos agentes juega un papel clave para evitar o detectar precozmente los errores. Además de esta prevención rutinaria, cabe hablar de una prevención *ad hoc* que se ejerce mediante programas específicos sobre determinados fármacos (ej. el programa de seguimiento de clozapina) o bien sobre determinados grupos de riesgo (ej. mujeres embarazadas).

Con respecto a las reacciones adversas consideradas como no evitables, se debe pretender al menos su detección precoz, lo que no deja de ser una medida de prevención de la magnitud del daño. La información tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes constituye, sin duda, la mejor estrategia. Los farmacólogos clínicos integrados en los equipos asistenciales tanto en atención primaria como en los hospitales pueden jugar un papel crucial en la prevención de riesgos.

Correspondencia:

Dr. Francisco J. de Abajo

División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia

Agencia Española del Medicamento

Ctra. Majadahonda-Pozuelo, Km.2

28220 Majadahonda (Madrid)

Tel: 91/596 77 10

Fax: 91/596 78 91

e-mail: fabajo@agedmed.es

Bibliografía recomendada

Asscher AW, Parr GD, Whitmarsh VB. Towards the safer use of medicines. *BMJ* 1995; 311: 1003-1005.

Bakke OM, Manocchia M, De Abajo FJ, Kaitin K, Lasagna L. Drug safety discontinuations in the United Kingdom, the United States and Spain from 1974 through 1993: a regulatory perspective. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 108-117.

Carvajal A. Farmacoepidemiología. Universidad de Valladolid, Valladolid, 1993.

Davis DM. Textbook of adverse drug reactions 2nd ed, Oxford University Press, Oxford, 1991.

Elguero J, Pérez Gutthann S. Bases de datos en farmacología y terapéutica. Monografías Dr. Antonio Esteve (nº 18). Ediciones Doyma, Barcelona, 1996.

Hartzema AG, Porta MS, Tilson HH. Pharmacoepidemiology.- an introduction. 3rd ed. Harvey Whitney Books, Cincinnati, 1998.

Inman WHW. Monitoring for drug safety, MTD Press Limited, Lancaster, England, 1996.

Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality: a cost-of-illness model. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1949-1956.

Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. Editorial Masson-Salvat, Barcelona, 1993.

Strom BL. Pharmacoepidemiology, 3rd ed, John Wiley and Sons, Chichester, 2000. ■



MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS ACTUALMENTE EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTROSIS Y LA ARTRITIS REUMATOIDE

Bajo la denominación de Antiinflamatorios No Esteroides (AINE) incluimos un grupo de fármacos ampliamente utilizados en nuestro medio, incluso sin prescripción médica, tanto en el tratamiento de dolencias musculoesqueléticas como por sus propiedades analgésicas, antitérmicas y antiinflamatorias. Sin embargo, su utilización se ve limitada por la frecuente aparición de reacciones adversas, algunas de las cuales (digestivas, renales) pueden ser incluso mortales para el paciente.

MECANISMO DE ACCIÓN

Sir John Vane propuso en 1971 que los efectos terapéuticos (acción analgésica, antipirética y antiinflamatoria) y muchas de las reacciones adversas (digestivas, renales, alteraciones de la homeostasis vascular y plaquetaria) de los AINE eran consecuencia de su capacidad para inhibir

la actividad de la ciclooxigenasa (COX). Esta enzima convierte el ácido araquidónico que se encuentra esterificado en los fosfolípidos de las membranas celulares en endoperóxidos cíclicos inestables, los cuales se transforman en prostaglandinas (PGs) y tromboxanos (TXs), que juegan un importante papel en la génesis de los procesos inflamatorios, febriles y dolorosos. Por tanto, las acciones de los AINE son consecuencia de su capacidad para inhibir la síntesis de PGs y TXs.



Prof. Juan Tamargo
Catedrático de Farmacología.
Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

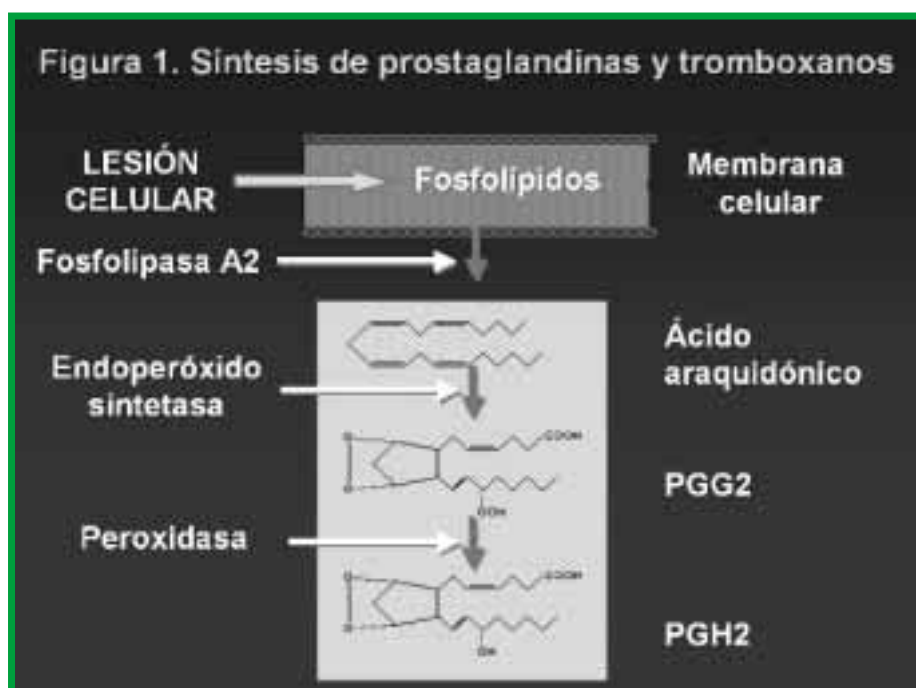
1. Síntesis de prostaglandinas y tromboxanos

La liberación del ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de la membrana es el paso inicial y limi-

“Los AINE son fármacos ampliamente empleados, incluso sin prescripción médica, cuya utilización se ve limitada por la frecuente aparición de reacciones adversas”

tante en la síntesis de PGs y TXs (figura 1). Este proceso se produce en respuesta a estímulos de muy diverso origen (isquémico, nervioso, inmunológico, bacteriano, mecánico, etc.). Esta liberación es un proceso que se produce en uno o dos pasos. Cuando el proceso implica un único paso está catalizado por la fosfolipasa A2, mientras que cuando se realiza en dos pasos implica la actuación sucesiva de las fosfolipasas D y A2 o de la fosfolipasa A2 y posteriormente de la diacilglicerol lipasa.

El ácido araquidónico formado sufre la actuación de la ciclooxigenasa (COX). Esta enzima se encuentra unida al retículo endoplásmico y exhibe dos actividades (figura 1): a) la de endoperóxido sintetasa, que primero oxigena al ácido araquidónico y posteriormente lo cicla para formar el endoperóxido cíclico PGG₂; y b) la de



peroxidasa, que convierte la PGG2 en PGH2. A partir de la PGH2 se sintetizan diversas PGs (PGE2, PGD2 y PGF2a), el tromboxano A2 (TXA2) por acción de la tromboxanosintetasa y la prostaciclina (PGI2) por acción de la prostaciclina-sintetasa (figura 2). La síntesis de TXA2 predomina a nivel de las plaquetas, mientras que la de PGI2 se realiza en las células endoteliales vasculares.

Como muestra la figura 3, PGs y TXs interactúan con sus receptores específicos acoplados a proteínas G que se encuentran en la superficie de

la membrana de las células diana. Las vías de señalización celular de las acciones de las PGD2, E2 y F2a implican tanto la estimulación y la inhibición de la adenilato ciclasa (aumentando o inhibiendo, respectivamente, los niveles celulares de AMPc), como la estimulación de la fosfolipasa C, aumentando los niveles celulares de inositol-1,4,5-trifosfato (IP3), lo que facilita la liberación del Ca almacenado en los depósitos intracelulares y el aumento de la concentración de Ca intracelular ([Ca²⁺]_i) y de los niveles celulares de diacilglicerol.

2. Características de la ciclooxigenasa

Se ha demostrado la existencia de, al menos, dos isoformas de ciclooxigenasa, la COX-1 y la COX-2, que presentan una homología del 60%, que son codificadas por dos genes distintos y cuyos aspectos diferenciales están recogidos en la tabla 1.

La COX-1 es una enzima constitutiva encargada de la síntesis basal de PGs y TXs, por lo que se expresa en la mayoría de los tejidos del organismo, si bien el endotelio vascular y las plaquetas presentan los niveles de COX-1 más elevados. Las PGs y TXs sintetizados a través de la COX-1 regulan la integridad de la mucosa gástrica, la agregación plaquetaria, la homeostasis vascular y el balance renal de sodio y agua. La expresión de la COX-1 aumenta 2-4 veces por estímulos hormonales y factores de crecimiento.

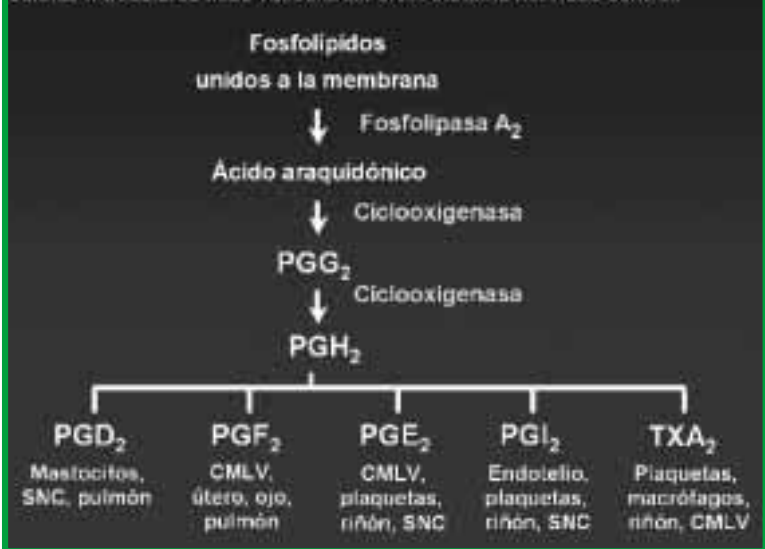
Por el contrario, la COX-2 es una isoforma indetectable en reposo en la mayoría de los tejidos. Ahora bien, en presencia de diversas citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral-TNFα, interferón γ, interleuquinas-IL 1 y 6), factores de creci-

“Dadas las características de la COX-1 y la COX-2 sería de esperar que los AINE que produzcan una inhibición selectiva de la COX-2 produjeran una actividad antiinflamatoria similar a la de los AINE convencionales, pero con un menor riesgo de producir algunas de las reacciones adversas”

Tabla 1.- Diferencias entre las isoformas COX-1 y COX-2

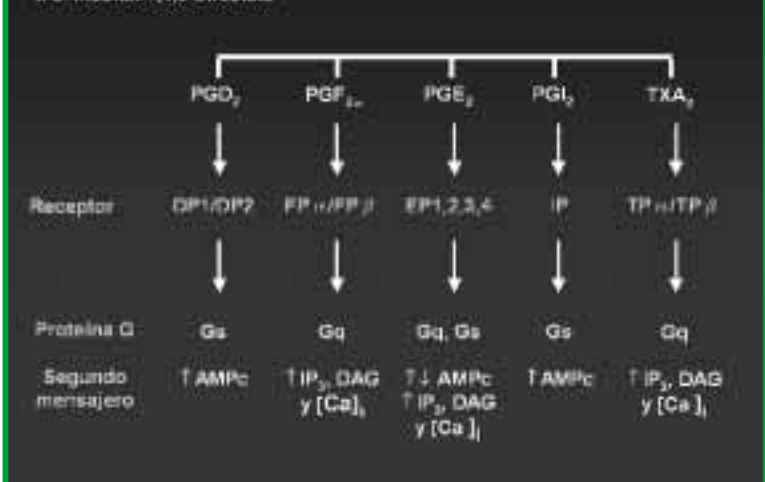
	COX-1	COX-2
Cromosoma	9	1
Papel	Homeostasis	Inflamación
Expresión tisular	General	Macrófagos, fibroblastos
	Aparato digestivo	Condrocitos, SNC, riñón
	Plaquetas, riñón	Aparato reproductor
		Células cancerosas
Regulación	Constitutiva	Inducible
Aumenta su expresión	2-4 veces	20-80 veces
		Citocinas, factores tumorales
Glucocorticoides	Sin efecto	Inhibición
Papel de las PGs y TXs sintetizados	Homeostasis	Inflamación crecimiento celular

Figura 2. Síntesis de prostaglandinas (PG) y tromboxanos (TX). CMLV: células musculares lisas vasculares, SNC: sistema nervioso central.



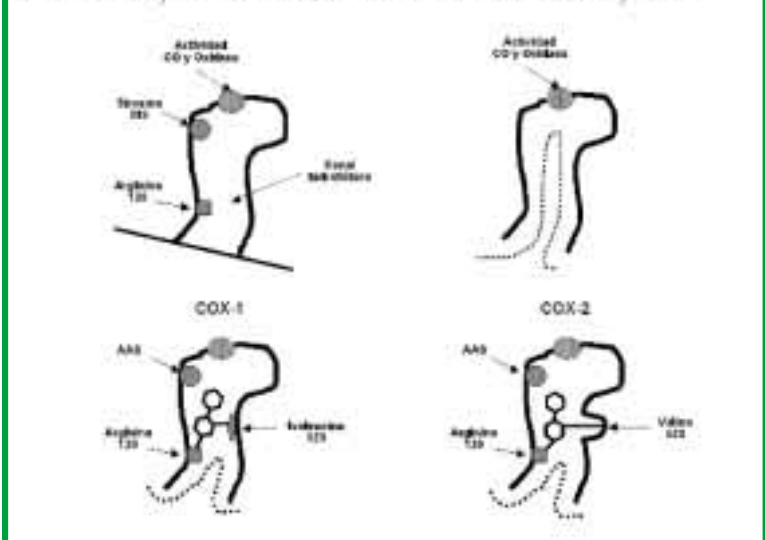
“Los Inhibidores selectivos de la COX-2 son fármacos que al rango de concentraciones plasmáticas terapéuticas alcanzadas en la clínica inhiben la COX-2, pero carecen de actividad inhibidora sobre la COX-1. En este grupo se incluyen celecoxib (0.002), rofecoxib (0.001), etoricoxib y valdecoxib”

Figura 3. Receptores, proteínas G y segundos mensajeros implicados en las acciones de prostaglandinas (PG) y tromboxanos (TX). DAG: diacilglicerol, IP3: inositol-1,4,5-trifosfato



miento y promotores tumorales, la expresión de la COX-2 puede aumentar hasta 20-80 veces en diversos tipos de células (p. ej., en macrófagos, monocitos, fibroblastos, condrocitos, osteoblastos y células endoteliales y sinoviales), bloqueándose ésta con glucocorticoides. De hecho, el gen que codifica la COX-2 presenta puntos de unión específicos para los glucocorticoides y diversas citocinas (p.ej. interleuquina-6). La COX-2 también se expresa en el sistema nervioso central en respuesta a estímulos periféricos, jugando un papel esencial en las respuestas centrales de dolor y fiebre.

Figura 4. Pasa el efecto: síntesis de la ciclooxigenasa (COX) y entrada del ácido araquidónico (trascristalizado hasta el punto catalítico del enzima). Pasa el efecto: inhibición de la COX-1 y COX-2.



Estas características sugieren que la COX-1 estaría implicada en la síntesis de PGs y TXs que regulan la homeostasis gastrointestinal, vascular, renal y plaquetaria, mientras que las sintetizadas a través de la COX-2 estarían implicadas en la génesis de los procesos inflamatorios. Por tanto, sería de esperar que los AINE que produzcan una inhibición selectiva de la COX-2 presenten una actividad antiinflamatoria similar a la de los AINE convencionales, pero presentarían un menor riesgo de producir algunas de las reacciones adversas (p. ej., gastrointestinales, renales o hemorrágicas) que éstos producen. Es decir, que presentarían igual

“Las lesiones ulcerosas provocadas por los AINE en casi un 40% de los pacientes que los consumen durante 3 meses pueden acompañarse de complicaciones graves”

eficacia, pero serían más seguros que los AINE tradicionales.

Sin embargo, las cosas no son tan sencillas. Así, se ha demostrado que la COX-2 se expresa constitutivamente a nivel del aparato reproductor, sistema nervioso central (neuronas excitatorias del córtex cerebral), gástrico, renal y pulmonar, así como en los osteoclastos y en las células tumorales de la mucosa colorrectal. Más aún, las PGs que sintetiza participan en los procesos de reparación tisular (p.ej. cicatrización de úlceras) y en los procesos de ovulación, fertilización e implantación del embrión.

3. Inhibición de la COX producida por los AINE

La figura 4 muestra la estructura tridimensional de ambas COX obtenida por cristalografía, que consiste en un canal hidrófobo largo y estrecho que presenta una curva en su extremo distal, en la que se encuentran los dominios catalíticos responsables de la actividad ciclooxigenásica. El canal está unido a la membrana celular, por lo que el ácido araquidónico penetra en su interior y se convierte en PGs y TXs. Los residuos de aminoácidos que tapizan el canal son casi idénticos en la COX-1 y la COX-2. La principal diferencia radica en el aminoácido 523, que es una isoleuquina en la COX-1 y una valina (presenta un grupo metilo menos) en la COX-2; ello facilita la aparición en la posición 523 de la COX-2 de un hueco o bolsillo en la pared del canal, que ha sido la base para el desarrollo de fármacos inhibidores selectivos de la COX-2. De hecho, la presencia de la isoleuquina-523 de la COX-1 bloquea el acceso de los inhibidores selectivos de la COX-2 y la inhibición de esta isoforma.

En general, los AINE clásicos se unen mediante puentes de hidrógeno a un residuo de arginina en la posición 120 del canal e inhiben de forma re-

versible tanto la COX-1 como la COX-2. Sin embargo, la aspirina produce una inhibición irreversible de ambas ciclooxigenasas, ya que produce la acetilación covalente del residuo de serina situado en posición 530 en la COX-1 y en la 516 en la COX-2; ello impide el acceso del ácido araquidónico a través del canal hacia el dominio catalítico de la enzima. La presencia de un hueco o bolsillo lateral en la pared del canal de la COX-2 ha llevado al desarrollo de fármacos que presentan grupos funcionales (tipo sulfonilo, sulfona o sulfamida) capaces de acceder a dicho hueco y que al mismo tiempo resultan demasiado voluminosos para bloquear el canal de la COX-1 (figura 5). Finalmente, también existen diferencias en la cinética de la inhibición de ambas isoformas. Mientras que la inhibición de la COX-1 es instantánea, competitiva y reversible, como cabe esperar en un proceso mediado por puentes de hidrógeno, la inhibición de la COX-2 se produce al cabo de 15-30 minutos y es esencialmente irreversible.

4. Clasificación de los AINE

Atendiendo a su selectividad para inhibir las isoformas de la COX (cociente COX-1/COX-2), se ha clasificado a los AINE en 4 grupos:

a) Inhibidores COX-1 específicos. Son fármacos que inhiben la actividad de la COX-1, pero carecen de actividad detectable sobre la COX-2. En este grupo se incluyen piroxicam (COX-1/COX-2=200), tolmetín (175), ácido acetilsalicílico a dosis bajas (166), sulindaco (100) e indometacina (60).

b) Poco selectivos. Son fármacos que presentan una discreta selectividad para inhibir la COX-1. Dentro de este grupo se incluyen algunos AINE convencionales, como ibuprofeno (15), paracetamol (7.5) y ketorolaco (7.5).

c) Equipotentes para inhibir ambas isoenzimas: nabumetona (1.4), diclofenaco (0.6) y naproxeno (0.6)

d) Inhibidores selectivos de la COX-2. Son fármacos que al rango de concentraciones plasmáticas terapéu-

Figura 5. Estructura química de los inhibidores de la COX-2



ticas alcanzadas en la clínica inhiben la COX-2, pero carecen de actividad inhibitoria sobre la COX-1. En este grupo se incluyen celecoxib (0.002), rofecoxib (0.001), etoricoxib y valdecoxib.

5. Acciones farmacológicas de los AINE

Como ya hemos mencionado, son consecuencia de su capacidad para inhibir la síntesis de PGs y TXs, por lo que sus acciones dependerán del papel fisiopatológico que ambos mediadores juegan en un tejido determinado (figura 6).

Acción antiinflamatoria. La inflamación es una de las respuestas fisiopatológicas con las que el organismo se defiende frente a agresiones producidas por una gran variedad de estímulos (infecciones, lesiones de diversa índole, procesos isquémicos o inmunológicos).

Las PGs E2, D2 e I2 liberadas por monocitos y macrófagos en el foco inflamatorio producen una potente respuesta vasodilatadora arteriolar acompañada de un incremento de la permeabilidad capilar y la subsiguiente infiltración de leucocitos y células fagocíticas. Además, potencian la acción de otros mediadores proinflamatorios, como bradicinina y serotonina, que también aumentan la permeabilidad vascular y estimulan las fibras nerviosas C en los nervios sensitivos aferentes que conducen la sensación dolorosa. En el tejido sinovial, la PGE2 sintetizada a nivel local facilita la resorción ósea, hecho de gran interés en pacientes con artritis reumatoide o de metástasis óseas.

Por otro lado, las PGs son capaces de inhibir la proliferación y la función de los linfocitos, moderando así la respuesta inflamatoria e inmunológica en pacientes con artritis reumatoide. Así, la PGE2 puede inhibir la activación de las células T helper y de los linfocitos B, reduciendo su capacidad de producir linfocinas proinflamatorias (interleuquina-1, factor de necrosis tumoral-TNF α) y anticuerpos; también reducen la liberación de histamina y de radicales superóxido por los polimorfonucleares.

La acción antiinflamatoria de los AINE es consecuencia del bloqueo de la síntesis de PG y TXs, reduciendo sus acciones sensibilizadoras de las terminaciones sensitivas, vasodilatadoras y quimiotácticas. Además, inhiben la activación y función de los neutrófilos, tales como la expresión de moléculas de adhesión (selectina E, ICAM-1 y VCAM-1), la liberación de citocinas y factores quimiotóxicos y la generación de radicales libres; todas estas acciones parecen no estar relacionadas con la inhibición de la síntesis de PGs.

Acción analgésica. Las PGs E2 y F2a producen dolor y las PGs del grupo E y la PGI2 producen hiperalgesia, ya que sensibilizan los receptores dolorosos a estímulos mecánicos o químicos al disminuir el umbral de los nociceptores de las fibras nerviosas tipo C. Así pues, la liberación de estas PGs a nivel del foco inflamatorio es un mecanismo que amplifica la sensación dolorosa.

Los AINE son útiles en dolores articulares, musculares, dentarios o de origen infeccioso (periodontitis, otitis,

sinusitis), así como en cefaleas de diversa etiología. Esta acción analgésica tiene lugar a nivel periférico y está relacionada con la inhibición de la síntesis de las PGs producida en respuesta a una lesión tisular, así como a sus acciones antinociceptivas, tanto a nivel de las neuronas periféricas como centrales, y a su capacidad para inhibir su acción sensibilizadora sobre las terminaciones nerviosas nociceptivas y su capacidad para aumentar la acción estimulante del dolor producida por otros mediadores (histamina, bradicinina, etc.).

Acción antitérmica. La fiebre es una respuesta que se desencadena en respuesta a pirógenos endógenos (interleuquinas-1b y 6, TNF α e interferones b y g) o tóxicos (endotoxinas o lipopolisacáridos liberados de bacterias gram negativas), que estimulan la producción de PGE2 en ciertas áreas del sistema nervioso central (área preóptica/hipotálamo anterior), donde se expresa la COX-1. A este nivel, la PGE2, aumenta la producción de calor y disminuye los mecanismos disipadores del mismo. Los AINE no bloquean la producción de los pirógenos por parte de los macrófagos ni su penetración en el sistema nervioso central, pero contrarrestan la fiebre producida por pirógenos o ácido araquidónico, al inhibir la síntesis de PGs, tanto a nivel periférico como central.

Efectos gastrointestinales. Las PGE y PGI2 sintetizadas por la mucosa gástrica juegan un importante papel en el mantenimiento de la integridad de la mucosa digestiva, aumentando su síntesis en respuesta a diversos agentes ulcerógenos. Ambas PGs producen vasodilatación, aumentan el flujo sanguíneo en la mucosa gástrica, la producción de moco y la secreción de bicarbonato, ejercen efectos protectores frente a diversos agentes ulcerógenos e inhiben la producción de ácido clorhídrico por las células parietales y de gastrina por las células antrales del estómago.

Los AINE inhiben la síntesis de las PGs E2 e I2, lo que se traduce en la aparición de pirosis, dispepsia, gastritis, dolor gástrico y de lesiones erosivas y ulcerosas objetivables por en-

“Se ha descrito un aumento en la expresión de la COX-2 en las placas mieloides de pacientes con enfermedad de Alzheimer, por lo que en la actualidad se analiza el efecto de los inhibidores selectivos de la COX-2 sobre el deterioro cognitivo de estos pacientes”

oscopia, en casi un 40 % de los pacientes que consumen AINE durante 3 meses. Estas lesiones ulcerosas pueden acompañarse de complicaciones graves (hemorragias, perforaciones), que se traducen en un aumento el número de ingresos hospitalarios e incluso conllevan la muerte del paciente.

Los AINE son ácidos débiles que a pH ácido gástrico (pH=1-2) son liposolubles y atraviesan las membranas de las células de la mucosa gastroduodenal. Una vez en el citoplasma (pH=7.4) se ionizan, se hacen más hidrosolubles y quedan parcialmente atrapados dentro de la célula. Este acúmulo de fármaco en el interior de la célula de la mucosa gastroduodenal produce una lesión directa de la misma por diversos mecanismos, tales como el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa mitocondrial, la reducción de la síntesis de ATP, la retrodifusión de hidrogeniones desde la luz gástrica y la inhibición de la síntesis de PGs y, por lo tanto, de su efecto protector sobre la mucosa. En estas condiciones, la acción antiagregante plaquetaria de los AINE aumentaría el riesgo de que se produzcan hemorragias, especialmente si existe lesión previa de la mucosa digestiva.

La incubación de la mucosa gástrica humana con inhibidores selectivos de la COX-2 no inhibe la COX-1 ni la producción de TXA2 y ensayos clínicos controlados, en los que se comparaba su seguridad y eficacia frente a los AINE convencionales (diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, nabumetona), han confirmado que presentan una mejor tolerancia gastrointestinal que éstos. Esta mejor tolerancia se traduce en una reducción significativa en la incidencia de dispepsia, ulceraciones, perforaciones de la mucosa gástrica y hemorragias digestivas.

Se ha descrito que la expresión de la COX-2 aumenta en macrófagos, neutrófilos y células endoteliales durante la fase cicatricial de la úlcera gástrica, así como en presencia de lesiones producidas por el *Helicobacter pylori*, desconociéndose hasta la fecha el posible significado que la inhibición de la COX-2 podría tener en estas circunstancias. No obstante,



parece evidente que la COX-1 es la principal fuente de PGs y TXs en la mucosa gástrica en pacientes con infecciones por *H. pylori*.

Efectos cardiovasculares. Las prostaglandinas E2 y I2 poseen propiedades vasodilatadoras, disminuyendo la presión arterial; además, antagonizan las acciones de diversos agonistas vasoconstrictores (catecolaminas, angiotensina II) y disminuyen la producción de endotelina-1 por las células endoteliales. Sin embargo, apenas si afectan la función cardíaca. La PGD2 produce vasodilatación renal y coronaria y vasoconstricción pulmonar. La PGF2a también produce vasoconstricción de las arterias y venas pulmonares, así como de las venas superficiales.

A nivel cardíaco las PGs de la serie E, aunque carecen de acciones cardíacas directas, pueden producir un discreto aumento de la contractilidad, de la frecuencia y del volumen minuto cardíacos; estos efectos cardíacos son secundarios a su acción vasodilatadora.

Efectos pulmonares. El pulmón expresa en condiciones fisiológicas tanto la COX-1 (túbulos colectores, intersticio) como la COX-2 (mácula densa, porción gruesa cortical del asa ascendente de Henle, intersti-

cio). El TXA2 y la PGF2a son broncoconstrictores y aumentan las secreciones bronquiales, mientras que la PGE2 produce efectos opuestos. La PGI2 no modifica el tono bronquial, pero inhibe la broncoconstrictora producida por otras sustancias. La PGD2, que presenta una acción broncoconstrictora más potente que la de la PGF2a, se libera desde los mastocitos pulmonares del paciente asmático.

Efectos renales. El riñón humano produce diversas PGs. Las PGE2, PGI2 y PGD2 son vasodilatadoras y aumentan el flujo sanguíneo renal, el filtrado glomerular, la diuresis y la natriuresis; además, la PGI2 (y la PGE2) estimulan la producción de renina por las células yuxtaglomerulares, lo que incrementa la secreción de aldosterona, la reabsorción de Na y la eliminación renal de K. El TXA2 y la PGF2a son preferentemente vasoconstrictores, disminuyendo el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular. La síntesis renal de PGs y TXs se estimula por angiotensina II y vasopresina, isquemia renal, obstrucción ureteral e insuficiencia cardíaca y por los diuréticos del asa (furosemida). Así pues, las PGs regulan las resistencias vasculares renales y ayudan a mantener el flujo sanguíneo renal y el filtrado glomerular.



En situaciones patológicas, en las que disminuye la perfusión renal, aumenta la síntesis renal de PGs, que juega un papel esencial en la regulación del flujo sanguíneo renal y de la velocidad de filtración glomerular. Esto ocurre en presencia de hipotensión arterial, hipovolemia por depleción sódica, o cuando aumenta la actividad del sistema renina-angiotensina o del sistema nervioso simpático (p.ej. insuficiencia cardíaca congestiva). En estos pacientes, los AINE pueden deteriorar la función renal.

Los AINE, tanto si bloquean la COX-1 como la COX-2, disminuyen el filtrado glomerular y promueven la retención hidrosalina, sobre todo en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, hipovolemia (secundaria a la administración de diuréticos), hiponatremia o insuficiencia renal o hepática.

Acción antiagregante plaquetaria. El TXA2 sintetizado por las plaquetas actúa sobre receptores específicos TXA2/PGH2, produciendo una potente respuesta vasoconstrictora arteriovenosa, broncoconstrictora y agregante plaquetaria. Por tanto, juega un importante papel en la génesis del tapón hemostático, en la aparición de fenómenos vasoespásticos (angina de reposo, vasculopatías arteriales periféricas) y en la génesis de la hipertensión arterial pulmonar. La activación plaquetaria aumenta también la producción de PGH2, que presenta acciones proagregantes plaquetarias y de PGs D2 y E1 que inhiben la agregación plaquetaria. La PGI2, sintetizada por las células endoteliales, es uno de los más potentes inhibidores de la agregación plaquetaria y, además, potencia la actividad de otros antiagregantes (p.ej. el óxido nítrico o NO). Así pues, PGs y TXs regulan la agregación plaquetaria.

Las acciones de los AINE sobre la agregación plaquetaria son muy diferentes. Así, el ácido acetilsalicílico inhibe de forma irreversible la COX-1, disminuyendo la síntesis de TXA2 plaquetario y de PGI2 a nivel de las células endoteliales. Éstas pueden sintetizar la COX-1, pero las plaquetas carecen de núcleo, por lo que una vez acetilada la COX-1, la síntesis

de TXA2 queda inhibida durante toda la vida de la plaqueta (8-11 días). Por otro lado, se necesitan dosis más altas de ácido acetilsalicílico para inhibir la COX-1 endotelial que la plaquetaria; ello se debe a que las plaquetas están expuestas al fármaco en la circulación portal, mientras que en la circulación periférica están protegidas por el metabolismo del ácido acetilsalicílico a salicilato por las esterazas plasmáticas.

En ensayos clínicos, los inhibidores selectivos de la COX-2, celecoxib y rofecoxib, no modifican el tiempo de hemorragia, los niveles de TXB2 (metabolito activo del TXA2) o la agregación plaquetaria. Por el contrario, los AINE con los que se comparaba su eficacia y seguridad (naproxeno o ácido acetilsalicílico) sí que la inhiben.

Otras acciones. La PGD2 produce relajación uterina y de la musculatura lisa gastrointestinal; por el contrario, la PGF2a produce contracción uterina. Ambas prostaglandinas modulan la liberación de gonadotropinas y prolactina.

Efectos sobre el sistema nervioso central. Las PGs juegan un importante papel en la génesis de la fiebre producida por pirógenos bacterianos o endógenos. Las citocinas aumentan la síntesis de prostaglandinas en el sistema ventrículo cerebral y en el área preóptica del hipotálamo anterior. En el sistema nervioso periférico, las PGs E2, E1 e I2 producen dolor en el punto de aplicación y sensibilizan las terminaciones nociceptivas e incrementan la intensidad y duración de la sensación dolorosa (hiperalgesia) producida por estímulos (calor, presión o distensión) o por otros mediadores (ciclinas, histamina).

Se ha descrito un aumento en la expresión de la COX-2 en las placas mieloides de pacientes con enfermedad de Alzheimer, por lo que en la actualidad se analiza el efecto de los inhibidores selectivos de la COX-2 sobre el deterioro cognitivo de estos pacientes.

Otras acciones. Las PGs también regulan el metabolismo óseo, habiéndose demostrado que la producción de PGE2 secundaria a la activación de la COX-2 podría estar implicada en la activación de los osteoclastos. En la actualidad se analiza la posible utilidad de los inhibidores selectivos de la COX-2 en pacientes con osteoporosis.

También se ha demostrado que en células tumorales colorrectales aumenta la expresión de la COX-2 (la actividad COX-1 no se modifica) y que ello se asocia a un mayor crecimiento del tumor. Por tanto, se está analizando la utilidad de los inhibidores selectivos de la COX-2 en pacientes con cáncer colorrectal.

Finalmente, se ha demostrado que la COX-2 participa en la síntesis de PGs endometriales y en los cuadros de dismenorrea, así como en la ruptura del folículo ovárico y en la implantación del embrión a nivel uterino. El efecto de los inhibidores selectivos de la COX-2 sobre todos estos procesos es aún desconocido.

BIBLIOGRAFÍA

Abramson SR, Weissmann G. The mechanism of action of non-steroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1-9.

Baró C, Izco N, Sorio F, et al. Inhibidores selectivos de la COX-2: ¿sólo ventajas?. *Atención Farmacéutica* 2000; 2: 445-451.

Bjorkman DJ. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal injury. *Am J Med* 1996; 101(supl 1A): 25S-32S.

Cashman JN. The mechanism of action of NSAIDs in analgesia. *Drugs* 1996; 52 (supl. 5): 13-23.

Davies P, Bailey PJ, Goldenberg MM. The role of arachidonic acid oxygenation products in pain and inflammation. *Annu Rev Immunol* 1984; 2: 335-357.

- Fu J, Masferrer J, Seibert K, et al. The induction and suppression of prostaglandin H₂ synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem* 1990; 265: 16737-16340.
- Gierse J, McDonald J, Hauser S, et al. A single amino acid difference between cyclooxygenase-1 (COX-1) and -2 (COX-2) reverses selectivity of COX-2 specific inhibitors *J Biol Chem* 1996; 271: 15810-15814.
- Halushka PV, Mais DE, Mayeux PR, et al. Thromboxane, prostaglandin and leukotriene receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1989; 29: 213-219.
- Hawkey C. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999; 353: 307-314.
- Jackson L, Wu K, Mahida Y, et al. Cox-1 expression in human gastric mucosa infected with *Helicobacter pylori*: constitutive or induced?. *Gastroenterology* 1998; 114: A 160.
- Lipsky P, Abramson S, Crofford L, et al. The classification of cyclooxygenase inhibitors. *J Rheumatol* 1998; 25: 2298-2303.
- Mahmud T, Scott DL, Bjarnason I. A unifying hypothesis for the mechanism of NSAID related gastrointestinal toxicity. *Annu Rheum Dis* 1996; 55: 211-213.
- Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, et al. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 11693-11697.
- Pairet M, Engelhardt G. Distinct isoforms (COX-1 and COX-2) of cyclooxygenase: possible physiological and therapeutic implications. *Fundam Clin Pharmacol* 1996; 10: 1-15.
- Picot D, Loll P, Garavito R. X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H₂ synthase-1. *Nature* 1994; 367: 243-249.
- Salido M, Abásolo L, Bañares A. Revisión de los antiinflamatorios inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa-2. *Inform Ter Seguridad Social* 2001; 25: 46-52.
- Saper CB, Breder CD. The neurologic basis of fever. *N Engl J Med* 1994; 330: 1880-1886.
- Smith WL. Prostanoid biosynthesis and mechanisms of action. *Am J Physiol* 1992; 268: F181-F191.
- Vane J. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nature* 1971; 231: 232-235. ■



TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS CON INHIBIDORES DE LA COX-2 VERSUS AINE

La inhibición de la COX-2 no es algo novedoso. De hecho, lleva haciéndose desde el siglo XIX si tenemos en cuenta el uso de la aspirina. Donde realmente radica la diferencia entre los inhibidores específicos de la COX-2, o coxibs, y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) de uso tradicional es en la ausencia de inhibición de las funciones derivadas de la COX-1. Por tanto, los AINE clásicos y los co-

ca, una menor tasa de efectos gastrointestinales adversos y una agregación plaquetaria normal serían las características de un inhibidor específico de COX-2 o coxib.

No debemos esperar que los coxibs tengan propiedades analgésicas o antiinflamatorias superiores a los AINE de uso tradicional, porque ambas son COX-2 dependientes y am-

“Actividad antiinflamatoria y analgésica, una menor tasa de efectos gastrointestinales adversos y una agregación plaquetaria normal serían las características de un inhibidor específico de COX-2 o coxib”

xibs deben ser iguales en cuanto a la inhibición de la inflamación y el dolor, y diferentes en lo que se refiere a la homeostasis de la mucosa gástrica y la inhibición plaquetaria. El efecto y sus consecuencias a nivel de órganos donde ambas enzimas, COX-1 y COX-2, participan en el mantenimiento de las funciones fisiológicas, como el riñón y los vasos, es un campo de continua controversia.

La especificidad es un concepto in vivo que refleja la consecuencia clínica de la inhibición de COX-2 (antiinflamación y analgesia), en ausencia de los efectos derivados de la inhibición de la COX-1. Esto último se traduciría por una menor tasa de ulceración gástrica, menores tasas de efectos gastrointestinales adversos y ausencia de agregación plaquetaria. Actividad antiinflamatoria y analgési-

bas pueden ser inhibidas por los coxibs y los otros AINE. Por tanto, en los ensayos clínicos con coxibs es necesario demostrar que su capacidad antiinflamatoria y su capacidad analgésica son de igual magnitud que la de los otros AINE. En los ensayos clínicos con esta clase de moléculas en las enfermedades reumáticas se ha demostrado su capacidad analgésica en un modelo de dolor (la artrosis), y su capacidad antiinflamatoria en dos modelos clínicos de inflamación (la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante).

EFICACIA DE LOS COXIBS EN ARTROSIS

Los ensayos clínicos pre-registro realizados con 200 mg. diarios de celecoxib han demostrado que es supe-



Prof. Juan J. Gómez-Reino
Jefe del Servicio de Reumatología.
Hospital Clínico Universitario de
Santiago de Compostela

rior al placebo e igual de eficaz que 500 mg. dos veces al día de naproxeno ó 50 mg. tres veces al día de diclofenaco. Las medidas de valoración utilizadas han incluido el índice de WOMAC, que agrupa preguntas respecto al dolor, la rigidez y la función, y las escalas visuales de dolor articular y función. Los ensayos clínicos con rofecoxib también indican su superioridad sobre el placebo y su capacidad similar a 50 mg. tres veces al día de diclofenaco u 800 mg. tres veces al día de ibuprofeno. Los estudios más recientes de dosificación de celecoxib en artrosis de rodilla han demostrado que 200 mg. en una sola toma diaria tienen una eficacia comparable a 100 mg. dos veces al día. Los ensayos comparativos de celecoxib con rofecoxib en artrosis de cadera no han podido demostrar diferencias importantes clínicas en su potencial analgésico. Un nuevo coxib recientemente aprobado para su uso por la FDA, valdecoxib, parece igual de eficaz que los AINE clásicos en la artrosis de rodilla.

En el estudio mundial de eficacia y seguridad más grande realizado nunca en enfermedades reumáticas se ha analizado el perfil del celecoxib en 13.274 pacientes de una extracción étnica muy variable (SUCCESS I). Los pacientes recibieron, de forma randomizada y doble ciego, alguna de las dosis o medicamentos siguientes: 200 mg. de celecoxib diarios, 400 mg. diarios de celecoxib, 100 mg. diarios de diclofenaco o 1000 mg.

diarios de naproxeno. A las doce semanas no existía ninguna diferencia de eficacia entre los medicamentos utilizados.

EFICACIA DE LOS COXIBS EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

En ensayos clínicos, en pacientes con artritis reumatoide, en actividad 200 ó 400 mg. de celecoxib son igual de eficaces que 1000 mg. de naproxeno o 150 mg. de diclofenaco, en lo que se refiere al porcentaje de pacientes que alcanzan una respuesta ACR20 (índice compuesto del American College of Rheumatology). Rofecoxib produce también mejorías significativas en este tipo de pacientes, similares a las que se alcanzan con los AINE tradicionales.

EL USO DE LOS COXIBS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

En la actualidad, existen más de una veintena de AINE aprobados para su utilización. Un problema importante es la decisión de cuál usar en un momento determinado. La mayoría de los médicos están acostumbrados al manejo de unos pocos para resolver los problemas de dolor e inflamación en sus pacientes. También están acostumbrados a ver cómo es necesario cambiar de uno a otro por diferentes razones. Hoy en día sabemos que la causa más frecuente para el cambio de AINE es la falta de eficacia, a la que se deben las tres cuartas partes de esos cambios. El resto de los cambios se deben a cuestiones derivadas de sus efectos secundarios.

La demostración, en ensayos clínicos, de que los coxibs son igual de eficaces que los AINE tradicionales deja el perfil de seguridad como fundamental para optar por el uso de estos medicamentos. La seguridad gastrointestinal, que se discute en otra parte de este debate, es superior en los coxibs. Unas de las complicaciones más temidas de los AINE, como son las hemorragias gastrointestinales, dependen de forma muy importante de la edad. Es infrecuente la hemorragia digestiva en individuos con edad inferior a los 50 años que no tienen ningún otro factor

de riesgo. En ese grupo de pacientes es donde el beneficio de los coxibs puede ser más evidente. Estas consideraciones están sustentadas por los estudios recientes realizados en los países escandinavos, que han demostrado que la introducción de celecoxib en grupos selectos de pacientes con artrosis o artritis reumatoide ha mejorado el cuidado médico a un coste reducido. En España, el uso de los coxibs se ha reservado a aquellos pacientes con artrosis o artritis reumatoide con riesgo elevado de presentar complicaciones digestivas, en concreto aquéllos con edad avanzada, historia de úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal, o terapia concomitante con anticoagulantes o corticosteroides orales.

REFERENCIAS

FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345:433-442.

Altman RD, Hochberg MC, Moskowitz RW, Schnitzer TJ: Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-1915.

Ministerio de Sanidad y Consumo. Uso racional de Coxibs. Circular del 28 de septiembre de 2000.

Silverstein FE, Faich G, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Eisen G, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS Study: A randomised controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-1255.

Bensen WG et al. Upper Gastrointestinal Tolerability of Celecoxib, a

COX-2 Specific Inhibitor, Compared to Naproxen and Placebo. *J Rheumatol* 2000; 27: 1876-83.

McKenna F et al. Celecoxib frente a diclofenaco en el tratamiento de la artrosis de rodilla. *Scand J Rheumatol* 2001 ;30:1 1-9.

William G et al. Treatment of Osteoarthritis with a Once-Daily Dosing Regimen of Celecoxib. *J Clin Rheumatol* 2000; 6:65-74.

Goldstein J et al. Celecoxib significantly reduced gastrointestinal-related healthcare resource utilization compared to NSAID: SUCCESS-1 in osteoarthritis trial. *Arthritis Rheum* 44 (9 Suppl): 5 136, Sep 2001.

Simon LS et al. Anti-inflammatory and Upper Gastrointestinal effects of Celecoxib in Rheumatoid Arthritis. *Jama* 1999; 282 n0 20: 1921-28.

Emery P et al. Celecoxib versus diclofenac in longterm management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999; 354:2106-11. ■

“La causa más frecuente para el cambio de AINE es la falta de eficacia, a la que se deben las tres cuartas partes de esos cambios”



ENFERMEDADES REUMÁTICAS Y RIESGO CARDIOVASCULAR: SEGURIDAD CARDIOVASCULAR DE LOS INHIBIDORES ESPECÍFICOS DE LA COX-2

La inhibición de los dos tipos de ciclooxigenasa tiene teóricamente diferentes efectos sobre el sistema cardiovascular y sobre la agregación plaquetaria: inhibiendo la COX-1 se inhibe la formación de tromboxano, una potente sustancia vasoconstrictora e inductora de la agregación plaquetaria; cuando se inhibe exclusivamente la COX-2, se produce inhibición de la formación de prostaciclina, un vasodilatador inhibidor de la agregación plaquetaria. Los AINE clásicos inhibían la ciclooxigenasa de forma global por lo que, hasta ahora, y dado que se suponía que ambos efectos se contrarrestarían, no se había planteado el problema de su se-

metaanálisis, ya que no se puede realizar un metaanálisis en el que sólo se incluyan dos estudios grandes y otros dos muy pequeños. En este análisis se observaron cuáles eran los incidentes cardiovasculares en estos cuatro ensayos clínicos llevados a cabo con inhibidores de la COX-2 y se comparaban con los eventos cardiovasculares encontrados en un metaanálisis de pacientes tratados con aspirina o placebo.

Lo que se encontró definitivamente en el estudio VIGOR, un trabajo realizado con rofecoxib versus naproxeno, es que el riesgo relativo de padecer un incidente cardiovascular en los sujetos que tomaron este inhibi-



Prof. Manuel Luque
Jefe de la Unidad de Hipertensión
Hospital Clínico Universitario
San Carlos de Madrid

la tasa anualizada de infartos de miocardio era del 0,52%; en el VIGOR (con rofecoxib) del 0,74% y en el CLASS (celecoxib), del 0,80%. Las conclusiones de este estudio eran una llamada de atención al riesgo de eventos cardiovasculares al utilizar estos fármacos, que deberían emplearse con precaución en pacientes con factores de riesgo cardiovascular. Asimismo, presumía que era necesario realizar más estudios para definir con exactitud cuál era el riesgo cardiovascular asociado a la utilización de estos fármacos.

Sorprende profundamente que este trabajo, con los múltiples defectos metodológicos que tiene, llegara a publicarse ni siquiera en JAMA. En primer lugar, no se puede comparar la tasa de infartos de miocardio en los pacientes que tomaron placebo en el metaanálisis de la aspirina con todos los pacientes del estudio CLASS, en el que unos tomaron aspirina y otros no. Pero en este caso se agrupan alegremente a la hora de calcular los eventos.

Además, el metanálisis de cuatro estudios a largo plazo con dosis de aspirina entre 75 y 500 mg. incluye dos estudios de médicos realizados en Estados Unidos y en Inglaterra, personas de bajo riesgo, todos varones, y que en la inmensa mayoría no fumaba. Una parte importante de los sujetos incluidos en este metaanálisis de aspirina versus placebo eran los enfermos del estudio HOT, todos hipertensos de alto riesgo.

“En el estudio CLASS (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study) no hubo diferencias significativas en la incidencia de efectos cardiovasculares entre los pacientes que tomaron celecoxib y los AINE”

guridad cardiovascular. Cuando aparece la posibilidad de inhibir específicamente la COX-2, puede pensarse que teóricamente el efecto que puede tener esa inhibición selectiva sobre la dilatación vascular y la agregación plaquetaria puede resultar indeseable.

Esta es la base para justificar el análisis retrospectivo en el que se cuestionó la seguridad cardiovascular de los inhibidores de la COX-2, publicado en el año 2001 en JAMA (1) y que ni siquiera llega a la categoría de un

dor de la COX-2 era más del doble de los que tomaron el naproxeno, mientras que en el estudio CLASS (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study) no hubo diferencias significativas en la incidencia de efectos cardiovasculares entre los pacientes que tomaron celecoxib, el otro inhibidor de la COX-2 comercializado, y los AINE.

Comparando ambos estudios con el metanálisis de pacientes tratados con aspirina o placebo, se observaba que en el grupo tratado con placebo

Eran 18.000 pacientes, se dividieron en 3 grupos y tomaron una dosis de fármacos antihipertensivos diferentes, porque el objetivo de ese estudio era llevar la presión diastólica a niveles cada vez más bajos. Además, la mitad tomaba aspirina y la otra mitad no, randomizadamente, pero ésa era una parte secundaria del estudio. Desde luego, la comparación es imposible. En cuanto al Thrombosis Prevention Trial, el cuarto estudio, cabe señalar que todos los pacientes incluidos eran varones cuya edad y riesgo cardiovascular absoluto eran totalmente diferentes.

No tiene sentido comparar estos estudios con los realizados con los inhibidores de la COX-2, ya que en éstos se seleccionó una muestra calculada para otros objetivos y nunca para valorar la incidencia de eventos cardiovasculares. Además, el tiempo de seguimiento y el "número de eventos cardiovasculares", que era la palabra exactamente empleada, eran ridículos, ya que el tiempo medio de seguimiento era de seis meses y el número de eventos que se produjo es muy inferior al necesario para poder calcular la seguridad cardiovascular de una intervención médica.

De hecho, el estudio de Topol no es un nuevo ensayo clínico, sino un artículo de revisión, contando eventos cardiovasculares en estudios no diseñados para ello y, por tanto, con tiempo de seguimiento insuficiente y con un número de eventos ridículo (se necesitan unos 1.000 eventos para comparar dos modalidades de tratamiento en cirugía cardiovascular). Además, en el propio artículo, los autores reconocían que "el estudio CLASS demostró que no hubo diferencia significativa en eventos cardiovasculares con celecoxib en comparación con los AINE".

Estudio VIGOR

En el estudio VIGOR (2), 8.076 pacientes fueron randomizados al recibir rofecoxib o naproxeno durante 9 meses, sin que ninguno de ellos tomara aspirina. La única diferencia observada en el tratamiento con los dos fármacos fue la tasa de infarto de miocardio, que era de 0,4% con rofecoxib y

de 0,1% con naproxeno. Pero en un grupo (rofecoxib) hubo 46 eventos y en otro (naproxeno), 20, una cantidad sumamente pequeña aunque lógica dado el poco tiempo de seguimiento y, probablemente, el bajo nivel de riesgo de esta población. Una de las posibilidades que podía existir para explicar el resultado era que el naproxeno, al igual que la aspirina, tuviera un efecto protector cardiovascular. Pero la aspirina es la única entre los AINE que ha demostrado capacidad de reducir el riesgo en enfermedad cardiovascular y no existe evidencia, en dos publicaciones muy recientes, de que ni naproxeno ni ningún otro AINE sea un protector de eventos cardiovasculares. No lo son. La conclusión sobre el estudio VIGOR con rofecoxib es que la tasa de eventos cardiovasculares es mayor que la de naproxeno, pero no hay que olvidar que estamos hablando de 46 versus 20 eventos cardiovasculares. Por lo tanto, una cifra muy baja de la que es aventurado sacar ninguna conclusión.

Estudio CLASS

Si se comparan ambos estudios, el CLASS y el VIGOR, vemos que en el primero no existen diferencias significativas entre celecoxib y los AINE, mientras que en el VIGOR sí que hay una diferencia significativa entre rofecoxib y los AINE. Sin embargo, es ne-

Cuando se compara el resultado de ambos estudios con el resultado de los incidentes de infarto de miocardio en el metaanálisis de los sujetos tratados con aspirina o placebo, teniendo en cuenta solamente a los sujetos que tomaron placebo y los que no tomaron aspirina en el estudio CLASS, que fueron más de 3.000, se observa que no existen diferencias significativas. Tiende a haber menos incidentes en el estudio CLASS que en el grupo placebo del metaanálisis. Por su parte, en el VIGOR, en el que el uso de la aspirina estaba prohibido, se mantiene exactamente la misma incidencia.

Muy recientemente se han realizado metaanálisis, análisis de las bases de datos de registros de rofecoxib y celecoxib, buscando específicamente eventos cardiovasculares. En *Circulation* en 2001 (4), se publicaron los resultados del examen de 23 ensayos, más de 28.000 pacientes en seguimiento que van desde 4 semanas a 2 años (de 2 años sólo es uno y no llega a 200 pacientes). Los resultados de todos los pacientes, que fueron tratados durante más de seis meses, expresan que no existen diferencias significativas con respecto a la aparición de eventos cardiovasculares entre rofecoxib y el resto de AINE, excepto con naproxeno, caso en el que sí se observaron algunas diferencias en perjuicio de rofecoxib, lo cual sugiere un efecto protector de naproxeno.

“La aspirina es la única entre los AINE que ha demostrado capacidad de reducir el riesgo en enfermedad cardiovascular y no existe evidencia, en dos publicaciones muy recientes, de que ni naproxeno ni ningún otro AINE sea un protector de eventos cardiovasculares”

cesario insistir en que son estudios de muy corta duración con una prevalencia de incidentes cardiovasculares muy baja y con un tiempo de seguimiento absolutamente inadecuado para definir este hecho.

no. En cualquier caso, los incidentes cardiovasculares son muy pocos.

Con celecoxib los resultados fueron diferentes: con una base de datos de



más de 11.000 pacientes tratados con este fármaco, placebo o AINE convencionales, los eventos cardiovasculares fueron muy pocos y no hubo diferencias significativas, aunque los incidentes de carácter cardiovascular tendían a ser mayores con placebo que con celecoxib y, con éste, mayor que con AINE. Y el riesgo relativo de eventos en los pacientes, tuvieran o no tuvieran historia previa de cardiopatía isquémica, tiende a ser menor con celecoxib o AINE que con placebo. En el caso de pacientes con historia de cardiopatía isquémica, con celecoxib ese menor riesgo es significativo.

Como conclusión, puede decirse que celecoxib no se ha asociado a incrementos significativos de la tasa de eventos cardiovasculares, comparado los AINE estudiados, naproxeno, diclofenaco e ibuprofeno, tanto en el metaanálisis de Topol como en el análisis de la base de datos del fármaco. El hecho de que con rofecoxib pueda existir un incremento de eventos cardiovasculares en relación con naproxeno sugiere que pueden existir diferencias entre ambos inhibidores de la COX-2 comercializados en cuanto a los efectos adversos cardiovasculares. Y esta diferencia puede deberse al efecto cardioprotector de naproxeno, aunque

Referencias

1. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. JAMA 2001; 286: 954-959.
2. Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000; 343:1520-1528.
3. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS Study, a randomized controlled trial. JAMA 2000; 284: 1247-1255.
4. Konstam MA, Weir MR, Reicin A et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. Circulation 2001; 104: 2280-2288.
5. Whelton A, Fort JG, Puma JA et al. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. Am J Ther 2001; 8:85-95. ■

■
“Con todo ello, parece que los dos inhibidores de la COX-2 comercializados pudieran comportarse de manera diferente”
■

Con todo ello, parece que los dos inhibidores de la COX-2 comercializados pudieran comportarse de manera diferente. Así, en un ensayo controlado (5) y bien diseñado en artrósicos hipertensos tratados con celecoxib versus rofecoxib para analizar el efecto sobre la presión arterial, que sí puede ser un factor de riesgo cardiovascular muy importante, se demostró que la incidencia de elevaciones clínicamente importantes de la presión arterial sistólica fue significativamente inferior con celecoxib que con rofecoxib.

no existen estudios clínicos ni metaanálisis que hayan logrado demostrar este extremo de cardioprotección.

Dado que la hipertensión arterial es un factor de riesgo cardiovascular, puede tener relevancia la diferencia que existe entre ambos inhibidores específicos de la COX-2 sobre las presiones arteriales. Este efecto, aunque aún no está bien estudiado, podría deberse a la diferencia estructural entre ambos, un aspecto cuyo estudio debería estimularse por si existe una explicación de los resultados obtenidos.

SEGURIDAD GASTROINTESTINAL DE LOS INHIBIDORES DE LA COX-2. EFECTOS ADVERSOS DE CARÁCTER GASTROINTESTINAL ASOCIADOS AL TRATAMIENTO CON AINE

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son algunos de los fármacos más prescritos en España. Durante 1998, se recetaron más de 300.000 millones de envases, a los que habría que añadir el consumo como automedicación. Aunque generalmente los AINE son bien tolerados, frecuentemente producen efectos adversos gastrointestinales y, en un pequeño porcentaje, se ha demostrado que pueden producir una complicación ulcerosa grave y potencialmente le-

cción entre el uso de AINE y la aparición de úlceras gástricas y duodenales.

Los AINE se encuentran entre los fármacos más utilizados en todo el mundo por sus propiedades antiinflamatorias y analgésicas, su tolerancia y su rapidez de acción. Sin embargo, la mayoría de las prescripciones se realizan debido únicamente a sus propiedades analgésicas, determinando una utilización indiscriminada que no está exenta de efectos secun-

“Alrededor de 1-4% de las complicaciones gastrointestinales que provocan los AINE son severas y necesitan ser tratadas en el hospital”

tal. Se calcula que aproximadamente entre el 1 y el 4% de las complicaciones gastrointestinales que provocan son severas y necesitan ser tratadas en el hospital.

Independientemente de las complicaciones, los síntomas de disconfort del tracto gastrointestinal superior son también un efecto colateral de los AINE. Aproximadamente un 30% de los consumidores de este tipo de fármacos presenta dispepsias.

Aunque en los años 50 y principios de los 60 empezaron a aparecer los primeros casos de melenas asociadas a la ingesta de aspirina, fue en los años 70 cuando estudios más amplios documentaban una clara rela-

darios (14%-30%) y que pueden llegar a comprometer la vida del paciente. En la actualidad, aparte de los avances significativos en lo que se refiere a los mecanismos de lesión, estamos asistiendo a un aumento en la incidencia de esta yatrogenia, ya que con el incremento progresivo de la población y las nuevas indicaciones del ácido acetilsalicílico (AAS) en patología cardiovascular y cerebrovascular, el consumo de estos fármacos está alcanzando cifras muy elevadas.

Los AINE pueden lesionar toda la mucosa del tracto digestivo, si bien la mucosa gástrica es la localización más frecuente y más estudiada. El espectro clínico es muy variado, desde pacientes sintomáticos o asintomáti-



Prof. Juan Ignacio Arenas
Jefe del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Donostia de San Sebastián

cos. Aproximadamente entre un 25 y un 30 % de los pacientes que consumen crónicamente AINE sufrirán síntomas gastrointestinales persistentes. De ellos, un 20% no presenta lesiones, un 50% tiene lesiones tipo petequias (grado I) o erosiones (grado II), que son clínicamente irrelevantes ya que tienden a desaparecer con el uso continuado en un proceso de adaptación; y el 30% restante suele presentar lesiones más serias como úlceras gástricas o duodenales (grado III), que pueden comprometer la vida del paciente al asociarse a una complicación, como hemorragia o perforación (grado IV). Un 75% de los pacientes consumidores de AINE no tendrá síntomas o estos no serán persistentes. De ellos, la mitad no tendrá lesiones endoscópicas, un 45% tendrá lesiones superficiales grados I y II, y únicamente un 5% presentará lesiones potencialmente peligrosas.

Por tanto, esto nos lleva a señalar la escasa correlación clínico-endoscópica existente y que entre un 15%, e incluso en algunos estudios, un 30% de los pacientes que consumen crónicamente AINE sufrirán una úlcera crónica gastroduodenal. De cualquier manera, hay que señalar que un porcentaje mucho más pequeño tendrá una complicación del tipo hemorragia digestiva o perforación. Además, el consumo de AINE (en muchos casos subrepticio) es un factor etiológico a tener en cuenta en el manejo de la úlcera refractaria al tratamiento médico, así como en las úlceras post-cirugía.

Se ha estimado la incidencia de hemorragia digestiva en una de cada 6.000-10.000 prescripciones de AINE. Como término medio, el consumo de AINE aumenta el riesgo de sufrir una hemorragia digestiva por un factor de 4-5, y uno de cada 1.000 consumidores de AINE va a presentar anualmente una complicación gastrointestinal severa. El riesgo para la perforación está menos estudiado, pero se cree que es de una magnitud similar. Un 44% de las perforaciones de origen ulceroso se relaciona con la ingesta de AINE, y en más de la mitad de los casos no hay evidencia de síntomas digestivos previos (Figura 1).

Se ha estimado que en Estados Unidos son hospitalizados más de 100.000 pacientes y 16.500 fallecen como consecuencia de acontecimientos gastrointestinales asociados a los AINE. De todas formas, los síntomas gastrointestinales, particularmente la dispepsia, se asocian con una disminución de la calidad de vida en pacientes con artritis, ya que tienen que tomar tratamiento durante largos períodos de tiempo. En Europa, aproximadamente 1.000 personas son hospitalizadas cada día por hemorragias gastrointestinales superiores y en 400 de ellos la hemorragia o la perforación se atribuye de forma directa al empleo de AINE. Además, un 10% de estos pacientes fallecerá debido a estas complicaciones. En este sentido, hay que destacar que en Estados Unidos el uso de antiinflamatorios es la tercera causa de fallecimiento detrás del tabaquismo y el cáncer y por delante de los accidentes de tráfico.

Recientemente, una nueva clase de fármacos, los inhibidores específicos de la COX-2, se están utilizando en el tratamiento sintomático de la patología reumática. En nuestro país actualmente existen dos coxibs comercializados: rofecoxib y celecoxib. La incidencia global de síntomas gastrointestinales es significativamente menor con celecoxib que con los AINE y lo mismo ocurre con los síntomas específicos de dispepsia, dolor abdominal, náuseas y diarrea. En el conjunto de estudios, en los que se tienen en cuenta los síntomas moderados a intensos, es decir, aquéllos que son causa de abandono, no hay

diferencia significativa entre celecoxib y placebo, pero la diferencia con los AINE (naproxeno, diclofenaco e ibuprofeno) es claramente inferior (2 a 3 veces). En un estudio clínico llevado a cabo en pacientes con Artritis Reumatoide y publicado por Emery, en el que se comparaba celecoxib con diclofenaco (75 miligramos dos

Cuando se compararon el rofecoxib y el naproxeno se pudo apreciar que, aunque la eficacia en artritis reumatoide era similar, los efectos adversos gastrointestinales eran de 2,1 pacientes-año con rofecoxib, comparándolo con 4,5 pacientes año con el naproxeno, siendo las complicaciones graves de 0,6 y 1,4 pacientes al año

“En Estados Unidos el uso de antiinflamatorios es la tercera causa de fallecimiento detrás del tabaquismo y el cáncer y por delante de los accidentes de tráfico”

veces al día), la cifra de abandonos por acontecimientos adversos por celecoxib se redujo a la mitad, y los porcentajes siguen separándose. A partir de las 4 semanas no se producían más abandonos por el empleo de celecoxib. Por otro lado, la incidencia de dolor abdominal en pacientes de mayor edad es claramente menor en los pacientes tratados con celecoxib que con los AINE clásicos. (Figura 2).

Es interesante destacar las conclusiones de un estudio publicado por Goldstein en el *Alimentary Pharmacology and Therapy* en el año 2002 comparando celecoxib (dosis de 800 miligramos) con diclofenaco (150 miligramos) y en el que se analizaba la severidad de las molestas abdominales que presentaban los dos grupos de pacientes, mediante el cuestionario SODA (Severity of Dispepsia Assessment). A las cuatro semanas, se podía observar cómo la intensidad del dolor era mucho menor en los pacientes que tomaban celecoxib frente a los que se administró diclofenaco. Así mismo, los pacientes que tomaban diclofenaco también tenían otros síntomas abdominales diferentes al dolor, en mayor grado que los que tomaban celecoxib. Por otro lado, el grado de satisfacción por la toma de medicación era considerablemente inferior en el grupo que tomaba el AINE clásico. Esta diferencia entre los grupos, detectada en el primer mes, se mantuvo en el largo plazo de tratamiento.

respectivamente. Por lo tanto, la intolerancia gastrointestinal con respecto a la dispepsia moderada-grave, es decir aquélla que motiva abandono, con celecoxib y con rofecoxib es similar al placebo y la mitad que con los otros AINE.

En 1991, Geis fue uno de los primeros en demostrar la elevada prevalencia de úlceras endoscópicas inducidas por AINE, que oscila entre el 18 y el 24%. (Figura 3). Las tasas de úlcera gastroduodenal en el grupo placebo de diversos estudios oscila alrededor de un 4%. La incidencia con celecoxib con dosis muy variables entre 200 y 800 mg al día fue casi idéntica, no existiendo diferencias significativas. Simon, en un estudio controlado, encuentra una incidencia de úlcera gastroduodenal del 26% con naproxeno (Figura 4) y Emery, un 15% con diclofenaco. En este último estudio, las tasas de úlcera gástrica fueron del 2% con celecoxib y del 11% con diclofenaco. Por otro lado, se ha apreciado un aumento progresivo tanto de las úlceras gástricas como duodenales con naproxeno, circunstancia que no se aprecia con celecoxib. Como es un hecho bien conocido, la tasa de úlceras duodenales es menor que la de las gástricas.

En resumen, celecoxib, utilizado en dosis de hasta el doble de la dosis terapéutica máxima, se asoció con tasas de úlcera gástrica o duodenal similares al placebo y de 3 a 5 veces

“Cuando se estudian las complicaciones de celecoxib, se aprecia una reducción significativa de las complicaciones ulcerosas frente a los AINE tradicionales”

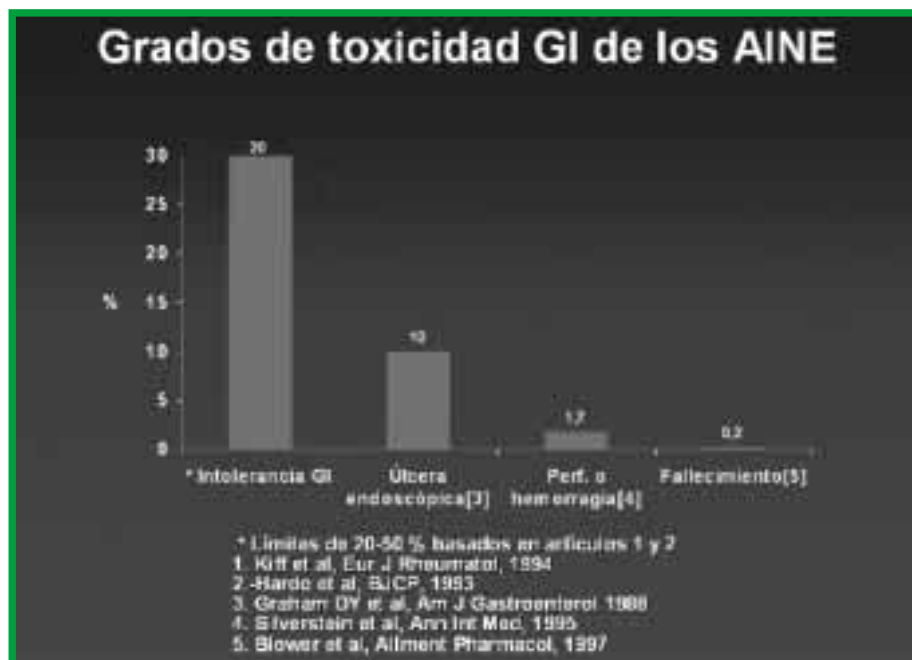
menores que las observadas con antiinflamatorios convencionales.

Para valorar la incidencia de complicaciones ulcerosas en pacientes que

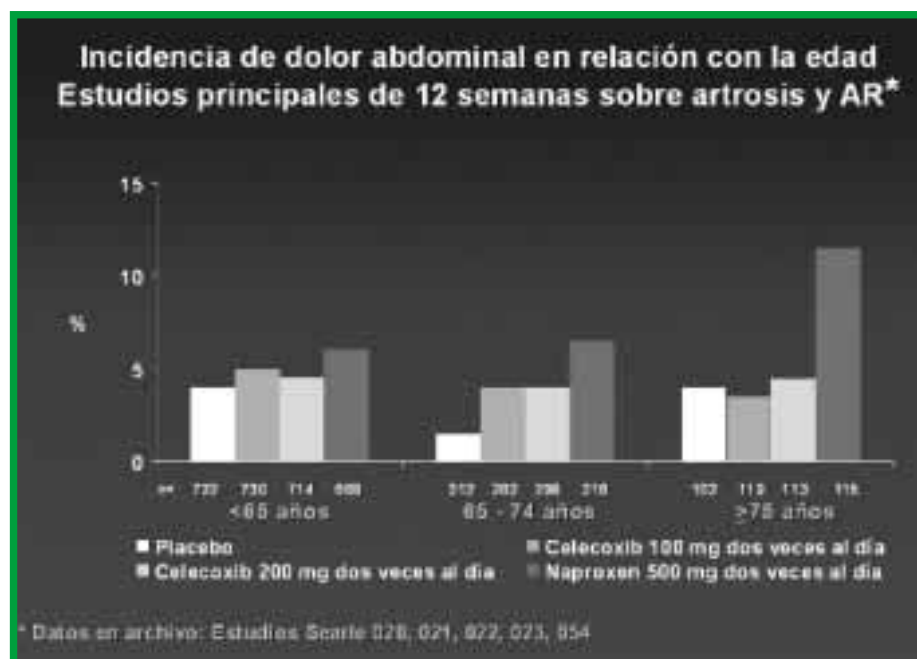
toman AINE, se han realizado numerosos estudios (Aramis, Mucosa, etc.) y se ha comprobado una tasa de complicaciones ulcerosas graves que oscilan entre el 1'5% al 2% año. En los ensayos clínicos aleatorizados

con celecoxib se ha observado que la tasa de efectos adversos graves con los AINE es del 1'68%. Cuando se estudian las complicaciones de celecoxib, se aprecia una reducción significativa de las complicaciones ulcerosas frente a los AINE tradicionales, tanto en ensayos controlados como en los abiertos. Esta tasa no difiere de la observada en los pacientes tratados con placebo. En concreto, en los ensayos controlados se comprobó que entre los 1.864 pacientes que tomaban placebo no hubo ninguna complicación de úlcera; entre los 6.376 a los que se administró celecoxib, 2, y en el grupo que tomaba AINE (2.769) se registraron 9, lo que corresponde a una incidencia anual de 0,20% para celecoxib y del 1,68% para los AINE. La incidencia de hemorragia, obstrucción y perforación en el estudio VIGOR fue de 0,6 pacientes año para el rofecoxib y de 1,4 para los pacientes tratados con naproxeno.

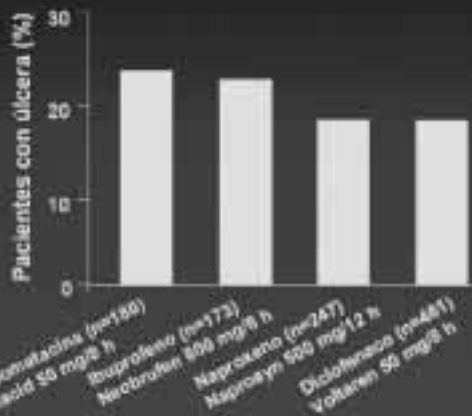
Para confirmar la seguridad de celecoxib frente a los AINE tradicionales, se efectuaron dos estudios a largo plazo y a dosis más altas de las recomendadas terapéuticas. El primero



“El empleo de celecoxib permite la utilización de menor cantidad de recursos sanitarios que otros antiinflamatorios y el número de transfusiones de sangre y hospitalizaciones en unidades de cuidados intensivos también son menores con este fármaco”



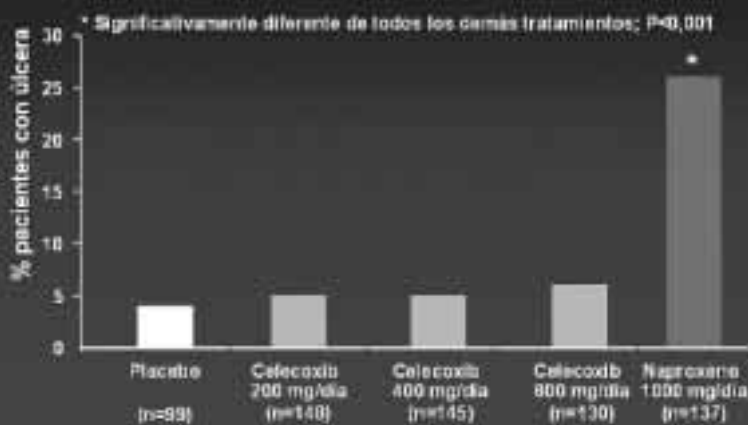
Prevalencia de úlceras gastroduodenales inducidas por AINE



Cela et al. J Rheumatol 1991; 18:11-14

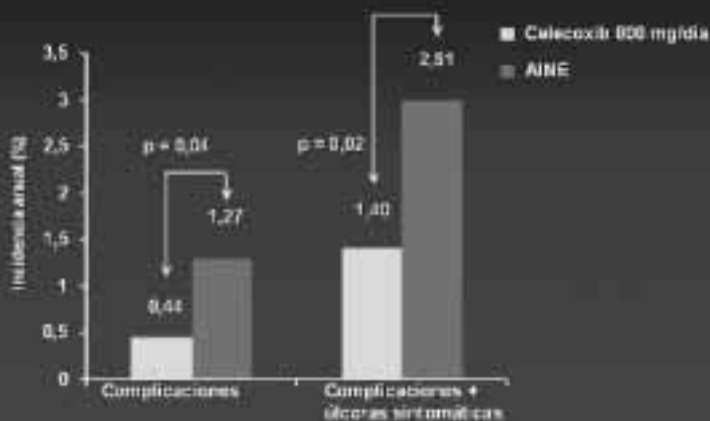
Celecoxib: Seguridad gastrointestinal vs AINE

Incidencia de úlceras gastroduodenales a los 3 meses



Simon LS et al. JAMA 1998;282:1921-8

Tasas de complicaciones ulcerosas y de úlceras sintomáticas a 6 meses en no consumidores de AAS



Gilbertstein FE et al. JAMA. 2000; 284: 1247-53

fue el estudio CLASS (Celecoxib Long Term Arthritis Safety Study), cuyo objetivo era comparar la incidencia de úlceras sintomáticas y complicaciones ulcerosas clínicamente significativas en pacientes tratados con celecoxib versus ibuprofeno y diclofenaco. En este estudio se incluyeron 8.000 pacientes, de los cuales 4.000 tomaban dosis diarias de 800 mg. de celecoxib; 2.000, 150 mg. de diclofenaco y otros 2.000, 2.400 mg. de ibuprofeno. Tanto los datos demográficos como los factores de riesgo, incluido la toma de aspirina profiláctica, eran similares en ambos grupos. En los pacientes no consumidores de AAS como profilaxis de enfermedad cardiovascular se encontró que a los 6 meses la incidencia de complicaciones ulcerosas (hemorragia, perforación u obstrucción) y de dichas complicaciones más úlceras sintomáticas, fue muy inferior en el grupo de celecoxib a dosis supratéutica que en el grupo de diclofenaco e ibuprofeno a dosis terapéutica, alcanzándose significación estadística (Figura 5). Cuando se añadía el 22% de consumidores de AAS (inhibidor de la COX-1), celecoxib también produjo una menor incidencia de complicaciones ulcerosas que los AINE convencionales, llegando la diferencia a ser casi estadísticamente significativa. En el mismo estudio, se evaluaron los descensos de hematocrito y hemoglobina, evidencia de microhemorragias gastrointestinales durante el período de seguimiento y que pueden conducir a situaciones de anemia. Con celecoxib a dosis supratéuticas se produjeron menos descensos de hematocrito y hemoglobina que con diclofenaco e ibuprofeno a dosis habituales, tanto en el grupo de todos los pacientes como en el subgrupo de los que no presentaban patología GI.

El segundo estudio fue el SUCCESS (Successive Celecoxib Efficacy and Safety Study) realizado para valorar, además de la seguridad gastrointestinal, la eficacia de celecoxib, naproxeno y diclofenaco. Se observó cómo la disminución de los efectos adversos era claramente significativa en el grupo que tomaba celecoxib frente a los grupos que tomaban los AINE comparados (Tabla 1). En este

estudio con más de 13.000 pacientes también se apreció cómo las complicaciones ulcerosas, las úlceras sintomáticas, la tasa de hospitalizaciones, la necesidad de transfusión y las hospitalizaciones en UCI fueron inferiores en los pacientes que tomaban celecoxib (Figuras 6 y 7). Con ello se demostró que el empleo de celecoxib permite la utilización de menor cantidad de recursos sanitarios (menor número de consultas al médico de cabecera y al especialista) que otros antiinflamatorios y que el número de transfusiones de sangre y hospitalizaciones en unidades de cuidados intensivos que se necesitaron también fueron menores con este fármaco.

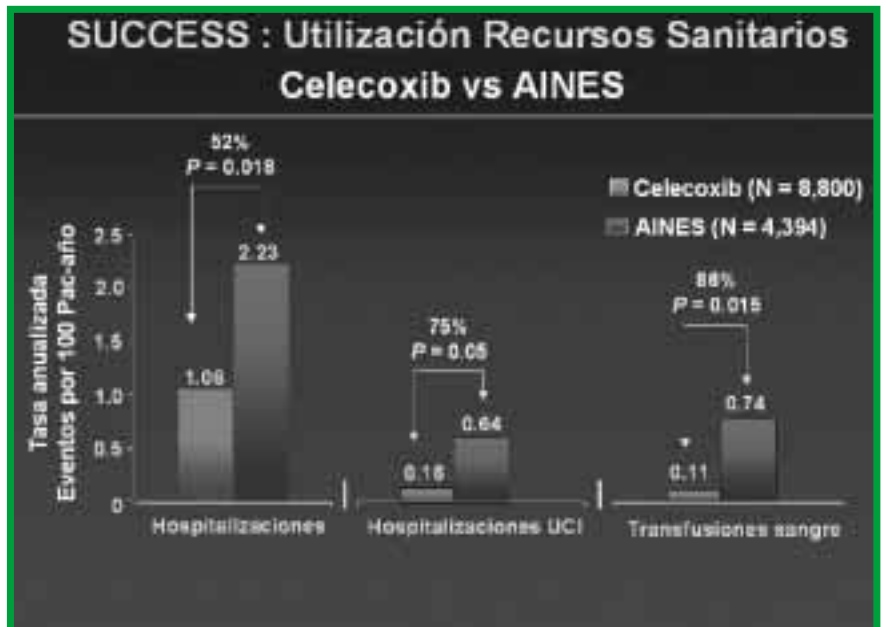
CONCLUSIONES

- Celecoxib presenta un perfil de seguridad GI superior al de los AINE tradicionales.
- Intolerancia GI clínicamente significativa (moderada-intensa) similar a placebo y a la mitad que con AINE.
- Tasa de abandonos por efectos adversos similar a placebo y la mitad que con AINE.
- Tasas de úlcera gástrica o duodenal similares al placebo y de 3 a 5 veces menores que las observadas con AINE.
- Menor tasa de complicaciones ulcerosas y úlceras sintomáticas.
- Menor consumo de recursos sanitarios.

BIBLIOGRAFÍA

Celecoxib en la artritis reumatoide: efectos antiinflamatorios y sobre el tracto gastrointestinal superior. Un estudio controlado aleatorio. Drs. Simon LS y cols. JAMA 1999; 282 : 1921-1928.

Estudio CLASS: toxicidad gastrointestinal con Celecoxib comparado con fármacos antiinflamatorios no este-



	AINES (n = 4394)	Celecoxib (n = 8800)	% Reducción	p
AAAs GI	21.0%	16.7%	20.4%	<0.001
AAAs GI sup.	15.6%	11.9%	23.7%	<0.001
Dolor Abdominal	6.2%	4.8%	22.5%	<0.001
Dispepsia	5.9%	4.8%	18.6%	<0.008
Nausea	3.4%	2.4%	29.4%	<0.001
Causan Retiradas	6.8%	5.2%	23.5%	<0.001



roideos para la osteoartritis y la artritis reumatoide. Drs. Silvertein FE y cols. JAMA 2000; 284 : 1247-1255.

Estudio VIGOR: comparación de la toxicidad del tracto superior de Rofecoxib y Naproxeno en pacientes con artritis reumatoide - Drs Bombardier C y cols. N Engl J Med 2000; 343: 1520-28.

Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with Celecoxib, a novel Cox-2 inhibitor. Goldstein JL et al. Am J Gastroenterol 2000; 95 1681-1690.

Celecoxib significantly reduces gastrointestinal-related health-care resource utilization compared to NSAIDs: SUCCES-1 in osteoarthritis trial. Drs Goldstein JL et al. Abstract del ACR Meeting. November San Francisco. California. ■

LA IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ Y LA FIJACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS EN ATENCIÓN PRIMARIA

Importancia del diagnóstico precoz

Más de una tercera parte de la población española sufre a lo largo de su vida alguna enfermedad del aparato locomotor. Estas enfermedades representan el 10% de todas las consultas realizadas en Atención Primaria y el 10% de las urgencias hospitalarias. Además, las patologías musculoesqueléticas constituyen en la actualidad la primera causa de incapacidad laboral, y por lo tanto, de días perdidos, con su consecuente coste socioeconómico.

familia por la longitudinalidad de la atención que prestan. Además, existen depresiones enmascaradas que mejoran planteando una solución a una situación laboral complicada o con tratamiento antidepressivo, y no tras una entrevista, sino tras un número indeterminado y numeroso de entrevistas con ese mismo paciente. Y evidentemente, nuestra capacidad resolutoria debería ser comparable a la de cualquier otra enfermedad crónica prevalente, generalizándose, por ejemplo, el uso de la infiltración en Atención Primaria, algo que se ha demostrado que puede ser útil y para lo que el médico puede tener tiempo.

“Las enfermedades del aparato locomotor representan el 10% de todas las consultas realizadas en Atención Primaria y el 10% de las urgencias hospitalarias”

El abordaje de las enfermedades reumáticas en Atención Primaria plantea ciertas dificultades. En primer lugar, es importante señalar que la formación recibida por el médico de familia, tanto en el pregrado como en postgrado, es menor que en otras enfermedades crónicas como por ejemplo la diabetes o la hipertensión arterial. Por otra parte, los especialistas de otros niveles asistenciales de referencia desconocen determinados condicionantes psicológicos, familiares, laborales y socioeconómicos, que son conocidos por el médico de

La medicina de familia tiene un cuerpo doctrinal específico con numerosos programas de actuación, pero cuando analizamos el contenido de las últimas actualizaciones del año 2001 del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS), observamos que no se contempla el diagnóstico precoz de las enfermedades reumáticas. Pese a ello, la aparición de enfermedades reumáticas en las cohortes estudiadas se asocia a tabaquismo, sedentarismo, sedestación prolongada, exposición profesional a vibraciones,



Dr. Antonio Sisó

Vicesecretario de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC)
Coordinador Docente del Consorcio de Atención Primaria de Salud Exiample (CAPSe)

elevación de las cargas pesadas, transporte de las mismas, así como a flexiones y giros corporales repetitivos y bruscos. Se trata de un trastorno frecuente entre los conductores de vehículos expuestos a este tipo de factores.

Ante la posibilidad de hacer un diagnóstico precoz o de retardar el diagnóstico de una patología reumática, debemos plantearnos cuáles son las actividades preventivas que se pueden llevar a cabo. La lumbalgia constituye actualmente la causa número uno de incapacidad laboral transitoria en España y es un trastorno cuya prevención efectiva es difícil. Además, existe una escasa asociación entre las actividades comunes de la vida diaria y aquéllas que provocan realmente lesiones. Por otra parte, el cribado mediante historia clínica, exploración física o diagnóstico por imagen no han demostrado ser procedimientos sensibles y específicos para detectar personas que vayan a tener una mayor probabilidad de sufrir un trastorno entre la población expuesta a actividades de riesgo.

En la literatura médica, se ha analizado la efectividad de estas actividades preventivas. En este sentido, cabe señalar que existen estudios en la educación del paciente para los trastornos cervicales. En cuanto al tratamiento conductual para el dolor crónico lumbar, del que también se han llevado a cabo estudios, sí que



existen resultados positivos que indican que parece ser efectivo en el tratamiento para la lumbalgia crónica, aunque tampoco se afina mucho en el tipo de paciente que puede beneficiarse del mismo.

Cumplimiento terapéutico

El cumplimiento terapéutico puede definirse como el grado de coincidencia entre la conducta de nuestros pacientes y el consejo médico, no sólo en cuanto a tomar una medicación, sino a seguir una dieta determinada o realizar cambios en el estilo de vida. Y esto incluso se puede cuantificar o está cuantificado en el caso de tratamientos crónicos, como las enfermedades reumáticas, en los que el paciente no cumplidor es aquél que toma una diferencia inferior o superior al 20% de la medicación prescrita.

En la cumplimentación del tratamiento influyen diferentes factores. Por una parte, los derivados del personal sanitario (el factor más importante): debe existir en la medida de lo posible una buena relación médico-paciente y tener la posibilidad de llevar a cabo una entrevista centrada en el enfermo. Existen también factores derivados del tratamiento: su complejidad y efectos secundarios son factores limitantes que repercuten directamente en la cumplimentación. A ello hay que añadir el coste del tratamiento. Entre los factores derivados del paciente, cabe destacar la comprensión de la razón del tratamiento, es decir, el paciente debe entender por qué lo está tomando.

En cuanto a las intervenciones de ayuda y tal como señalan algunos estudios, los métodos disponibles para mejorar el cumplimiento en problemas de salud crónicos son complejos y no muy efectivos. Quizá las nuevas tecnologías nos puedan ayudar en este sentido. Pese a esto, proponemos estrategias para prevenir el mal cumplimiento: dar la posibilidad de elegir la forma de administración del medicamento, implicar al acompañante (si existe), vincular esta cumplimentación a consejos generales y utilizar preguntas abiertas, es decir,

comprobar si realmente el paciente nos ha entendido, entre otras. Otra de las estrategias consiste en simplificar los regímenes terapéuticos (toma única diaria, fácil administración). Asimismo, es importante concertar visitas de seguimiento, emplear técnicas de bidireccionalidad y detallar las instrucciones terapéuticas por escrito, así como incentivar con medidas de refuerzo.

xib y celecoxib, y los AINE convencionales presentan, en términos de eficacia, unos resultados similares. Respecto a las pautas terapéuticas más comúnmente utilizadas, ya sea por prescripción directa del médico de familia o por prescripción inducida, tenemos: rofecoxib, a dosis única de 25 mg/día, supone un coste diario de 1,6 euros; celecoxib, a dosis de 200 mg/día, supone un coste diario

“Los médicos de Atención Primaria debemos explicar el tratamiento, sus beneficios y posibles efectos indeseables según la comprensión del paciente sobre su enfermedad”

Los médicos de Atención Primaria podemos intentar reconocer al paciente de riesgo, es decir, a aquél que tenga una enfermedad crónica, como, en este caso, una enfermedad reumática. Debemos facilitar la relación médico-paciente y utilizar un plan de tratamiento adecuado, prescribiendo el menor número de fármacos, adaptándonos a los hábitos del paciente. Debemos explicar el tratamiento, sus beneficios y posibles efectos indeseables según la comprensión del paciente sobre su enfermedad. Evidentemente, también se puede contar con la colaboración de los farmacéuticos.

Por último, quisiera mencionar que en los últimos meses se han publicado numerosos estudios en prestigiosas revistas internacionales que han demostrado que los COX-2, rofecoxib

de 1,35 euros; diclofenaco (50 mg/8h) asociado a omeprazol (20 mg/día), supone un coste diario total de 0,67 euros; ibuprofeno (600 mg/8h) asociado a omeprazol (20 mg/día) supone un coste diario total de 0,75 euros, y, por último, naproxeno (500 mg/8h) asociado a omeprazol (20 mg/día) representa en total 0,93 euros diarios (cálculos realizados con medicamentos genéricos).

Pese a ello, el coste del tratamiento de un proceso no depende únicamente del coste directo de los fármacos que se utilizan. Existen costes indirectos debidos a los efectos indeseables de todos estos fármacos, cuya magnitud debería ser evaluada. ■

“El coste del tratamiento de un proceso no depende únicamente del coste directo de los fármacos que se utilizan. Existen costes indirectos debidos a los efectos indeseables de todos estos fármacos, cuya magnitud debería ser evaluada”

PUNTO DE VISTA DEL PACIENTE. BENEFICIOS DE LOS NUEVOS TRATAMIENTOS ANTIINFLAMATORIOS: INHIBIDORES DE LA COX-2

Cuando la Liga Reumatológica Española (LIRE) me comunicó que se había solicitado el punto de vista que los pacientes teníamos sobre los beneficios de los nuevos tratamientos antiinflamatorios de la COX-2 para el Informe INESME sobre la seguridad de los inhibidores de la COX-2 y que fuese yo quien lo expusiese, me planteé qué era lo que en realidad se nos solicitaba, si mostrar el conocimiento que sobre ellos teníamos o saber la opinión que los pacientes nos hemos formado después de las informaciones contradictorias que han aparecido publicadas.

sionales (reumatólogos, rehabilitadores, fisioterapeutas, enfermeros, farmacéuticos, etc.) con una perspectiva científica y profesional. Por otro lado, la nuestra, muchas veces con un gran desconocimiento de la enfermedad, su evolución y sus tratamientos. Para nosotros, el dolor, la inflamación, la falta de movilidad o la fatiga tienen un enorme protagonismo por los cambios, en ocasiones radicales, que produce en nuestra forma de vida, tanto a nivel personal como profesional.

Esta doble percepción de la enfermedad hace que los pacientes sintan

“Para nosotros, lo más importante es cómo repercute la enfermedad en nuestra vida familiar, social y profesional y cómo poder mejorar nuestra calidad de vida”

Independientemente del enfoque que se nos solicitase y teniendo en cuenta las opiniones manifestadas por los pacientes con artritis reumatoide (AR) y patologías afines que contactan con la LIRE y con la Asociación Madrileña de Pacientes con Artritis Reumatoide, consideré que para poder entender nuestro punto de vista es necesario explicar primero cómo es la forma en que percibimos nuestra enfermedad, puesto que es lo que va a determinar nuestra forma de aceptar la medicación y de captar la información aparecida en los medios de comunicación.

Consideramos que hay una doble percepción de la enfermedad. Por un lado, está la visión de los profesio-

mos que los profesionales se preocupan sinceramente por la enfermedad, su tratamiento y control, pero como algo independiente de las personas que la padecemos, más interesados en la evolución de la enfermedad que en las repercusiones que la misma tiene sobre nosotros. Echamos en falta una mayor información sobre la enfermedad y sus tratamientos, puesto que este desconocimiento puede ocasionar un retraso en la aceptación de la enfermedad y el consiguiente abandono del tratamiento hasta que un empeoramiento hace imposible seguir ignorándola.

Para nosotros, lo más importante es cómo repercute la enfermedad en



D.ª Eulalia Alcaide

Secretaria de la Asociación Madrileña de Pacientes con Artritis Reumatoide
Con la revisión de: Dr. Javier Paulino Tévar - Presidente de Liga Reumatológica Española (LIRE)

nuestra vida familiar, social y profesional y cómo poder mejorar nuestra calidad de vida. Esto explica la forma tan positiva con la que se recibe cualquier noticia que pueda aparecer en los medios de comunicación y que nos haga concebir esperanzas sobre una mejoría de la enfermedad.

Las noticias que desde hace unos años han ido apareciendo sobre nuevos medicamentos para las enfermedades reumáticas, incluidos los inhibidores específicos de la COX-2, han provocado una serie de reacciones en los pacientes:

- 1º Una enorme expectación.
- 2º Desilusión.
- 3º Un sentimiento de haber sido defraudados.

En los inhibidores de la Cox-2 podemos ver estas reacciones:

1º Enorme expectación. Cuando en 1999 empezaron a aparecer las primeras informaciones sobre su futura comercialización, toda la información y publicidad que se dio fue positiva. La forma inadecuada de difundir esta información no dejó muy claro si se trataba de inmunosupresores o antiinflamatorios e hizo concebir la idea, a muchos pacientes y a sus familiares, de que estos medica-

mentos producirían una mejoría espectacular de la enfermedad, llegando incluso a curarla, como lo demuestran las llamadas telefónicas, correos electrónicos y cartas de pacientes recibidas en la Asociación Madrileña de Pacientes con Artritis Reumatoide y la LIRE.

2º Desilusión al tener la impresión de que se estaba hablando de antiinflamatorios iguales a los existentes. En junio de 1999, en el suplemento de salud de la revista Tiem-

cubriese las expectativas creadas, fuesen muy bien aceptados debido al fuerte rechazo que los pacientes tenemos, en muchas ocasiones, a medicarnos de forma continuada por los efectos secundarios que producen los fármacos.

3º Se produjo un sentimiento de haber sido defraudados y de creciente preocupación cuando comenzaron a aparecer una serie de artículos publicados en la prensa española, que

“Desearíamos que las informaciones que aparecen en los medios de comunicación estuvieran suficientemente fundamentadas por el debido respeto que se merecen los pacientes, en los que no hay que crear ni falsas expectativas ni miedos inútiles”

po, apareció un artículo en el que se avanzaba la llegada un nuevo fármaco para el año 2000 "aprobado por la Food and Drug Administration (FDA), máxima autoridad sanitaria norteamericana. Para la aprobación de este fármaco, se ha considerado su carácter inhibidor de la COX-2, enzima responsable del dolor y de las inflamaciones de las articulaciones afectadas, con un perfil de tolerancia y seguridad gastrointestinales y renales superior a la gama de AINE (antiinflamatorios no esteroideos) habituales".

Esta información dejaba claro que se trataba de antiinflamatorios, pero también que producían menos efectos secundarios gastrointestinales y renales, lo que hacía que, aunque no

tienen como punto de referencia el trabajo publicado en el Journal of the American Medical Association (JAMA), en los que se cuestiona la seguridad de estos antiinflamatorios, al publicarse que pueden aumentar la mortalidad cardiovascular. En medios científicos solventes, se ha criticado con fundamento y se ha demostrado suficientemente la inconsistencia de los argumentos manejados en el citado artículo del JAMA. Sin embargo, aparecen artículos en medios como El Mundo y El País que llevan la inquietud a los enfermos.

Aunque muchas de estas noticias han sido desmentidas con posterioridad, ello no ha tenido tanta repercusión sobre los pacientes debido a

que a las rectificaciones no se les ha dado tanta difusión.

Los pacientes, como consumidores o potenciales consumidores de fármacos que puedan aparecer en un futuro, pedimos que, considerando lo que ha sucedido con los últimos medicamentos que han llegado al mercado, se tenga en cuenta que para el paciente es mucho lo que se está decidiendo y que no se pueden dar noticias sobre los fármacos como si se tratase de cualquier producto de consumo y una información incompleta o parcial que cree malestar. Hay que tener presente que mientras los médicos tienen acceso a información científica y pueden cotejar la información que se recibe a través de los medios de comunicación, los pacientes no tenemos esa posibilidad y nos encontramos en una situación vulnerable. Por ello, desearíamos que las informaciones que aparecen en los medios de comunicación estuvieran suficientemente fundamentadas por el debido respeto que se merecen los pacientes, en los que no hay que crear ni falsas expectativas ni miedos inútiles.

En el punto de vista de los pacientes influye también el conocimiento que podamos poseer de la enfermedad y el tiempo de "convivencia" con ella. Hemos podido ver que cuanto mayor es el conocimiento de la enfermedad y el tiempo que se padece, la visión sobre los medicamentos suele ser más realista. ■

RELACIÓN COSTE-BENEFICIO EN EL EMPLEO DE LOS INHIBIDORES ESPECÍFICOS DE LA COX-2

Aunque en la actualidad no contamos en España con ningún estudio de Farmacoeconomía válido que permita estimar el coste de los tratamientos con los inhibidores específicos de las COX-2, sí existen cuatro estudios (español, americano, canadiense y suizo) que nos pueden acercar a conclusiones bastantes concretas.

El primero de ellos (1), es un estudio realizado en dos hospitales españoles en el que se valora a los pacientes ingresados por complicaciones gastrointestinales graves durante un año; y de entre ellos, los que podían estar motivados por la toma de

AINE. También se estudia cuánto supondría el coste del tratamiento de estos pacientes. En base a estos datos, se hace una extrapolación a lo que puede suceder en todo el conjunto del Sistema Nacional de Salud.

En total, en los dos hospitales, se cuantificaron 65.065 hospitalizaciones de las que el 0,89% (578 pacientes) se debió a complicaciones gastrointestinales graves. De esos 578 pacientes, el 38,1% (220 enfermos) estaba en tratamiento con AINE o, al menos, los habían tomado en las dos semanas anteriores a su ingreso en el hospital. Esta revisión permite establecer una relación causa-efecto entre los AINE y complicaciones gas-



Prof. Jesús Honorato
Presidente de INESME

trointestinales. Si extrapolamos estos resultados al conjunto del Sistema Nacional de Salud, el total de ingresos sería de 3.457.151 pacientes, de los cuales 54.623 habrían ingresado

TABLA I. RAM G.I. CELECOXIB VS AINE - (Estudio Americano)

	AINE (n=4394)	CELECOXIB (N= 8800)	% REDUCCIÓN	P
TOTAL DE RAM G.I	21,0%	16,7%	20,4%	< 0,001
DOLOR ABDOMINAL	6,2%	4,8%	22,5%	< 0,001
DISPEPSIA	5,9%	4,8%	18,6%	< 0,008
NÁUSEAS	3,4%	2,4%	29,4%	< 0,001
INTERRUPCIÓN DEL TTO. DEBIDA A RAM: G.I.	6,8%	5,2%	23,5%	< 0,001

TABLA II. RAM G.I. CELECOXIB VS AINE - (Estudio Americano)

	CELECOXIB (1,872 PT-AÑO)	AINE (937 PT-AÑO)	RR (93% CI)	P
INGRESOS H. POR RAM G.I.	1,06	2,23	0,48 (0,26-0,88)	0,018
INGRESOS H. POR U.G.	0,16	0,64	0,25 (0,06-1,00)	0,050
CIRUGÍA	0,27	0,21	1,25 (0,24-6,45)	0,78
VISITAS DEL MÉDICO	6,63	10,07	0,66 (0,50-0,86)	0,002
VISITAS DEL ESPECIALISTA	1,27	2,33	0,55 (0,31-0,97)	0,04
TRANSFUSIONES	0,11	0,74	0,14 (0,03-0,69)	0,015

■

“Si extrapolamos los datos obtenidos en un estudio realizado en España, el Sistema Nacional de Salud está empleando 8.112 millones de pesetas en tratar pacientes que ingresan por complicaciones gastrointestinales graves, producidas de una forma muy directamente relacionada con la toma de AINE. Es una cifra a tener en cuenta”

■

por complicaciones gastrointestinales severas y, de ellos, el 38,1% sus complicaciones gastrointestinales podrían estar en relación con la toma AINE.

El gasto de la asistencia global de los pacientes ingresados por este motivo en los dos hospitales estudiados (procedimientos quirúrgicos, asistencia hospitalaria, medicamentos, etc...) fue de 85.000.000 de pesetas, es decir, 389.000 pesetas por paciente. Si extrapolamos esta cantidad al total de los 20.000 enfermos que se calcula que habrán ingresado en todo el Sistema Nacional de Salud por complicaciones gastrointestinales severas, y calculamos que el 38,1% de ellos estaba en tratamiento con AINE, la conclusión final es que estamos empleando en el Sistema Nacional de Salud 8.112 millo-

nes de pesetas en tratar pacientes que ingresan por complicaciones gastrointestinales graves, producidas de una forma muy directamente relacionada con la toma de AINE. Es una cifra a tener en cuenta.

En la actualidad, sin embargo, no podemos relacionar qué impacto representaría la utilización de los COX-2 en nuestro país sobre estos 8.000 millones, aunque sí conocemos datos del exterior. Según un estudio americano realizado en Chicago (2), en el que se estudiaron 4.394 pacientes tratados con AINE clásicos y 8.800 con celecoxib, la reducción del total de reacciones gastrointestinales en el grupo de celecoxib es de un 20,4% en relación con los AINE (Tabla I). Asimismo, se observa una reducción del dolor abdominal (22,5%), dispepsia (18%), náuseas

(29%) y de interrupción del tratamiento por molestias gastrointestinales (23%). Todas las diferencias, excepto la dispepsia, son muy significativas. Además, y en todo caso, la dispepsia quizá sería la que menos costes podría tener en relación con el tratamiento y sus complicaciones. Por tanto, todas las tasas de reducción se sitúan por encima del 20% a favor del celecoxib, lo que implica un total de ahorro de costes bastante considerable.

En general, la reducción del riesgo relativo en los pacientes a los que se administró celecoxib se observó en todos los parámetros o complicaciones estudiadas que, en el caso de necesidad de transfusiones, una de las complicaciones de mayor gravedad, resulta espectacular (Tabla II). Esta reducción de complicaciones gastrointestinales se traduce de forma importante en la reducción de gastos. Si extrapolamos ese riesgo relativo de aproximadamente la mitad o menos, supondría ahorrar en nuestro país la mitad de esos 8.000 millones.

El estudio canadiense al que hacía referencia (3), realiza una comparación entre grupos de pacientes tratados con: celecoxib, diclofenaco más misoprostol, AINE sólo, AINE más inhibidor de la bomba de protones, AINE más antagonistas H₂, y otros AINE más misoprostol. Se estudió la aparición de molestias digestivas, acontecimientos digestivos graves, úlceras sintomáticas, anemias, etc...,

TABLA III. VALORES DE PROBABILIDAD DE CASO BASE DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS CON CADA ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO - (ESTUDIO CANADIENSE)

RÉGIMEN TERAPEÚTICO	MOLEST. DIGESTIVAS	ACONT. DIGESTIVO GRAVE	ÚLCERA SINTOMÁTICA	ANEMIA	ACONT. DIGES. GRAVE (CON SUPERVIVENC.)	MUERTE POR CAUSAS DIGESTIVAS
AINE SOLO	0,1698	0,056	0,0589	0,0102	0,0049	0,0007
CELECOXIB	0,0990	0,0021	0,0164	0,0029	0,0019	0,0003
DICLOFENACO/MISOPROSCOL	0,2105	0,0030	0,0212	0,0037	0,0027	0,0004
AINE+IBP	0,1087	0,0028	0,0194	0,0034	0,0025	0,0003
AINE+ARH ₂	0,1205	0,0055	0,03983	0,0067	0,0048	0,0007
AINE+ MISOPROSTOL	0,2020	0,0034	0,0236	0,0041	0,0030	0,004

TABLA IV. COSTES Y ACONTECIMIENTOS DIGESTIVOS ASOCIADOS AL USO DE CADA ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO EN UNA COHORTE DE 10.000 PACIENTES

RÉGIMEN TERAPEÚTICO	COSTES MEDIOS PONDERADOS	CASOS MOLESTIAS DIGESTIVAS	ACONT. DIGESTIVOS GRAVES	ÚLCERAS SINTOMAT.	CASOS ANEMIA	MUERTE POR CAUSAS DIGESTIVAS
CELECOXIB	2.726.900	990	39	298	52	5
AINE SOLO	2.615.900	1.699	102	1.071	186	12
AINE+ARH2	4.127.200	1.205	100	696	121	12
DICLOFENACO/MISOPROSCOL	3.647.600	2.106	55	386	67	7
AINE+ MISOPROSTOL	4.212.100	2.021	61	428	75	7
AINE+IBP	7.308.000	1.087	51	353	62	6

TABLA V. RAM G.I. CELECOXIBL VS AINE - (Estudio Americano)

ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO	COSTE PREVISTO (CHF)	
	ABSOLUTO	INCREMENTAL A CELECOXIB
CELECOXIB	435,06	
AINE SOLO	509,94	74,88
DICOFENACO/MISOPROSTOL	521,95	86,89
AINE+MISOPROSTOL	1.033,63	598,57
AINE+ARH2	1.021,09	766,03
AINE+IBP	1.414,72	979,66

y todos los índices son menores en el caso de celecoxib, salvo en el caso de muertes por causas digestivas, donde se calculó un 0,003% para celecoxib y un 0,003% para grupos tratados con AINE más inhibidores de la bomba de protones (Tabla III). Cada uno de ellos representa casi siempre más de la mitad de la reducción del riesgo de producirse esos efectos adversos digestivos.

En cuanto a los costes de estos tratamientos, en todos los casos eran más altos que con celecoxib, excepto en el caso de la administración de un AINE solo, AINE más antagonista H2 y misoprostol. Sin embargo, la población que recibe exclusivamente AINE en Canadá es cada día más reducida, por lo que se utiliza la asociación con misoprostol o antagonistas H2, en cuyo caso al AINE habría

que sumarle otros costes. En cualquier caso, el coste del fármaco no es lo más importante, ya que hay que tener muy en cuenta los costes provocados por los efectos adversos de los tratamientos.

Con todo ello, los costes medios-ponderados, calculados para una cohorte de 10.000 pacientes, son siempre superiores con cualquiera de los tratamientos en relación a lo que sucede con los grupos tratados con celecoxib, excepto en el caso de la administración de un AINE solo (Tabla IV).

El último estudio citado (4), realizado en Suiza, obtiene conclusiones similares: el tratamiento más económico, únicamente por detrás del AINE utilizado solo, es celecoxib. En el resto de los casos, todos los costes son muy superiores, incluso hasta

“En conclusión, todos estos datos permiten afirmar que la utilización de los COX-2 supone un ahorro significativo, en el tratamiento de los pacientes reumáticos, para los sistemas sanitarios”



TABLA VI. DATOS DE COSTOS PARA EL MODELO DE CELECOXIB OUTCOMES MEASUREMENT EVALUATION TOOL (COMET) EN SUIZA: CASO BASE

ELEMENTO DE COSTE	COSTE (CHF) CASO BASE
COSTE DIARIO DE DICLOFENACO / MISOPROSTOL	1,93
COSTE DIARIO DE COLECOXIB (CON LA DOSIS DIARIA MEDIA)	1,94
COSTE DIARIO DE ARH2	4,32
COSTE DIARIO DE MISOPROSTOL	3,19
COSTE DIARIO DE AINE	1,79
COSTE DIARIO DE IBP	5,71
COSTE DIARIO DE MISOPROSTOL REFLUJO GASTROESOFÁGICO	629
COSTE DE LA ÚLCERA NO COMPLICADA	1.195
COSTE DE LA ANEMIA CON HEMORRAGIA OCULTA	379
COSTE DE UN ACONTECIMIENTO DIGESTIVO GRAVE	3.556

cuatro veces más (Tablas V y VI). Si relacionamos estas cifras con lo que está sucediendo en nuestro país, el ahorro para el Sistema Nacional de Salud, sería muy importante.

En definitiva, cuando se realizan valoraciones económicas de un tratamiento, conviene tener en cuenta que el coste del fármaco utilizado representa una parte muy pequeña. Lo más importante es tener en cuenta el coste global del tratamiento por proceso y considerar que los efectos secundarios tienen una repercusión muy importante de encarecimiento del tratamiento. Todo ello, sin considerar los costes indirectos y los intangibles, a los que puede llevar la aparición de efectos secundarios, lo que nos conduciría a conclusiones mucho más contundentes.

En conclusión, todos estos datos permiten afirmar que la utilización de los COX-2 supone un ahorro significativo, en el tratamiento de los pacientes reumáticos, para los sistemas sanitarios. Posiblemente este ahorro es muy superior a lo que la simple estimación de los costes directos

puede hacer sospechar.

BIBLIOGRAFÍA

1. E. Vargas, L. Cabrera, A. Morón, et al.

Complicaciones gastrointestinales severas potencialmente relacionadas con el consumo de antiinflamatorios no esteroideos. Coste del tratamiento hospitalario para el Sistema Nacional de Salud en nuestro país.

An Med Interna. 2001. 18, 564-568.

2. J. L. Glodsten, G. Eisen, W. Stenson et al.

Celecoxib significantly reduces gastrointestinal-related health-care resource utilization compared to NSAIDs: Success-1 in osteoarthritis (OA) trial.

65th Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. November 2001. San Francisco CA.

3. R. Azabinski, T. A. Burke, J. Johnson, et al

An economic model for determining the costs and consequences of using various treatment alternatives for the management of arthritis in Canada.

Pharmacoeconomics 2001. 19 S1: 49-58.

4. J.U.M. Chancellor, E. Hunsche, E. De Cruz et al.

Economic evaluation of celecoxib, a new cyclo-oxygenase 2 specific inhibitor, in Switzerland.

Pharmacoeconomics 2001. 19. S1. 59-75. ■

