

**Salud** Millones de personas toman cada día dos nuevos antiinflamatorios que no dañan el estómago, pero que podrían aumentar el riesgo cardiovascular. Hay indicios de que su uso es mucho mayor de lo que recomiendan las indicaciones y de la prudencia que exige todo nuevo fármaco hasta que se comprueben todos sus posibles efectos adversos.

## Precaución con los nuevos antiinflamatorios

Las dudas sobre su seguridad cardiovascular exigen moderación en la prescripción y el consumo

**GONZALO CASINO, Barcelona**  
**D**os nuevos medicamentos lanzados a bombo y platillo el año pasado para tratar el dolor y la inflamación sin los problemas gástricos de la aspirina y otros fármacos similares, están despertando dudas y preocupación sobre su seguridad cardiovascular. La rápida popularidad alcanzada por Celebrex y Vioxx y su uso masivo obligan a "tener precaución a la hora de recetar estos productos a los pacientes con riesgo cardiovascular", hasta que se realicen estudios específicos que aclaren el alcance de este riesgo, según sugiere una reciente publicación científica. Mientras los laboratorios fabricantes, Pharmacia y Merck, respectivamente, descalifican este estudio por inconsistente y ratifican la seguridad de sus medicamentos, los expertos no pueden descartar, hoy por hoy, que estos fármacos provoquen infartos y aumenten la mortalidad cardiovascular.

La pretensión del trabajo publicado en el *Journal of the American Medical Association (JAMA)* el pasado 22 de agosto ha sido "agitar la bandera de la precaución" a la hora de recetar y consumir los nuevos fármacos contra la artrosis. Aunque no aporta datos nuevos sobre el riesgo cardiovascular de estos medicamentos, el análisis conjunto de cuatro estudios realizados alerta del riesgo de un consumo creciente que se presume desmedido e indiscriminado. "Estoy seguro de que hay mucha gente que toma estos medicamentos y no debería tomarlos", avisó hace unos meses el gastroenterólogo y asesor de la FDA (la agencia del medicamento de EE UU), Michael Wolfe.

Por su parte, la Agencia Española del Medicamento (AEM) ha reaccionado difundiendo un comunicado el 3 de septiembre en el que subraya y reitera la necesidad de recetar y utilizar estos medicamentos siguiendo las precauciones y pautas recomendadas. Y recuerda asimismo que entre los posibles efectos adversos del rofecoxib y el celecoxib (los principios activos de Vioxx y Celebrex, respectivamente) "no debe descartarse la posibilidad de signos o síntomas de hipertensión arterial, palpitaciones, edemas, insuficiencia cardíaca, insuficiencia ventricular izquierda o infarto de miocardio (excepcionalmente)".

El riesgo cardiovascular del consumo prolongado de estos medicamentos todavía no está bien establecido, porque los ensayos clínicos realizados no se diseñaron para evaluarlo. Probablemente no sea elevado, pero lo que está claro es que carecen del efecto cardioprotector de la aspirina. Ante las evidencias, la AEM aprobó el pasado 28 de agosto la modificación de la ficha técnica (la información dirigida a los profesionales sanitarios) de Vioxx para observar que no actúa como antiagregante de las plaquetas y que esto "puede tener importancia clínica en los pacientes con riesgo de episodios tromboembólicos".

El éxito del rofecoxib y el cele-



Entre el 60% y el 80% de la población mayor de 65 años padece artrosis. / CRISTÓBAL MANUEL

coxib (los "coxibs") ha sido el más espectacular de los últimos años, superior incluso al del sildenafil (Viagra). Como es habitual con los nuevos fármacos, su precio es muy superior al de los antiguos. En España, a pesar de su reciente introducción (Vioxx en enero de 2000 y Celebrex en septiembre), representan ya el 2% de la factura farmacéutica, y este porcentaje sigue creciendo.

Esto se explica en parte porque lesionan mucho menos la mucosa del estómago que el resto de los antiinflamatorios no esteroideos (aines), como el ibuprofeno, el naproxeno, la indometacina y la aspirina, a lo que hay que añadir la alta prevalencia de la artrosis en la población, especialmente en los mayores de 65 años (entre el 60% y el 80% la padece).

Ningún fármaco está libre de efectos adversos y los aines, antiguos o nuevos, no son la excepción. De los más de seis millones de personas que consumen aines en España, la cuarta parte sufre efectos adversos, según el estudio Episer 2000, realizado por la Sociedad Española de Reumatología (SER). Entre ellos, más de 123.000 son úlceras digestivas, y 41.000, hemorragias digestivas altas. Un estudio publicado el año pasado en la revista *Pain* por Martin Tramer muestra que uno de cada 1.200 pacientes que toman aines durante al menos dos meses morirá por complicaciones gastroduodenales.

Aunque los nuevos coxibs tienen una seguridad gástrica superior, "todavía es pronto para saber si su perfil de efectos adversos

no gastrointestinales es bueno", señala el epidemiólogo Andreu Segura, de la Universidad de Barcelona.

Por ahora, la SER recomienda limitar la utilización de los coxibs a "pacientes con factores de riesgo de desarrollar toxicidad gastrointestinal por aines". El tiempo dirá si el riesgo cardiovascular de los coxibs es más o menos alto y en qué medida desplazarán a los antiguos aines. El farmacólogo clínico Xavier Carné va más lejos al insinuar que el veredicto final sobre los aines lo dará el balance de mortalidad cuando se esclarezca si la originada por hemorragias digestivas causadas por los aines clásicos es mayor o menor que la cardiovascular ocasionada por los coxibs.

## El diseño de 'superaspirinas'

**L**os principios activos de Vioxx y Celebrex (rofecoxib y celecoxib, respectivamente) son dos nuevos antiinflamatorios no esteroideos o aines diseñados expresamente para evitar las lesiones gástricas que provocan la aspirina y otros.

Los aines clásicos actúan bloqueando la producción de prostaglandinas al inhibir la enzima ciclooxigenasa (cox), tanto la variante cox-1, que se expresa en

condiciones normales (ayuda a mantener la integridad de la mucosa gástrica y otras funciones), como la cox-2, que se expresa en respuesta a estímulos inflamatorios.

Al menos en teoría, el diseño de fármacos que inhibieran sólo la cox-2 permitiría actuar contra la inflamación sin los efectos adversos sobre la mucosa gastrointestinal de la aspirina y otros aines. El diseño de estas *superaspirinas* fue finalmente factible tras

el descubrimiento del gen humano responsable de la producción de cox-2 en la Universidad de Rochester (EE UU), que ahora reclama la lucrativa patente de todos los coxibs.

Los coxibs o inhibidores selectivos de la cox-2 se presentaban como los fármacos que desplazarían a lo largo de este siglo a los otros aines en el tratamiento del dolor y la inflamación. Y a juzgar por su fulgurante irrupción en el mercado,

parece que llevan camino de conseguirlo.

Sin embargo, la acción de las cox a través de las prostaglandinas no tiene una explicación tan sencilla como se presumía. Los coxibs tienen una seguridad gástrica mayor, pero no absoluta, y carecen del beneficioso efecto como antiagregante de plaquetas que tienen otros aines. Y como ocurre con cualquier fármaco nuevo y de uso masivo, tampoco hay que descartar que puedan dar desagradables sorpresas en forma de efectos adversos.

## Récord de beneficios en el primer año

**H**ace un año, poco antes de la inauguración de los Juegos Olímpicos de Sydney, varios medallistas históricos de EE UU aparecieron en *talk shows* y otros programas de televisión para hablar, no del deporte, sino de las bondades de los nuevos fármacos contra la artritis. Los *oros* Bruce Jenner, Dorothy Hamill y Bart Conner fueron pagados por Merck y por Pharmacia (las multinacionales fabricantes, respectivamente, de Vioxx y Celebrex) para promocionar sus medicamentos, según informó *The New York Times*.

Vioxx y Celebrex son los dos fármacos que encabezan la lista de beneficios obtenidos durante el primer año de su comercialización en toda la historia de la industria farmacéutica, por delante de otros éxitos comerciales tan sonados como el de Viagra. Esto se debe en parte a los buenos resultados de los ensayos clínicos, pero también a las expectativas creadas. Y especialmente a la agresiva y multimillonaria política comercial.

Nada parece diferenciar la mercadotecnia de los coxibs de la de cualquier otro producto. "La publicidad ha hecho que estos fármacos sean los de mayor éxito comercial", afirma Xavier Carné, farmacólogo clínico del hospital Clínico de Barcelona. "Aunque no deberían ser fármacos de primera línea, las presiones de la industria hacen que sí lo sean". En su opinión, la promoción de estos medicamentos choca con el uso racional y sobrepasa las indicaciones de su ficha técnica. "La publicidad agresiva de algunos productos que parecen aportar algo relevante va más allá de lo que la evidencia científica corrobora", sostiene.

Aunque en España la promoción y el éxito de los coxibs no han sido tan espectaculares como en Estados Unidos, las ventas son ya considerables. En 2000, el gasto total por aines fue de 32.489 millones, de los que 9.416 corresponden a los coxibs. En el primer trimestre de 2001, de los 20.125 millones gastados en aines, 8.282 corresponden ya a los coxibs, aunque, como los nuevos son más caros, la diferencia en envases es mayor: de los 17.819.000 envases de aines vendidos, 1.977.000 son de coxibs.