

El perfil de seguridad de los coxib y el riesgo de hepatotoxicidad

Dr. Fernando Bessone⁽¹⁾



Introducción

Los coxibs son drogas antiinflamatorias no esteroideas (DAINEs) diseñadas para inhibir selectivamente la ciclooxigenasa 2 (COX-2) (Tabla 1). Este grupo de compuestos ha ganado una gran popularidad en todo el mundo debido a su mejor tolerancia y perfil de seguridad gastrointestinal. Este concepto se ve reforzado cuando se analizan los resultados que comparan estos fármacos con el resto de los DAINEs no selectivos (1). Sin embargo, 4 de las 6 drogas pertenecientes a este género, ya fueron retiradas del mercado por eventos adversos serios. Esta situación evidencia probablemente un mal diseño de los estudios de *post-marketing* por parte de las empresas farmacéuticas, los cuales seguramente no incluyeron el número apropiado de personas expuestas que estadísticamente se necesitan para evidenciar reacciones adversas en un determinado período de tiempo.

Inicialmente y durante algunos años la aparición de eventos adversos cardiovasculares inducidos por estos compuestos han generado puntos de vista controvertidos (2,3). Debido al alto riesgo de infarto de miocardio e hipertensión arterial, el rofecoxib fue retirado por su fabricante (Merck Company) del Mercado farmacéutico en el año 2004 (4). Por otra parte, el valdecoxib y su prodroga parecoxib también fueron voluntariamente discontinuados por su fabricante (Bextra, Pfizer Canada Inc) y por la FDA en el año 2005. Las primeras evidencias de su mayor asociación a riesgo cardiovascular en un importante

número de casos fueron comunicadas por Nussmeier y colaboradores (5). Estos investigadores realizaron un estudio aleatorizado y doble ciego en 1671 pacientes, los cuales se randomizaron en tres ramas de tratamiento. Una de ellas recibió parecoxib intravenoso seguido por valdecoxib por vía oral mientras que las restantes fueron tratadas con valdecoxib más placebo o placebo como única sustancia. Los resultados evidenciaron claramente que el grupo tratado con valdecoxib y parecoxib mostró un mayor y significativo porcentaje de eventos cardiovasculares serios comparados con el placebo (infarto de miocardio, tromboembolismo pulmonar y paro cardíaco). Los cuadros de farmacodermia severa y de clara etiología alérgica (incluyendo varios reportes de síndrome de Stevens-Johnson), contribuyeron además al retiro de estos compuestos del mercado en forma definitiva por FDA (Food, Drugs Administration), EMEA (European Medicines Agency) y ANMAT en Argentina durante Abril de 2005 (6)

El celecoxib (con restricciones) y etoricoxib son los únicos constituyentes de este grupo de fármacos que continúan siendo comercializados con normalidad en muchos países del mundo.

Laine y colaboradores comunicaron recientemente una revisión sistemática de la literatura hasta 2007, donde analizaron críticamente ensayos controlados, meta-análisis y revisiones sobre el perfil de seguridad de los inhibidores selectivos de la COX-2 en pacientes con osteoartritis (OA) (7). Los resultados más importantes de este estudio mostraron que los coxibs cuando son utilizados para tratar dolor de tipo moderado a severo, poseen una eficacia terapéutica similar al resto de los DAINEs y mayor a la observada con el uso de paracetamol. Cuando los autores analizaron selectivamente los metanálisis, observaron que el 74% de los coxibs mostraron un riesgo menor

(1) Dr. Fernando Bessone

Profesor Adjunto de Gastroenterología
Facultad de Medicina
Universidad Nacional de Rosario

Presidente de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AAEEH)- Buenos Aires

de complicaciones gastrointestinales en comparación con el resto de los DAINEs.

En contraste con este hallazgo, estos mismos investigadores documentaron una tasa duplicada de riesgo de infarto de miocardio comparada con el placebo y con los pacientes tratados con naproxeno. No existieron en este estudio diferencias de riesgo cardiovascular cuando los coxibs fueron comparados con los DAINEs no naproxeno.

A pesar de estos resultados contradictorios, la FDA comunicó hace algunos años un leve incremento de riesgo cardiovascular originado por el consumo de coxibs.

El riesgo de hepatotoxicidad generado por estos fármacos puede presentar un amplio rango de variabilidad. Los compuestos comercializados actualmente (celecoxib y etoricoxib) parecieran tener un mínimo riesgo de injuria hepática. Sin embargo, en el otro extremo existen comunicaciones de hepatitis severa e insuficiencia hepática aguda grave inducida por lumiracoxib, las cuales condicionaron su retiro definitivo del mercado farmacéutico.

Características del daño hepático inducido por coxibs

Según recientes investigaciones, el compromiso hepático inducido por los coxibs es un evento poco común y se encuentra asociado a una incidencia anual de hepatotoxicidad de alrededor de 1 caso cada 100.000 personas expuestas (8). En un estudio a largo plazo que evaluó el perfil de seguridad del celecoxib en pacientes artríticos (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study-CLASS), los investigadores observaron un aumento de las transaminasas en el 0.6% de los casos, dentro de los cuales únicamente el 0.2% de ellos presentó un incremento de ALT mayor a 3 veces el límite superior al normal

(> 3 x LSN) (9). A pesar de los aislados reportes de hepatitis colestática sintomática comunicados con el uso de celecoxib, Maddrey y colaboradores en una revisión de 14 ensayos controlados, mostraron que la frecuencia de disfunción hepática inducida por celecoxib no fue significativamente diferente a la observada con la administración de placebo (0.8% vs 0.9% respectivamente) (10,11).

Un incremento en el nivel plasmático de transaminasas fue también asociado al uso de rofecoxib (2%) y a la administración de altas dosis de lumiracoxib (3%). En este estudio se constató una mayor frecuencia de hepatitis clínica en los pacientes que recibieron una dosis de lumiracoxib de 400 mg comparado con aquellos que recibieron ibuprofeno y naproxeno (12). Corroborando estos resultados, investigadores del Reino Unido documentaron que el uso de lumiracoxib se asoció a cuadros de un severo daño hepatocelular. Esta situación urgió a las autoridades de salud de esos países a retirar el fármaco del mercado farmacéutico en forma

definitiva (13). Además, el ministerio de salud escocés comunicó 20 casos de hepatitis aguda grave por lumiracoxib hasta el año 2007, de los cuales 14 (70%), desarrolló una hepatitis de tipo fulminante. Dos de estos pacientes fallecieron debido a una falla multiorgánica, mientras que 3 de ellos necesitaron un trasplante hepático. Reforzando estos datos, recientes reportes *postmarketing* provenientes de Australia muestran que el lumiracoxib utilizado en dosis de 200 mg /día también se asoció a injuria hepática severa (dos pacientes fallecieron y 2 necesitaron trasplante hepático). Esta grave situación también obligó a las autoridades sanitarias de ese país al retiro definitivo de la droga (14)

En contraposición a estos dramáticos resultados vinculados al lumiracoxib, el rofecoxib mostró en varios estudios estar asociado a una baja tasa de eventos hepáticos. Un aumento en los niveles séricos de ALT $\geq 3 \times$ LSN fue observado únicamente en un 1.8 cada 100.000 personas expuestas (7). A pesar de su aparente seguridad, Yan y colaboradores comunicaron dos casos muy bien documentados de hepatitis colestática inducida por rofecoxib (15). Los dos pacientes presentaron características clínicas e histológicas similares, sin embargo, difirieron en el perfil del laboratorio hepático. Uno de ellos mostró altos niveles de fosfatasa alcalina plasmática (FAL) asociado a una marcada injuria hepatocelular en zona 1 del lobulillo, mientras que en el restante se observó un significativo aumento de ALT concomitantemente a un mínimo incremento de FAL. En este último, la histología se caracterizó por un leve daño en zona 1 y 3 del acino hepático. Además de este reporte, otros 4 casos de hepatotoxicidad por rofecoxib fueron comunicados y caracterizados por una presentación clínica predominantemente colestática (16,17).

El valdecoxib también demostró tener un buen perfil de seguridad hepática. En una revisión sistemática que analizó 64 estudios aleatorizados donde se trataron pacientes con artrosis por un período máximo de 4 semanas, los investigadores observaron que el ibuprofeno, naproxeno, meloxicam, celecoxib y valdecoxib presentaron elevaciones de transaminasas superponibles con las del grupo placebo. Sin embargo, en este mismo análisis, el diclofenac y rofecoxib mostraron niveles de ALT superiores al resto de los DAINEs (18)

Por último, el etoricoxib pareciera ser el compuesto de este grupo que tiene el mejor perfil de seguridad hepática. Si bien no existen publicaciones que lo vinculen a daño hepático severo, un incremento de ALT y/o AST ($\geq 3 \times$ LSN) fue comunicado en aproximadamente el 1% de los casos que utilizaron el fármaco al menos durante un año (19,20). Este compuesto fue aprobado para su uso fuera de USA y extensamente estudiado en el programa MEDAL, el cual comparó etoricoxib (60-90 mg) vs diclofenac (150 mg). Los resultados obtenidos en esta investigación

mostraron que el incremento en la tasa de ALT o AST ($\geq 3 \times \text{LSN}$) fue del 0.7% vs 3.1 % respectivamente.

Cuando se analizó la tasa de discontinuación por causa hepática se observó un 0.3% para el grupo tratado con etoricoxib vs un 2.7% para aquellos que recibieron diclofenac.

La tasa de hospitalización por causa hepática en este mismo estudio fue

extremadamente baja para los dos fármacos (0 vs 0.02 respectivamente). No se constataron casos asociados a falla hepática aguda, trasplante hepático o muertes relacionadas con el tratamiento (21)

Aunque el mecanismo del daño hepático inducido por coxibs no ha sido aún totalmente dilucidado, Kang y colaboradores sugieren que la bioactivación del lumiracoxib y su principal metabolito [4'-hydroxylumiracoxib (M5)] podrían producir una marcada depleción del glutatión hepático (GSH), uniones covalentes a proteínas plasmáticas y estrés oxidativo. Todas estas reacciones tienen un demostrado efecto deletéreo sobre el metabolismo de las drogas y ya sea en forma separada o en conjunto, pueden generar injuria hepática asociada a diferentes grados de severidad (22).

Por otra parte, los mecanismos relacionados con la hepatotoxicidad inducida por DAINEs no selectivos son los que han sido más profundamente estudiados. Dentro de ellos, la injuria de tipo mitocondrial, el daño colestático y el stress oxidativo conforman los más conspicuos y extensamente investigados.

Una atractiva hipótesis realizada por un grupo de investigadores de la Clínica Mayo en Rochester sugiere que la inhibición de la prostaglandina E2 (PGE2) generada por algunos DAINEs, podría regular hacia abajo la proteína antiapoptótica Bcl-2 y a través de este mecanismo proteger a la célula hepática de la apoptosis inducida por los ácidos biliares (23)

El futuro

A pesar de que todavía es imposible predecir cual de los DAINEs utilizados en un paciente individual inducirá algún grado de toxicidad hepática y cual de ellos será normalmente metabolizado por el hígado, ya existen avanzadas líneas de investigación con resultados alentadores que están dirigidas al mejor entendimiento de la farmacogenética. Estos valiosos avances seguramente cambiarán la historia en el diagnóstico de hepatotoxicidad y permitirán que el médico alcance un fácil acceso a determinaciones de laboratorio donde se pueda investigar de rutina el polimorfismo genético implicado en el metabolismo de los medicamentos y conocer de ese modo la susceptibilidad individual a la injuria hepática inducida por fármacos (24)

RESUMEN

La mayoría de los coxib han sido retirados del Mercado (rofecoxib, valdecoxib, parecoxib y lumiracoxib) debido a la producción de eventos

adversos serios de tipo cardiovasculares, dermatológicos y hepatológicos.

El lumiracoxib indujo cuadros de hepatitis severa e insuficiencia hepática aguda que requirieron trasplante hepático en varios casos. Esta grave situación obligó a retirar la droga del mercado farmacéutico en forma definitiva. Es el único de los coxib que fue discontinuado por causa hepática.

Aquellos que aún continúan en el mercado farmacéutico, tienen un bajo potencial de hepatotoxicidad (celecoxib y etoricoxib). Aisladas comunicaciones de hepatitis colestática fueron publicadas con celecoxib mientras que el etoricoxib solo posee descripciones de casos donde la droga indujo bajos niveles de hipertransaminasemia asintomática.

Es muy difícil tener una respuesta sobre la exacta incidencia de hepatotoxicidad generada por estos compuestos debido a que no existen en la literatura estudios prospectivos que hayan comparado los diferentes coxib entre sí y/o con otros DAINEs de uso corriente, salvo el reciente estudio comunicado por Laine y colaboradores que comparó diclofenac con etoricoxib.

Una situación similar ocurre con estos compuestos a nivel del aparato digestivo. Si bien los coxibs parecieran mostrar una menor incidencia de complicaciones gastrointestinales (sangrado, úlceras, dispepsia), tampoco existen estudios prospectivos que hayan comparado el comportamiento de estas drogas con el paracetamol.

A pesar de todas estas limitaciones, los coxibs aprobados actualmente para uso clínico y comercializados en el mercado farmacéutico de muchos países, son drogas que poseen un muy bajo potencial de toxicidad hepática en relación al número total de prescripciones (1-2 casos por 100.000 personas expuestas)

Por último, la historia de los coxibs pone en evidencia algunas de las falencias de los sistemas encargados de la supervisión de fármacos. Un claro ejemplo de esta situación es la inadecuada evaluación de las drogas por las agencias reguladoras (tanto locales como internacionales), sumado al inapropiado número de pacientes utilizado para evaluar el comportamiento de un nuevo producto una vez que este ya fue lanzado al mercado farmacéutico (estudios de *posmarketing*)

Tabla 1.

Clasificación de los coxibs y tipo de compromiso hepático

De primera generación (Aprobados a partir de 1999)	Característica de la injuria hepática
- Celecoxib asintomática	Hipertransaminasemia Hepatitis colestática
- Rofecoxib asintomática	Hipertransaminasemia Injuria hepatocelular
leve y moderada	Hepatitis colestática
De segunda generación (Aprobados a partir de 2002)	
- Valdecoxib asintomática	Hipertransaminasemia
- Parecoxib asintomática	Hipertransaminasemia
- Lumiracoxib (severa y fulminante)	Injuria hepatocelular
- Etoricoxib asintomática	Hipertransaminasemia

Bibliografía

- Rainsford KD. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. In: *Inflammation in the Pathogenesis of Chronic Disease* Randall. By E. Harris, R. Bittman, D. Dasgupta, H. Engelhardt, L. Flohe, H. Herrmann, A. Holzenburg, H-P. Nasheuer, S. Rottem, M. Wyss and P. Zwickl. *Subcell Biochem.* 2007;42:3-27.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Bosi Ferraz M, Hawkey C, Hochberg M, Kvien T, Schnitzer T. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-1528
- Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs do not protect against coronary heart disease among people at high risk. *Evidence-based Cardiovascular Medicine* 2002; 6(2): 62
- Rainsford KD. The coxib controversies. *Inflammopharmacology* 2005;13:331-341
- Nussmeier N., Whelton A., Brown, M., Langford R., Hoeft A., Parlow J., Boyce S., and Verburg K. Complications of the COX-2 Inhibitors Parecoxib and Valdecoxib after Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2005;352:1081-91.
- FDA Requests Voluntarily Withdrawal of Valdecoxib (Bextra®) from US Markets: <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/COX2.htm>
- Laine L, White W., Rostom A., Hochberg M., COX-2 Selective Inhibitors in the Treatment of Osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 38:165-187
- Boelsterli UA. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: Focus on nimesulide. *Drug Saf* 2002;25:633-48.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowitz JB, Verburg KM, Geis GS. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study.* *JAMA* 2000;284:1247-55.
- Grieco A., Miele L., Giorgi A., Civello CM. and Gasbarrini A. Acute cholestatic hepatitis associated with celecoxib. *The Annals of Pharmacotherapy*: Vol. 36, No. 12, pp. 1887-1889.

- Maddrey WC, Maurath CJ, Verburg KM, Geis GS. The hepatic safety and tolerability of the novel cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib. *Am J Ther* 2000;7:153-8.
- Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehrsam E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:665-74.
- Medicines and Healthcare products Regulatory Authority. Lumiracoxib (Prexige): suspension of marketing authorisation; 2007. www.mhra.gov.uk/home/
- Techman A. Novartis Withdraws Lumiracoxib (Prexige®) in Australia in Response to Decision From Therapeutic Goods Administration to Cancel Registration. *CIAOMed.* August 14,2007. http://www.ciaomed.org/articles.cfm?articleID_1460.
- Yan B., Leung Y., Urbanski SJ., Myers RP. Rofecoxib-induced hepatotoxicity: A forgotten complication of the coxibs. *Can J Gastroenterol* 2006;20 (5):351-355
- Huster D, Schubert C, Berr F, Mossner J, Caca K. Rofecoxib-induced cholestatic hepatitis: Treatment with molecular adsorbent recycling system (MARS). *J Hepatol* 2002;37:413-4.
- Papachristou GI, Demetris AJ, Rabinovitz M. Acute cholestatic hepatitis associated with long-term use of rofecoxib. *Dig Dis Sci* 2004;49:459-61
- Rostom A, Goldkind L, Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:489-98.
- Baraf H, Fuentealba H, Greenwald M., Brzezicki J., O'Brien K., Soffer B., Polis A., Bird S., Kaur A., Curtis S., For The Edge Study Group. Gastrointestinal Side Effects Of Etoricoxib In Patients With Osteoarthritis: Results Of The Etoricoxib Versus Diclofenac Sodium Gastrointestinal Tolerability And Effectiveness (EDGE) Trial. *J. Rheumatol* 2007; 34(2):408-420
- Bessone, F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J. Gastroenterol* 2010, 16(45) : 5651-5661
- Laine L, Goldkind L, Curtis S, Connors L, Cannon C. How common is Diclofenac-associated liver injury? Analysis of 17,289 arthritis patients in a long term prospective clinical trial. *Gastroenterology* 2007;132 (Suppl 2):A742-3
- Kang P, Dalvie D, Smith E, Renner M. Bioactivation of lumiracoxib by peroxidases and human liver microsomes: identification of multiple quinone imine intermediates and GSH adducts. *Chem Res Toxicol.* 2009 22(1):106-17.
- Souto EO, Miyoshi H, Dubois RN, Gores GJ. Kupffer cell-derived cyclooxygenase-2 regulates hepatocyte Bcl-2 expression in cholechovenous fistula rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001 280:805-11.
- Fontana R., Seeff L., Andrade R., Bjornsson E., Day C., Serrano J. and Hoofnagle J. Standardization of Nomenclature and Causality Assessment in Drug-Induced Liver Injury: Summary of a Clinical Research Workshop. *Hepatology* 2010; 52: 730-742