

INFAC

ESKUALDEKO FARMAKOTERAPI INFORMAZIOA INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA DE LA COMARCA

<http://www.eukadi.net/sanidad>

LABURPENA / SUMARIO:

- INFAC EN INTERNET.
- ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS INHIBIDORES ESPECIFICOS DE LA CICLOOXIGENASA-2 (COX-2):
 - ROFECOXIB
 - CELECOXIB

INFAC EN INTERNET

En vista del gran auge que están teniendo las nuevas tecnologías en todos los campos de nuestra vida cotidiana, y en particular, la revolución que está suponiendo internet, los integrantes del comité de redacción del boletín INFAC creemos que es necesario que dicho boletín esté también disponible en la red. Así todos los internautas que lo deseen podrán consultarlo en este nuevo formato.

Por el momento, la dirección de internet del boletín INFAC es <http://www.euskadi.net/sanidad> y ahí se encuentra dentro de publicaciones de CEVIME (Centro Vasco de Información de Medicamentos). Esperamos que podáis disfrutar del boletín INFAC a través de la red.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS INHIBIDORES ESPECIFICOS DE LA CICLOOXIGENASA-2 (COX-2)

Introducción

Los fármacos Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE) son actualmente uno de los grupos terapéuticos más prescritos debido a la gran variedad de procesos en los que están indicados.

Su principal inconveniente es que se asocian con una alta incidencia de efectos adversos. Entre ellos se incluyen efectos a nivel renal, exacerbación del asma y efectos adversos a nivel gastrointestinal, que son los más frecuen-

tes y en algunos casos de carácter grave (úlceras gastroduodenal y hemorragia digestiva fundamentalmente) (1).

Se estima que un 5 a 8% de los pacientes que toman habitualmente AINE desarrollarán una úlcera duodenal. Esta incidencia varía según los factores de riesgo asociados al tratamiento con AINE. Así la edad mayor de 75 años, los antecedentes de úlcera péptica, de sangrado gastrointestinal y de patología cardiovascular son los principales factores de riesgo asociados con lesión gastrointestinal grave (1, 2).

Mecanismo de acción y tipos de COX

Los AINE actúan por inhibición de la ciclooxigenasa (COX), enzima responsable de la síntesis de prostaglandinas que actúan como mediadores de la respuesta inflamatoria pero también en procesos de protección de la mucosa gástrica (3).

A principios de los años 90 se descubrió la existencia de dos isoenzimas, COX-1 que se encuentra en la mayoría de los tejidos en condiciones normales (tracto gastrointestinal, riñones, plaquetas y otros tejidos) y cuyo principal papel es la regulación de la actividad celular. En contraste, la COX-2 es inducida rápidamente en el lugar del daño celular para mediar en la respuesta inflamatoria. También se encuentra en algún grado en condiciones normales en el riñón, cerebro y otros tejidos (1,3).

Hipótesis de la selectividad COX y evidencia clínica

Los AINE tradicionales inhiben ambos isoenzimas COX-1 y COX-2. Se cree que la actividad antiinflamatoria se debe fundamentalmente a la inhibición de la COX-2, mientras los efectos adversos gastrointestinales se deben al bloqueo de la COX-1. Teóricamente los AINE que inhiben preferentemente el isoenzima COX-2 producirían alivio del dolor e inflamación sin los efectos adversos gastrointestinales derivados del bloqueo COX-1 (3).

Esta "atractiva" hipótesis ha llevado a medir "in vitro" las actividades relativas COX-2/COX-1 de los AINE tradicionales (incluyendo aquellos en cuya promoción comercial se destacaba "acción preferente sobre la COX-2": meloxicam y nimesulida), así como a la investigación de nuevos AINE que inhiben selectivamente la COX-2. En los ensa-

yos realizados se trata de clasificar los AINE en función de la relación COX-2/COX-1 (1, 4).

De todos estos estudios se ha criticado que los valores COX-2/COX-1 obtenidos para cada AINE varían sustancialmente dependiendo del cultivo celular y de las condiciones experimentales empleadas, y que no siempre se corresponden con evidencias clínicas de gastrototoxicidad (1). Por ejemplo, en la mayoría de estos estudios el ibuprofeno apenas presenta selectividad por la COX-2, (1) sin embargo en los ensayos clínicos ha demostrado ser uno de los AINE que tiene mejor tolerancia gastrointestinal (5).

De la misma forma, meloxicam (con un índice COX-2/COX-1 que sugiere inhibición preferente de la COX-2) ha demostrado en un ensayo clínico frente a diclofenaco, que a dosis de 7,5 mg la incidencia de efectos adversos gastrointestinales leves es significativamente menor, pero no la de perforación, sangrado o úlcera gastroduodenal (6).

En otros ensayos se ha observado que a dosis de 15 mg, la incidencia de efectos adversos gastrointestinales de meloxicam no es significativamente inferior a la de otros AINE, lo que concuerda con la hipótesis de que a dosis altas se puede perder la selectividad COX-2. (4, 7). Estos resultados también se han obtenido en ensayos con nimesulida (8).

Recientemente se han desarrollado AINE inhibidores selectivos o específicos de la COX-2 para los que la selectividad COX-2 persiste incluso a altas concentraciones: rofecoxib y celecoxib. El primero de ellos ya se ha comercializado y celecoxib se comercializará a lo largo de este año.

ROFECOXIB

Indicaciones

Rofecoxib es un AINE inhibidor selectivo de la COX-2 aprobado para el alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis.

Eficacia clínica

No hay ensayos clínicos publicados que valoren la eficacia de rofecoxib en osteoartritis. Según la documentación del laboratorio se han realizado seis ensayos clínicos en los que rofecoxib a dosis de 12,5 y 25 mg una vez al día, fue más eficaz que placebo e igualmente eficaz que ibuprofeno 800 mg 3 veces al día y que diclofenaco 50 mg 3 veces al día (9).

Efectos adversos

Al igual que el resto de los AINE los efectos adversos más frecuentes se producen a nivel gastrointestinal: diarrea, náuseas, dispepsia, pirosis y molestias epigástricas (10).

En un estudio se analizaron los resultados combinados de 8 ensayos clínicos randomizados y doble ciegos para ver la diferencia en la incidencia de complicaciones ulcerosas (perforación, úlceras sintomáticas y úlceras sangrantes) en pacientes con osteoartritis y tratados con rofecoxib 12,5, 25 ó 50 mg al día u otros AINE (ibuprofeno 800 mg tres veces al día, diclofenaco 50 mg tres veces al día o nabumetona 1500 mg al día). La incidencia de complicaciones ulcerosas a lo largo de 12 meses fue significativa-

mente inferior con rofecoxib frente a otros AINE (1,33 complicaciones por 100 pacientes-año frente a 2,60 complicaciones por 100 pacientes-año). La incidencia acumulada de dispepsia fue también inferior para rofecoxib a los seis meses (23,5% frente a 25,5%) (11).

Otros efectos adversos frecuentes observados son: edema, retención de líquidos, mareos, hipertensión, cefalea y prurito (10,13).

Como con el resto de AINE, se ha comunicado toxicidad renal y aumento de transaminasas. A diferencia de otros AINE, los inhibidores selectivos COX-2 no inhiben la agregación plaquetaria ni aumentan el tiempo de sangrado (12). En cualquier caso actualmente no se disponen datos de tolerancia de la administración a largo plazo de rofecoxib.

Interacciones

Cuando se administra rofecoxib junto con rifampicina se produce una disminución de la concentración plasmática de rofecoxib, por lo que se recomienda utilizar la dosis de 25 mg de este último. Rofecoxib puede aumentar la concentración plasmática de metotrexato, por lo que se recomienda precaución tras la administración conjunta. También se recomienda precaución cuando se administre conjuntamente con anticoagulantes orales. Como otros AINE, puede disminuir ligeramente el efecto hipotensor de los IECA (10, 12).

Precauciones y contraindicaciones

Rofecoxib puede reducir el flujo renal, sobre todo en pacientes que padezcan alteraciones de la función renal, insuficiencia cardíaca no compensada o cirrosis. Se debe administrar con precaución en ancianos y en pacientes con historia previa de úlcera gastroduodenal, sangrado o perforación. No se ha establecido su seguridad en pediatría. Rofecoxib puede usarse concomitantemente con dosis bajas (antiagregantes) de ácido acetilsalicílico. A dosis superiores a 25 mg aumenta el

riesgo de síntomas gastrointestinales, edema o hipertensión (10,13).

Rofecoxib está contraindicado en pacientes con úlcera péptica aguda, o hemorragia gastrointestinal, en pacientes con disfunción hepática moderada o severa o que previamente han sufrido ataque agudo de asma, urticaria o rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico o urticaria provocado por ácido acetilsalicílico u otros AINE. También está contraindicado en casos de enfermedad intestinal inflamatoria y en aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva. Está contraindicado en el tercer trimestre de embarazo y durante la lactancia (10,13).

Posología y administración

Se recomienda comenzar el tratamiento con una dosis inicial de 12.5 mg en dosis única diaria. Se puede aumentar la dosis hasta un máximo de 25 mg al día.

Rofecoxib puede tomarse con o sin alimentos. En ancianos, se debe tener precaución al aumentar la dosis diaria de 12.5 a 25 mg. En insuficiencia renal moderada no se requiere ajuste de dosis pero en insuficiencia hepática leve no debe superarse la dosis diaria de 12.5 mg (10,13).

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS DIARIA RECOMENDADA	COSTE / MES
OFECOXIB Vioxx® comp mg Vioxx® suspensión oral	12.5-25 mg/día 12.5-25 mg/día	7.965 - 8.763 7.969 - 8.766
DICLOFENACO Diclofenac EFG comp 50 mg	150 mg/día	1.238 - 1.798
DICLOFENACO EFG + MISOPROSTOL Artrofect® 50/0,2 mg 40 comp	150/0,6 mg/día	5.040
DICLOFENACO EFG + OMEPRAZOL EFG	150/20 mg/día	8.005 - 8.565 (*)

* El coste/mes se ha calculado tomando la especialidad más cara y la más barata de Diclofenaco EFG.

CELECOXIB

Indicaciones

Celecoxib es un inhibidor selectivo del COX-2 aprobado por la Food and Drugs Administration (FDA) de EEUU para el tratamiento de la osteoartritis y de la artritis reumatoide (14,15). Aún no está comercializado en España y se desconocen las indicaciones con las que se aprobará.

Eficacia clínica

Osteoartritis: varios ensayos clínicos frente a placebo y de corta duración, sugieren la eficacia de celecoxib observándose mejoría clínica en 1 a 2 semanas de tratamiento. Las dosis efectivas fueron de 100 a 200 mg dos veces al día; sin embargo, en uno de los ensayos sólo la dosis de 200 mg dos veces al día fue más eficaz que placebo.

Hay otros tres ensayos clínicos no publicados y de 12 semanas de duración, en los que se encontró que 100 o 200 mg de celecoxib producían un alivio del dolor semejante al obtenido con naproxeno 500 mg dos veces al día. Es necesario que se publiquen estos ensayos para que puedan ser adecuadamente evaluados (14,15).

Artritis reumatoide: en un ensayo clínico publicado, randomizado, multicéntrico y controlado frente a placebo, de 12 semanas de duración y con 1149 pacientes que padecían artritis reumatoide sintomática, celecoxib a dosis de 100, 200 o 400 mg dos veces al día se mostró tan efectivo, pero no más que naproxeno 500 mg dos veces al día (16).

Hay otros dos ensayos clínicos no publicados frente a naproxeno y un ensayo frente a diclofenaco, cuyas conclusiones son similares. (1, 14, 15)

Efectos adversos

Los más comunes son dolor abdominal, diarrea y dispepsia. Igual que el resto de AINE puede alterar la función renal. Se ha documentado aumento de transaminasas (14). En el ensayo clínico ya citado en pacientes con artritis reumatoide, se observó que los síntomas gastroduodenales se manifestaban en el 19% de los pacientes que recibieron placebo, 26% de los pacientes que recibían diferentes dosis de celecoxib y 31% de los pacientes con naproxeno (16). Se desconoce si estas diferencias son significativas. A lo largo de las 12 semanas de tratamiento se encontraron úlceras endoscópicas en el 4% de los pacientes tratados con placebo, en el 5% de los tratados con celecoxib (no hay diferencias significativas con placebo) y en el 26% de los tratados con naproxeno (diferencias significativas con respecto a celecoxib y placebo) (16). De este ensayo se ha criticado que las úlceras no eran clínicamente importantes (sólo un paciente del grupo de naproxeno tuvo una complicación ulcerosa). Además, debido a la relativa baja frecuencia de complicaciones gastrointestinales graves asociadas a AINE, este estudio no tiene la suficiente potencia para mostrar diferencias significativas en la incidencia de complicaciones ulcerosas en los pacientes en tratamiento con placebo, celecoxib o naproxeno (3).

CONCLUSIÓN

Con los datos disponibles los nuevos inhibidores selectivos COX-2 no parecen ser más eficaces que los AINE tradicionales en las indicaciones aprobadas. Su potencial ventaja es la disminución de efectos adversos gastrointestinales.

- Cuando se compara la incidencia de dispepsia, las diferencias a favor de estos nuevos fármacos son discretas y

Interacciones

Fármacos inhibidores del citocromo CYP2C9 como zafirlukast, fluconazol y fluvastatina pueden aumentar la concentración plasmática de celecoxib. A su vez celecoxib puede aumentar la concentración plasmática de betabloqueantes, antidepresivos y antipsicóticos (14).

Precauciones y contraindicaciones

Se debe utilizar con precaución en pacientes con alteración hepática o renal, historia previa de úlcera gastroduodenal, sangrado digestivo o perforación. Como con el resto de AINE debe tenerse precaución en pacientes con hipertensión arterial, hipovolemia, fallo cardíaco, retención de fluidos, función renal alterada o tratamiento concomitante con IECA. Sobre todo en los ancianos, requiere monitorización el uso concomitante con anticoagulantes orales. Celecoxib puede usarse asociado a dosis bajas (antiagregantes) de ácido acetilsalicílico (15, 17).

En EEUU, donde celecoxib está ya comercializado, se han notificado 10 casos de muerte y 11 casos de sangrado gastrointestinal asociados a celecoxib. 5 de los pacientes fallecidos presentaron sangrado gastrointestinal, dos infarto de miocardio y el resto fallecieron uno por interacción de medicamentos, otro por problemas renales y otro por causas desconocidas (18).

Celecoxib está contraindicado en el tercer trimestre de embarazo, en pacientes alérgicos a sulfamidas, y en aquellos que han sufrido ataque de asma, urticaria o rinitis aguda asociados a ácido acetilsalicílico u otros AINE. No se ha estudiado su uso en pediatría (14, 15, 17).

Posología y administración

La dosis recomendada para osteoartritis es de 200 mg/día en una toma o 100 mg dos veces al día. Algunos pacientes pueden requerir 200 mg dos veces al día.

En artritis reumatoide se recomiendan dosis de 100 - 200 mg dos veces al día. Se deben reducir la dosis en insuficiencia hepática moderada y no se requiere ajuste de dosis en ancianos (14,15).

podrían no tener importancia clínica. El mayor beneficio es la disminución en la incidencia de úlceras endoscópicas, sin embargo en la mayoría de los pacientes estas úlceras no son clínicamente importantes.

- La mayoría de los ensayos clínicos no están publicados, por lo que resulta difícil su evaluación. Además, son de

corta duración, por lo que quedan por aclarar cuestiones de gran importancia como son: incidencia de efectos adversos gastrointestinales en pacientes de alto riesgo (historia previa de úlcera péptica, hemorragia digestiva...) así como en tratamientos crónicos o de larga duración, en los que la prevalencia de complicaciones gastrointestinales es mayor.

- En cuanto a otros efectos adversos comunes a todos los AINE, como los renales, hepáticos, etc no se ha demostrado con estos fármacos una menor incidencia.

Por otro lado, a la hora de establecer cuál es su papel en la terapia sería fundamental disponer de estudios que comparasen tanto la tolerancia gastrointestinal como la relación coste/efectividad de estos fármacos con la asociación de AINE + protector gástrico (misoprostol, omeprazol).

En resumen, el papel de los COX-2 selectivos debe ser reevaluado cuando se dispongan de datos sobre el uso en la población general y a largo plazo, así como de análisis farmacoeconómicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fung HB, Kirschenbaund HL. Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors for the treatment of Arthritis. *Clin Ther* 1999; 21: 1131-1157.
2. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, Geis GS. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123(4):241-9.
3. Peterson WL, Cryer B. COX-1-Sparing NSAIDs- Is the Enthusiasm Justified? *JAMA* 1999; 282: 1961-1963.
4. Hawkey C J. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999; 353: 307-14.
5. Henry D, Lynette L-Y Lim, García Rodríguez LA, Pérez Gutthann S, Carson JL, Griffin M, Savage R et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1999; 312: 1563-6.
6. Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumatol* 1998; 37(9): 937-45.
7. Patoia L, Santucci L, Furno P, Dionisi MS, Dell' Orso S, Romagnoli M. A 4-week, double-blind, parallel-group study to compare the gastrointestinal effects of meloxicam 7.5 mg, meloxicam 15 mg, piroxicam 20mg and placebo by means of faecal blood loss, endoscopy and symptom evaluation in healthy volunteers. *Br J Rheumatol* 1996; 35 (Suppl 1): 61-7.
8. Davis R, Brogden RN. Nimesulide. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 48(3): 431-54.
9. Vioxx®, resumen técnico del laboratorio MSD.
10. Vioxx®, ficha técnica de laboratorio MSD.
11. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, Harper SE, Peng-Liang Zhao, Hui Quan et al. Adverse Upper Gastrointestinal Effects of Rofecoxib Compared With NSAIDs. *JAMA* 1999;282:1929-1933.
12. Rofecoxib for osteoarthritis and pain. *Med Lett Drugs Ther* 1999; 41: 59-61.
13. Rofecoxib. En: Gelman CR, Rumack BH, Hess AJ, editores. DRUGDEX, System. MICROMEDEX, Inc, Englewood Colorado; 1999.
14. Celecoxib for arthritis. *Med Lett Drugs Ther* 1999; 41: 11-28.
15. Celecoxib. En: Gelman CR, Rumack BH, Hess AJ, editores. DRUGDEX, System. MICROMEDEX, Inc, Englewood Colorado; 1999.
16. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC et al. Anti-inflammatory and Upper Gastrointestinal Effects of Celecoxib in Rheumatoid Arthritis. A randomized Controlled Trial. *JAMA* 1999; 282: 1921-1928.
17. Celebrex®, ficha técnica en Suiza.
18. Celecoxib linked to GI deaths in five patients. *Pharmacotherapy News Network* April 20 1999.

Por ser ROFECOXIB Y CELECOXIB fármacos de reciente comercialización y en relación a sus posibles reacciones adversas, es de gran importancia que se notifiquen al Centro de Farmacovigilancia del País Vasco cuantas sospechas de reacción adversa a dichos fármacos se tenga conocimiento.

IDAZKUNTZA BATZORDEA / CONSEJO DE REDACCIÓN

Iñigo Aizpurua (Responsable de CEVIME), María Armendáriz* (C. Gipuzkoa-Oeste),
Arritxu Etxeberria* (C. Gipuzkoa-Este), Julia Fernández* (C. Bilbao),
Susana Fernández* (C. Uribe), Iñaki García* (C. Gipuzkoa-Oeste), Josune Iribar* (C. Gipuzkoa-Este),
Nekane Jaio* (C. Interior), Itxasne Lekue* (C. Ezkerraldea-Enkarterri), Javier Martínez* (C. Araba),
Carmela Mozo* (C. Gipuzkoa-Este), Elena Ruiz de Velasco* (C. Bilbao),
Rita Sainz de Rozas* (C. Ezkerraldea-Enkarterri), Elena Valverde* (C. Gipuzkoa-Oeste),

* *Farmacéuticos de Comarca*

GALDERA, IRADOKIZUN EDO PARTE-HARTZE LANAK NORI ZUZENDU PARA CONSULTAS, SUGERENCIAS Y APORTACIONES DIRIGIRSE A:

Zure komarkako farmazialaria / El farmacéutico de su comarca

ISSN: 1575054-X

D.L.: BI-587-99



Osakidetza
Servicio vasco de salud



OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD