

También en este número:

Novedades de la Tarjeta Amarilla

pág. 8

Toxicidad gastrointestinal de los inhibidores de la COX-2: celecoxib y rofecoxib

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) inhiben la ciclooxigenasa (COX), enzima necesaria para la síntesis de prostaglandinas, del que se han identificado dos isoenzimas. La COX-1, presente en diversos tejidos, sería responsable de la síntesis de prostaglandinas con funciones citoprotectoras en la mucosa gástrica. La COX-2 se puede detectar en diversos tejidos cuando se desencadena un proceso inflamatorio, e interviene en la regulación homeostática en el riñón.¹ Un antiinflamatorio que inhiba de manera selectiva la COX-2, sin inhibir la COX-1, produciría el efecto antiinflamatorio sin los efectos indeseados derivados de la inhibición de la COX-1, como los gastrointestinales.

En un número anterior se trató sobre el meloxicam, un AINE con mayor selectividad por la COX-2 que los demás AINE, pero del que no se ha demostrado que produzca menos efectos tóxicos gastrointestinales (véase *Butll Groc* 1997; 10: 5-8). El celecoxib (Celebrex[®]) y el rofecoxib (Vioxx[®]) son dos nuevos antiinflamatorios inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2). El celecoxib está aprobado para el tratamiento de la artrosis y la artritis reumatoide, y el rofecoxib para el tratamiento de la artrosis. A dosis terapéuticas inhiben

la COX-2, pero no se ha observado que inhiban la COX-1, y se ha sugerido que producirían menos reacciones adversas gastrointestinales.²

En el tratamiento de la artrosis y de la artritis reumatoide el **celecoxib** (100-200 mg cada 12 h) mejora los signos y los síntomas de manera similar al naproxeno (500 mg cada 12 h)^{3,4} y al diclofenaco (75 mg cada 12 h).⁵ En el tratamiento del dolor por cirugía dental, el efecto analgésico del celecoxib en dosis única (100 o 200 mg) es inferior al de 550 mg de naproxeno o al de 400 mg d'ibuprofeno.⁶ En la poliposis adenomatosa familiar (que tiene un pronóstico vital de cáncer de colon de un 100%) el celecoxib reduce el número y el tamaño de los pólipos.⁷ El **rofecoxib** (12,5 a 25 mg al día) se ha mostrado tan eficaz como diclofenaco (50 mg cada 8 h), ibuprofeno (800 mg cada 8 h) y nabumetona (1,5 g al día) en el tratamiento de la artrosis.⁸ En el dolor después de extracción dental, una dosis de 50 mg de rofecoxib ha mostrado una eficacia analgésica similar a 400 mg de ibuprofeno⁹ y superior a 200 mg de celecoxib.¹⁰ El rofecoxib (25 mg al día) también se ha mostrado eficaz en la dismenorrea.¹¹ **No se han publicado ensayos clínicos comparativos con analgésicos.**

Efectos adversos gastrointestinales

Los efectos indeseados más frecuentes de **celecoxib** y **rofecoxib** son dolor abdominal, diarrea y dispepsia. Se han descrito algunos casos de toxicidad renal, pancreatitis y hepatitis con celecoxib.¹² A diferencia de otros AINE, no inhiben la agregación plaquetaria ni alargan el tiempo de sangría.¹³

En ensayos clínicos de 12 semanas de duración, la incidencia de lesiones gastroduodenales diagnosticadas por endoscopia en los pacientes tratados con **celecoxib** (200 mg cada 12 h) ha sido inferior que en los tratados con diclofenaco (75 mg cada 12 h), naproxeno (500 mg cada 12 h), o ibuprofeno (800 mg cada 8 h).^{4,6} En estudios endoscópicos de hasta 24 semanas el **rofecoxib** (25 o 50 mg al día) se ha asociado a una menor incidencia de úlcera gastroduodenal que el ibuprofeno (800 mg cada 8 h).¹⁴ En un análisis conjunto de ocho ensayos clínicos en más de 5.000 pacientes con

artrosis, se ha observado que un tratamiento de 12 meses con rofecoxib (de 12,5 a 50 mg al día) se asocia a una menor incidencia de úlcera sintomática, perforación y hemorragia gastrointestinal (1,3%) que con ibuprofeno, diclofenaco o nabumetona (1,8%).¹⁵ Aunque es estadísticamente significativa, esta diferencia es muy escasa. La cuestión clínica clave es si esta disminución tan discreta de la incidencia de complicaciones de la úlcera justifica la prescripción de un inhibidor selectivo de la COX-2, en lugar de un AINE no selectivo.¹⁶ De hecho, se han descrito casos de gastropatía y de hemorragias petequiales en pacientes tratados con celecoxib (200 mg al día) y la FDA obliga a advertir sobre el riesgo de efectos adversos gastrointestinales en la ficha técnica.¹⁷ El rofecoxib, y probablemente el celecoxib, podrían estar indicados en los pacientes con riesgo de complicaciones de úlceras inducidas por AINE, como los mayores de 75 años y los que tienen antecedente de úlcera o de hemorragia digestiva.

- El desarrollo de los AINE selectivos sobre la COX-2, como celecoxib (Celebrex[®]) y rofecoxib (Vioxx[®]), abre la posibilidad de obtener un efecto antiinflamatorio sin lesionar la mucosa gastroduodenal.
- El celecoxib ha sido aprobado para el tratamiento de la artrosis y la artritis reumatoide. El rofecoxib está aprobado para el tratamiento de la artrosis.
- No se han publicado ensayos clínicos comparativos con analgésicos no antiinflamatorios (por ejemplo, paracetamol) en el tratamiento del dolor, la artrosis o la dismenorrea.
- En un metanálisis de ocho ensayos clínicos muy heterogéneos sobre rofecoxib en el tratamiento de la artrosis, la incidencia acumulada sumada de úlcera sintomática, perforación y hemorragia en 12 meses fue de 1,33 por 100 pacientes-año con rofecoxib, y de 2,60 por 100 pacientes-año con otros AINE.
- Se han descrito casos de aumento de las concentraciones de metotrexato con rofecoxib, aumento de las de litio con celecoxib, y aumento del efecto anticoagulante de la warfarina con ambos.
- Dado que todavía no se conoce bien cuáles son las funciones fisiológicas de la COX-2, no se puede descartar que estos fármacos produzcan, a más o menos largo plazo, otros efectos adversos inesperados sobre otros órganos o sistemas.
- El precio de rofecoxib y celecoxib es mucho más elevado que el de los AINE clásicos. Los laboratorios fabricantes dicen que, no obstante, resultan aproximadamente igual de caros porque se puede ahorrar el coste de los antisecretores (como ranitidina, omeprazol, etc.).
- En definitiva, estos fármacos no se pueden considerar antiinflamatorios de primera elección. Sin embargo, pueden constituir una alternativa adecuada en pacientes con artritis reumatoide mayores de 70 años o con antecedente de úlcera o de hemorragia digestiva. También pueden ser adecuados para el tratamiento de la dismenorrea si la paciente presenta antecedente de úlcera o de hemorragia digestiva. Para los demás cuadros de dolor, el paracetamol, que está desprovisto de toxicidad digestiva, es de primera elección.

Por otro lado, todavía se desconocen los efectos de la inhibición selectiva de la COX-2 sobre otros órganos. Algunos estudios sugieren que podría interferir la ovulación, la remodelación ósea y la cicatrización de las úlceras gástricas, podría tener un efecto protrombótico e, incluso, aumentar la inflamación.^{18,19} También se ha sugerido que participaría en la "tolerancia oral", que es el conjunto de mecanismos que impiden que se produzca una respuesta inmunitaria a los alimentos y bacterias intestinales, y sin los cuales el riesgo de desencadenar enfermedades autoinmunes aumentaría.²⁰

Se han descrito casos de aumento de las concentraciones de metotrexato con rofecoxib, aumento de las de litio con celecoxib, y aumento del efecto anticoagulante de la warfarina con ambos.²¹ Dado que el celecoxib es metabolizado en el hígado por el CYP2C9, la administración concomitante de inhibidores de esta isoenzima, como zafirlukast, fluconazol o fluvastatina, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de celecoxib. Por otro lado, el celecoxib inhibe la actividad del CYP2D6 y puede aumentar las concentraciones de algunos bloqueadores β -adrenérgicos (metoprolol), antidepresivos (fluoxetina, nortriptilina) y antipsicóticos (haloperidol). El celecoxib está contraindicado en pacientes alérgicos a las sulfamidas.

Conclusión

El celecoxib y el rofecoxib son dos nuevos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que inhiben de manera selectiva la COX-2. En el tratamiento de la artrosis, el celecoxib y el rofecoxib han mostrado una eficacia comparable a la de otros AINE, y en la artritis reumatoide el celecoxib también ha sido similar. En el dolor agudo y en la dismenorrea, el rofecoxib ha mostrado una eficacia analgésica similar a la de otros AINE.

En estudios endoscópicos a corto plazo, los pacientes tratados con celecoxib o rofecoxib presentan menos úlcera gastroduodenal que los tratados con otros AINE. El tratamiento con rofecoxib se asocia a una menor incidencia de úlcera, hemorragia y perforación gastrointestinal. El rofecoxib, y probablemente el celecoxib, podrían estar indicados en los pacientes con riesgo de complicaciones de úlceras inducidas por AINE, como los mayores de 75 años y los que tienen antecedente de

úlcera o de hemorragia digestiva. Dado que son fármacos con un mecanismo de acción relativamente nuevo, y que se desconocen los efectos de la inhibición selectiva de la COX-2 sobre otros órganos, hay que ser prudente en su uso y estar atento a la posibilidad de efectos adversos inesperados.

Bibliografía

1. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-99.
2. Hawkey CJ. *Lancet* 1999; 353: 307-14.
3. Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JI, et al. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 1095-105.
4. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, et al. *JAMA* 1999; 282: 1921-8.
5. Emery P, Zeidler H, Kvien TK, et al. *Lancet* 1999; 354: 2106-11.
6. Anónimo. *Med Lett Drugs Ther* 1999; 41: 11-2.
7. Gottlieb S. *BMJ* 1999; 319: 1155.
8. Scott LJ, Lamb HM. *Drugs* 1999; 58: 499-505.
9. Morrison BW, Christensen S, Yuan W, et al. *Clin Ther* 1999; 21: 943-53.
10. Malmstrom K, Daniels S, Kotey P, Seidenberg BC, Desjardins PJ. *Clin Ther* 1999; 21: 1653-63.
11. Morrison BW, Daniels SE, Kotey P, Cantu N, Seidenberg B. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 504-8.
12. Carrillo-Jiménez R, Nurnberger M. *Arch Intern Med* 2000; 160: 553-4.
13. Leese PT, Hubbard RC, Karim A, Isakson PC, Yu SS, Geis GS. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 124-32.
14. Laine L, Harper S, Simon T, et al. *Gastroenterology* 1999; 117: 776-83.
15. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, et al. *JAMA* 1999; 282: 1929-33.
16. Peterson WL, Cryer B. *JAMA* 1999; 282: 1961-3.
17. Mohammed S, Croom II DW. *N Engl J Med* 1999; 340: 2005-6.
18. Anónimo. *Med Lett Drugs Ther* 1999; 41: 59-61.
19. Josefson D. *BMJ* 1999; 319: 1518.
20. Anónimo. *Scip* 1999; 2464: 21.
21. Mersfelder TL, Stewart LR. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 325-7.

Visite el web de la *Fundació Institut Català de Farmacologia* y consulte el programa y calendario de la

Maestría en Farmacoepidemiología

<http://www.icf.uab.es>

Novedades de la Tarjeta Amarilla

Durante los meses de enero y febrero hemos recibido 147 notificaciones. Hasta el 31 de diciembre de 1999, el número total de casos notificados en Cataluña era de 11.590. Hasta el 29 de noviembre, el número de casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia era de 62.849. En la figura se puede observar el número medio de notificaciones recibidas por mes durante el período 1983-1999 y la evolución del número de notificaciones durante en el año 2000.

Un caso notificado: Amnesia per zolpidem

Se trata de una paciente de 32 años a la que se prescribió zolpidem (5 mg al día) por insomnio. Dos días después de comenzar a tomarlo, notó episodios de amnesia y desorientación, que no cedieron hasta que se suspendió el tratamiento, dos días después.

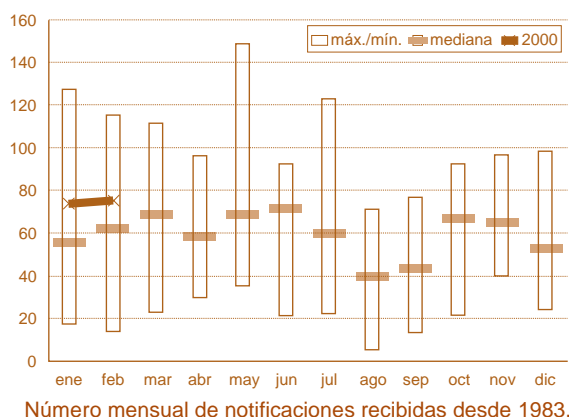
El zolpidem es un hipnótico de estructura química diferente a la de las benzodiacepinas, pero que se fija al receptor benzodiacepínico que forma parte del complejo del receptor del GABA. Su efecto es de inicio rápido y de corta duración ($t_{1/2} = 2$ h).¹ Tiene un perfil de efectos indeseados similar al de las benzodiacepinas de acción corta. Se han descrito cuadros psicóticos y/o amnésicos^{2,3} y casos de tolerancia y dependencia.⁴⁻⁶ En algunos estudios en voluntarios sanos se han compara-

do los efectos del zolpidem sobre las funciones psicomotoras y la memoria con los del triazolam, y se ha observado que ambos hipnóticos producen una afectación similar de estas funciones.^{7,8}

Hasta ahora hemos recibido 27 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a zolpidem. Las reacciones psiquiátricas constituyen la mitad de las notificadas e incluyen tres casos de amnesia. También hay 10 casos de alucinaciones, tres de pesadillas, dos de confusión, uno de sonambulismo, uno de agresividad y uno de dependencia.

Bibliografía

1. Parfitt K. *Martindale: The complete drug reference*, 32th ed. Massachusetts: *Pharmaceutical Press*; 1999.
2. Canaday BR. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 687-9.
3. van Puijenbroek EP, Egberts AC, Krom HJ. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34: 318.
4. Cavallaro R, Regazzetti MG, Covelli G, Smeraldi E. *Lancet* 1993; 342: 374-5.
5. Gericke CA, Ludolph AC. *JAMA* 1994; 272: 1721-2.
6. Ravishanjkar A, Carnwath T. *J Psychopharmacol* 1998; 12: 103-4.
7. Berlin I, Warot D, Hergueta T, Molinier P, Bagot C, Puech AJ. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 100-6.
8. Wesensten NJ, Balkin TJ, Belenky GL. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48: 115-22.



Director Joan-Ramon Laporte. **Redacción i coordinació** Montserrat Bosch.

Comité editorial Antònia Agustí, Josep Maria Arnau, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Eduard Diogène, Albert Figueras, Lluïsa Ibáñez, Joan-Ramon Laporte, Consuelo Pedrós, Antoni Vallano, Xavier Vidal.

ISSN 0214-1930

© Institut Català de Farmacologia. CSU Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 427 46 46. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. La Fundació Institut Català de Farmacologia es independente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en **Butlletí Groc** no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.

Suscripciones. España, 2.600 ptas. (15,63 €); extranjero 18 \$.

Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia (envíenos la fotocopia del carnet de estudiante)

Esta publicación se realiza con la ayuda del



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquen-ho a l'Institut Català de Farmacologia.