

ARTÍCULO ESPECIAL

Uso racional de rofecoxib

J.M. Álvaro-Gracia Álvaro^a, J. González Enríquez^b, R. Ramírez Arrizabalaga^c, R. Sanmartí Sala^d,
F. Villasante Claudios^e y P. Ferré de la Peña^f

^aServicio de Reumatología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. ^bAgencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. ^cEquipo Atención Primaria. Canillejas. Madrid. ^dServicio de Reumatología. Hospital Clínic. Barcelona. ^eCentro de Salud Orcasitas. Madrid. ^fCentro de Información de Medicamentos. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

Palabras clave: Antiinflamatorios; Inhibidores COX-2; Rofecoxib; Uso racional medicamentos.

El rofecoxib es un nuevo antiinflamatorio no esteroide (AINE), perteneciente a una nueva clase (los coxibs), recientemente autorizado en España, con la única indicación de «alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis». Esta enfermedad afecta al 60-80% de la población mayor de 65 años.

Teniendo en cuenta la novedad de este fármaco y sus características de eficacia, seguridad y coste, se ha considerado conveniente establecer unas recomendaciones de uso basadas en los datos disponibles hasta la fecha.

Los AINE, grupo en el que se incluye el rofecoxib, son actualmente unos de los fármacos más utilizados. Se estima que en España los consumen anualmente más de 4 millones de personas, de las cuales un 30-40% son mayores de 65 años. En 1999, el consumo de AINE supuso un gasto de 37.000 millones de pesetas para el Sistema Nacional de Salud, y su consumo se ha incrementado notablemente en los últimos años.

Son eficaces en el alivio de los síntomas de la artrosis (dolor, rigidez) y en la mejoría de la capacidad funcional, aunque no modifican la historia natural de la enfermedad. No existen diferencias apreciables respecto a la eficacia de los distintos AINE incluido rofecoxib, cuando se utilizan a dosis equipotentes. Por otra parte, es importante resaltar que muchos pacientes con artrosis no requieren el uso de AINE y pueden controlarse con medidas no farmacológicas (educación, terapia física, pérdida de pe-

so) y/o analgésicos simples como el paracetamol.

¿Cómo actúan los AINE?

Los AINE actúan inhibiendo la ciclooxigenasa (COX), con lo que inhiben la producción de prostaglandinas (PG) a partir del ácido araquidónico. Existen 2 isoformas de esta enzima, la COX-1 y la COX-2. La primera se expresa en condiciones normales en casi todo el organismo y es responsable en su mayor parte de las funciones fisiológicas de las PG, como por ejemplo el mantenimiento de la integridad de la mucosa gastrointestinal. La segunda se expresa fundamentalmente en respuesta a estímulos inflamatorios y es responsable de la producción de PG que participan en la inflamación.

Los AINE tradicionales inhiben tanto la COX-1 como la COX-2. Se presume que su acción antiinflamatoria dependería fundamentalmente de la inhibición de la COX-2, mientras que sus efectos secundarios sobre la mucosa gastrointestinal estarían en relación con la inhibición de la COX-1. La principal consecuencia de ello consiste en que fármacos que inhiban selectivamente la COX-2 podrían conseguir la misma eficacia antiinflamatoria que los AINE clásicos, sin los efectos secundarios derivados de inhibir la COX-1. Aunque dicho planteamiento pueda ser cierto, conviene señalar que la mayor seguridad gastrointestinal de estos fármacos no significa necesariamente que estén libres de todo riesgo. Además la COX-2 desempeña un papel homeostático importante en diversos órganos como el riñón, por lo que fármacos inhibidores selectivos de esta enzima presentan otros efectos secundarios típicos de los AINE clásicos como alteraciones de función renal y metabolismo hidroelectrolítico.

A diferencia de los AINE tradicionales, los inhibidores selectivos de la COX-2 no actúan sobre la agregación plaquetaria.

El rofecoxib es un inhibidor selectivo de la COX-2, por lo que actúa inhibiendo la síntesis de las PG que participan en la inflamación. Rofecoxib no inhibe la COX-1 a las dosis farmacológicas recomendadas.

Perfil de seguridad

AINE clásicos

El principal problema de los AINE son las complicaciones gastrointestinales graves, úlcera sintomática, hemorragia, perforación (PUB). No obstante, aunque la incidencia de úlceras endoscópicas es elevada (15-30%), sólo una pequeña proporción de los consumidores habituales de AINE, alrededor del 1-2%, presenta una complicación grave. El riesgo relativo de dichas complicaciones es 4-5 veces superior en los tratados con AINE que en los no consumidores de estos fármacos. Este riesgo se incrementa linealmente con la dosis y con el tiempo de exposición, presentando cierta variabilidad entre los distintos AINE.

Los AINE son los responsables del 40% de los ingresos hospitalarios por hemorragia gastroduodenal, con una tasa de mortalidad del 5-10%. Para disminuir estos efectos, en los pacientes con factores de riesgo de desarrollar toxicidad gastrointestinal se utilizan gastroprotectores como omeprazol o misoprostol. Estos fármacos han demostrado ser eficaces en la disminución de úlceras endoscópicas durante la terapia con AINE. La prevalencia de dispepsia es muy variable (5-50%) y constituye una de las principales causas de abandono del tratamiento.

Este protocolo es el resultado de un trabajo conjunto de la semFYC (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria), la SER (Sociedad Española de Reumatología) y el Ministerio de Sanidad, para el uso racional de rofecoxib.

(Aten Primaria 2000; 26: 633-635)

Los AINE pueden también producir toxicidad potencialmente grave hematólogica y renal.

Rofecoxib

El análisis de los datos de los ensayos clínicos de rofecoxib en pacientes con artrosis evidencia una reducción de los efectos adversos graves en los pacientes tratados con rofecoxib en comparación con AINE clásicos.

El riesgo absoluto de complicaciones graves (perforaciones, úlceras sintomáticas y hemorragias) observado en ensayos clínicos tras 12 meses de tratamiento fue del 1,3% con rofecoxib y del 1,8% con otros AINE (disminución del riesgo absoluto del 0,5%). En pacientes con este perfil de riesgo, sería necesario tratar a 200 pacientes con rofecoxib en lugar de con AINE clásicos para evitar un efecto adverso grave, dada la baja frecuencia de estas complicaciones. Asumiendo que el rofecoxib reduce a la mitad el riesgo relativo de complicaciones graves, tal como demuestran los ensayos clínicos, su uso en pacientes seleccionados que presentan un alto riesgo de estas complicaciones (5%) evitaría un episodio adverso grave cada 40 pacientes tratados con rofecoxib en lugar de con AINE clásicos.

Sin embargo, la dispepsia se produjo en el 23,5% de los pacientes tratados con rofecoxib y en un 25,5% de los tratados con AINE, y las tasas de abandono del tratamiento debido a la tolerancia al tratamiento fueron similares (5,7 con rofecoxib y 7,8 con AINE). Apenas se observan diferencias de relevancia clínica en estos aspectos.

En estudios endoscópicos durante 12 semanas, la incidencia acumulada de úlcera gastrointestinal fue del 7% en los tratados con placebo, del 5 y 8% en los que recibieron rofecoxib (25 mg/día y 50 mg/día, respectivamente) y del 29% en los tratados con ibuprofeno (800 mg/3 veces al día).

Recomendaciones de uso

Por el momento, se desconocen varios aspectos acerca del tratamiento con rofecoxib; la relación coste/eficacia, los efectos adversos a largo plazo de la inhibición selectiva de COX-2, la mayor seguridad gastrointestinal con el uso crónico o extendido. Es por ello que se debería evitar el uso indis-

minado de este fármaco en todos los pacientes con artrosis, reservándolo como alternativa para aquellos pacientes que requieran un AINE y que además tengan un mayor riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales graves por AINE.

Los pacientes en los que se puede considerar el uso de rofecoxib deberán estar incluidos, al menos, en alguno de los siguientes grupos de riesgo de desarrollar toxicidad gastrointestinal:

- Historia de úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal.
- Terapia concomitante con anticoagulantes y antiagregantes.
- Terapia concomitante con corticoides orales.
- Edad superior a 65 años, en particular si concurren otros factores de riesgo.

No obstante, hay que tener en cuenta que en los pacientes tratados con rofecoxib no se garantiza de forma absoluta la ausencia de manifestaciones gastrointestinales graves, por lo que es preciso efectuar el seguimiento adecuado de estos pacientes.

Conclusiones

- El rofecoxib es un nuevo AINE, inhibidor selectivo de la COX-2, indicado para el *alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis*.

– En ensayos clínicos, se ha mostrado *eficacia comparable* a dosis antiinflamatorias equipotentes de otros AINE como ibuprofeno o diclofenaco.

– Ha mostrado una incidencia significativamente menor que otros AINE de *efectos adversos gastrointestinales* graves (perforaciones, úlceras sintomáticas, hemorragias), mientras que la diferencia apenas fue relevante para dispepsia.

– Su uso *debe limitarse* a pacientes con factores de riesgo de desarrollar toxicidad gastrointestinal por AINE.

– *El rofecoxib en monoterapia* supone una alternativa a la asociación de AINE + gastroprotector en pacientes de riesgo.

Bibliografía

1. Kaplan-M B, Storyk B. The cyclooxygenase-2 inhibitors: safety and effectiveness. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 979-988.
2. Editorial. COX-2 inhibitors: the next generation of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *MJA* 1999; 171: 175-176.
3. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999; 353: 307-314.
4. Celecoxib approved as NSAID with some concessions on class warning. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56: 403.
5. Anónimo. Rofecoxib for osteoarthritis and pain. *Med Lett* 1999; 41: 59-61.

ANEXO 1. Hoja de recogida de datos de pacientes en tratamiento con rofecoxib*

Datos identificativos			
Nombre del paciente		Edad	
Diagnóstico:	Atención primaria <input type="checkbox"/>	Especialista <input type="checkbox"/>	Fecha <input type="checkbox"/>
1.ª prescripción:	Atención primaria <input type="checkbox"/>	Especialista <input type="checkbox"/>	Fecha <input type="checkbox"/>
Medicación actual			
Enfermedades concomitantes			
Antecedentes úlcera o hemorragia gastrointestinal			
Otros factores de riesgo			
Médico	Especialidad		
Indicadores de seguridad			
Duración del tratamiento			
Motivo de retirada en su caso			
Descripción de los efectos adversos observados			
Efectos adversos gastrointestinales			
Observaciones:			

*Se recuerda que existe a disposición del profesional sanitario la Tarjeta Amarilla de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos, cuya cumplimentación es fundamental en el caso de medicamentos nuevos.

6. Langman MJ et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999; 282: 1929-1933.
7. Cox-1-sparing NSAIDs - is the enthusiasm justified? *JAMA* 1999; 282.
8. Drugdex.
9. Pharmaprojects.

Bibliografía general

- García LA. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs 1994; 343: 769-772.
- Hochberg MC. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. *Arth & Rheum* 1995; 38: 1541-1546.
- Lanas A. Estrategias en la prevención de la gastropatía por AINE. *Gastroenterol Hepatol* 1998; 21 (Supl 3): 48-54.

- Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *AJG* 1998; 93: 2037-2046.
- MacDonald TM. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. *BMJ* 1997; 315: 1333-1337.
- Wolfe MM. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal antiinflammatory drugs. *N Eng J Med* 1999; 340: 1888-1899.