

BOLETIN

FARMACOTERAPEUTICO

VALENCIANO



SUMARIO:

USO RACIONAL DE ROFECOXIB (VIOXX®)	13
NORMAS DE PUBLICACIÓN EN EL BOLETÍN FARMACOTERAPÉUTICO VALENCIANO	16

USO RACIONAL DE ROFECOXIB (VIOXX®)¹

La autorización de un nuevo antiinflamatorio, para el alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis, que actúa inhibiendo de forma selectiva la ciclooxigenasa 2, y por tanto presenta, según los estudios realizados, una menor incidencia de efectos adversos a nivel gastrointestinal, representa solo una alternativa al tratamiento con asociaciones de AINE y protector gástrico a tener en cuenta en pacientes seleccionados especialmente por su alto riesgo de padecer efectos adversos gastrointestinales, ya que aún no se conocen los efectos adversos a largo plazo ni la relación coste/efectividad de este fármaco.

Palabras Clave: AINE, COX-2, artrosis, gastrointestinal.

El Rofecoxib es un nuevo antiinflamatorio no esteroideo (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 AINES, grupo en el que se incluye el rofecoxib, son actualmente unos de los fármacos más utilizados. Se estima que en España lo consumen anualmente más de cuatro millones de personas, de las cuales un 30-40% son mayores de 65 años. En 1999, el consumo de AINES 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 AINES incluido rofecoxib, cuando se utilizan a dosis equipotentes. Es importante resaltar, por otra parte, que muchos pacientes con artrosis no requieren el uso de AINES y pueden controlarse con medidas no farmacológicas (educación, terapia física, pérdida de peso) y/o analgésicos simples como el paracetamol.

¿Cómo actúan los AINES?

Los AINES actúan inhibiendo la ciclooxigenasa (COX), con lo que inhiben la producción de prostaglandinas (PGs) a partir del ácido araquidónico. Existen dos 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 PGs, 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 PGs que participan en la inflamación.

Los AINES tradicionales inhiben tanto la COX-1 como la COX-2. Se presupone 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 los fármacos que inhiban selectivamente la COX-2 podrían conseguir la misma eficacia antiinflamatoria que los AINES 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 juega 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 AINEs clásicos como alteración de la función renal y metabolismo hidroelectrolítico.

A diferencia de los AINEs 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 PGs que participan en la inflamación. Rofecoxib no inhibe la COX-1 a las dosis farmacológicas recomendadas.

Perfil de seguridad

AINEs clásicos

El principal problema de los AINEs son las complicaciones gastrointestinales graves, úlcera sintomática, hemorragia, perforación (PUBs). No obstante, aunque la incidencia de úlceras endoscópicas es elevada (15 al 30%), sólo una pequeña proporción de los consumidores habituales de AINEs, alrededor del 1-2%, presentan una complicación grave. El riesgo relativo de dichas complicaciones es 4-5 veces superior en los tratados con AINEs 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 AINEs.

Los AINEs son responsables del 40% de los ingresos hospitalarios por sangrado 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 las úlceras endoscópicas durante la terapia con AINEs.

La prevalencia de dispepsia es muy variable (5-50%) y constituye una de las principales causas de abandono del tratamiento.

Los AINEs pueden también producir toxicidad potencialmente grave hematológica 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 AINEs clásicos.

El riesgo absoluto de complicaciones graves (perforaciones, úlceras sintomáticas y hemorragias) observado en ensayos clínicos tras 12 meses de tratamiento fue de 1,3% con Rofecoxib y de 1,8% con otros AINEs (reducción del riesgo absoluto 0,5%). En pacientes con este perfil de riesgo, sería necesario tratar a 200 pacientes con rofecoxib en vez de con AINEs 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 muestran los ensayos clínicos, su uso en pacientes seleccionados que presentan un alto riesgo de estas complicaciones (5%), se evitaría un efecto adverso cada 40 pacientes tratados con Rofecoxib en vez de con AINEs clásicos.

Sin embargo, la dispepsia se produjo en el 23,5% de los pacientes tratados con Rofecoxib y el 25,5% de los tratados con AINEs, y las tasas de abandono del tratamiento fueron similares (5,7 con Rofecoxib y 7,8 con AINEs). 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, 5% y 8% en los que recibieron Rofecoxib (25 mg y 50 mg respectivamente al día), y 29% en los tratados con ibuprofeno (800 mg tres 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 extendido. Es por ello que, se debería evitar el uso indiscriminado 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 AINEs.

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 ciclooxigenasa 2, indicado para el alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis.
- En ensayos clínicos, ha demostrado eficacia comparable a dosis antiinflamatorias equipotentes de otros AINEs como ibuprofeno o diclofenaco.

- Ha mostrado una incidencia significativamente menor que otros AINEs 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 AINEs.
- El Rofecoxib en monoterapia supone una alternativa a la asociación de AINE + gastroprotector en pacientes de riesgo.

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.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaplan-M B, Storyk B. The Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Safety and Effectiveness. *Ann Pharmacother* 1999; 33:979-88.
2. Editorial COX-2 inhibitors: the next generation of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *MJA* 1999; 171:175-6.
3. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999; 353:307-14.
4. Celecoxib approved as NSAID with some concessions on class warning. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56:403.
5. Anon. Rofecoxib for osteoarthritis and pain. *Med Lett* 1999;41:59-61.
6. Langman MJ et al. Adverse Upper Gastrointestinal Effects of Rofecoxib Compared With NSAIDs. *JAMA* 1999;282:1929-33.
7. Ed. Cox-1-Sparing NSAIDs-Is the Enthusiasm Justified? *JAMA* 1999;282
8. Drugdex
9. Pharmaprojects
10. Hochberg MC. Guidelines for the Medical Management of Osteoarthritis. *Arth & Rheum* 1995;38:1541-6.
11. Lanza FL. A Guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *AJG* 1998;93:2037-46.
12. Lanás A. Estrategias en la prevención de la gastropatía por AINE. *Gastroenterología y Hepatología* 1998;21 suppl 3:48-54.
13. García LA. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs 1994;343:769-72.
14. MacDonald TM. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. *BMJ* 1997; 315:1333-7.
15. Michael Wolfe M. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Eng J Med* 1999;340:1888-99.

SITUACIÓN ACTUAL DE LA PRESCRIPCIÓN DE ROFECOXIB EN LA COMUNIDAD VALENCIANA

Rofecoxib es un principio activo recientemente comercializado en España, careciendo aún del tiempo suficiente en el mercado para tener establecida su seguridad a largo plazo, en grandes poblaciones. Por otra parte, en España ha sido comercializado con la indicación única de "Alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis" a una dosis inicial de 12,5 mg/día, siendo su dosis máxima 25 mg/día, a la cual algunos pacientes pueden obtener un beneficio adicional. El aumento de la dosis condiciona una especial vigilancia en los pacientes ancianos, que son, por otra parte, los que presentan una mayor prevalencia de artrosis.

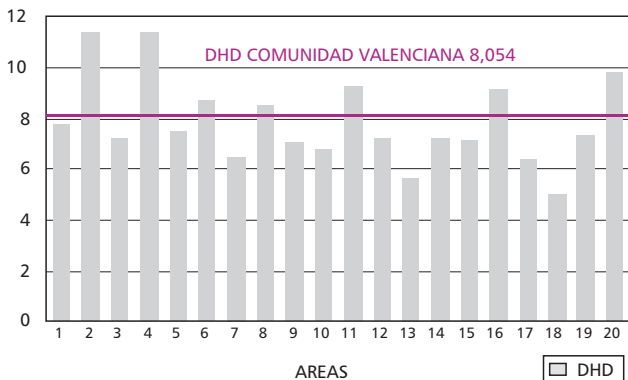
Por lo anteriormente expuesto, consideramos de interés, también para el clínico, el conocimiento de los siguientes datos farmaco-económicos:

- La dispensación de Rofecoxib en comprimidos de 25 mg (dosis máxima) representa el 68% del total en la Comunidad Valenciana.
- Las dosis por habitante día en la Comunidad se sitúa en 8,054 (indicador referido a 1000 habitantes), en el mes de mayo del año 2000, (se han utilizado para los cálculos de la gráfica 1 la dosis de 12,5 mg/día).

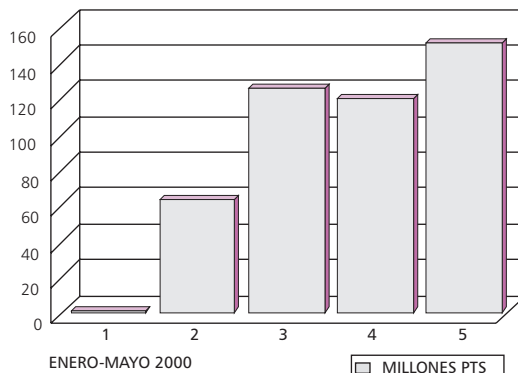
La implantación de Rofecoxib se ha realizado de forma rápida, representando ya durante el mes de mayo un gasto farmacéutico superior a 150 millones de pesetas, gráfica 2.

Los cálculos anteriores se han realizado en base a la población de todas las edades, incluidos en el sistema de información poblacional (SIP), refiriéndose a pacientes con derecho a prestación farmacéutica financiada por el Sistema Nacional de Salud.

Gráfica 1. Dosis Habitante Día (DHD) de Rofecoxib. Mayo 2000



Gráfica 2. Evolución del gasto farmacéutico en Rofecoxib



NORMAS DE PUBLICACIÓN EN EL BOLETÍN FARMACOTERAPÉUTICO VALENCIANO

El boletín Farmacoterapéutico Valenciano, es una publicación de la Conselleria de Sanidad que con periodicidad quincenal transmite información práctica de carácter Científico procedente, principalmente, del personal sanitario que trabaja en los Centros de esta Conselleria y de oficinas de farmacia de la Comunidad.

Los artículos a publicar elaborados por profesionales sanitarios de las Áreas de salud, se presentarán a través de las Comisiones de Uso Racional de las Áreas. Los profesionales sanitarios del nivel de atención especializada, lo harán a través de las comisiones de farmacia y terapéutica, el resto de los profesionales lo harán a través de las anteriores. En caso de considerarlo necesario todos los profesionales pueden remitir sus trabajos directamente a la dirección que consta en los propios boletines.

Todos los trabajos presentados, serán estudiados por el Comité de Redacción del Boletín y por el CAVIME, los cuales cuando lo consideren oportuno solicitarán de los autores las modificaciones que se estimen pertinentes.

Cuando un artículo es publicado, la Conselleria acepta su contenido científico, apareciendo los profesionales que remitieron el artículo originalmente como colaboradores, a excepción de los casos en que se transcriba literalmente el contenido de un trabajo realizado por instituciones o sociedades científicas y cuando el comité de redacción considere que se trata de una aportación especial, caso en el cual aparecerán con carácter de autores las personas o instituciones que realizaron el trabajo.

El boletín recogerá artículos de revisión, en los que se estudiarán y valorarán las alternativas farmacoterapéuticas actuales, basadas en la evidencia científica. Se estructurarán en apartados, siguiendo una secuencia lógica en su contenido. También puede, en determinados casos, recoger artículos originales los cuales se estructurarán en los apartados: Introducción, Material (o personas) y Métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones.

Los trabajos que se envíen para su publicación deberán, junto con el artículo completo impreso en papel tamaño DIN A4, acompañarse de soporte informático.

La extensión máxima del artículo será de 2500 palabras, en caracteres Times New Roman, de tamaño 12. Incluyendo un breve resumen de un máximo de 50 palabras. También se acompañará de hasta 5 palabras clave.

El texto puede ir acompañado de un máximo de tres tablas, gráficas o fotos, insertadas, a ser posible, en el texto, acompañándose de los archivos del programa original donde se elaboraron las gráficas. El contenido de las tablas y las gráficas no debe encontrarse repetido en el texto.

El texto deberá contener mediante numeración ascendente la referencia a la bibliografía consultada y al final del texto con el mismo orden la referencia correspondiente a los artículos empleados, utilizando las normas de Vancouver (normas del comité internacional de editores de revistas biomédicas).

Autores del artículo «Uso racional de ROFECOXIB (VIOXX®)»

Jesús González Enríquez (Epidemiólogo). *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de salud Carlos III*

Raimon Sanmarti Sala (Reumatólogo). *Servicio de Reumatología. Hospital Clinic de Barcelona.*

Fernando Villasante Claudios (Médico de Atención Primaria). *Centro de Salud de Orcasitas.*

Reyes Ramírez Arrizabalaga (Médico de Atención Primaria). *Equipo de Atención Primaria Canillejas*

José M^o Álvaro-Gracia Álvaro (Reumatólogo). *Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de la Princesa.*

Piedad Ferré de la Peña (Farmacéutica). *Servicio de Información de Medicamentos. Subdirección General de Asistencia y Prestación Farmacéutica.*

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

Comité de Redacción

Manuel Escolano Puig, Pilar Villalba Garnica, Manuel Pascual de la Torre, Elías Ruiz Rojo, M^a Rosa Díaz Mondéjar, M^a Antonia Grau Rubio, Dantés Tórtola Graner, Javier Soriano Faura, Francisca Fontestad Planes, Luis Javier Bastardés Lluch.

El Boletín Farmacoterapéutico Valenciano se publica y distribuye gratuitamente a los profesionales de la salud de la Comunidad Valenciana.

Toda la correspondencia deberá dirigirse a la Redacción del Boletín Farmacoterapéutico Valenciano. CAVIME (Centro Autonómico Valenciano de Información de Medicamentos). Área para la Prestación Farmacéutica y el Medicamento. Conselleria de Sanidad. Micer Mascó, 31 46010 Valencia. Tfnos. 96 386 82 20 - 96 386 82 21 o a la dirección de Correo Electrónico: cavime_cen@gva.es