



# Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla - La Mancha

Vol II Nº 6

Año 2001

## CELECOXIB

Martínez Escudero J.A., Ventura López P., Núñez Cámara C. Farmacéuticos de Atención Primaria de Ciudad Real

CODIGO ATC: M01AH01

VALORACION TERAPEUTICA: ★

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) actúan inhibiendo el enzima ciclooxigenasa (COX), responsable de la síntesis de las prostaglandinas (PGs) que actúan como mediadores en ciertos procesos de la inflamación, fundamentalmente como agentes vasoactivos.

Se han identificado dos isoformas de la COX: COX-1 y COX-2. La COX-1 se expresa en condiciones normales de forma constante (constitutiva) en casi todo el organismo produciendo PGs que ayudan a proteger la mucosa gástrica, a regular la función renal y la actividad plaquetaria; parece ser que su inhibición podría ser la principal causa de los efectos adversos que sobre estos tejidos ejercen los AINEs. La COX-2 se expresa, en condiciones basales, en un número más limitado de tejidos produciendo PGs que presentan, probablemente, un papel a nivel renal, cerebral y de aparato reproductor, interviniendo en la ovulación, en la implantación y en el cierre del conducto arteriovenoso. Resulta inducida por los estímulos proinflamatorios generando PGs que median en el dolor y la inflamación.

Como consecuencia, los fármacos que inhiban selectivamente la COX-2 sin actuar sobre la COX-1, podrían conseguir la misma eficacia antiinflamatoria que los AINEs clásicos, sin los efectos secundarios derivados de inhibir la COX-1

### INDICACIONES Y POSOLOGIA (1,2)

Alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis o de la artritis reumatoide (AR). La dosis inicial recomendada en artrosis es de 200mg/24 horas, en dosis única o repartido en dos tomas. En artritis reumatoide 100-200mg/12 horas. La dosis diaria máxima recomendada es de 400mg.

En ancianos comenzar por la dosis más baja. En la etnia negra utilizar la dosis más baja. En insuficiencia hepática moderada comenzar con mitad de dosis recomendada. En insuficiencia renal, precaución. No hay estudios con menores de 18 años.

### FARMACOCINETICA(1,2)

Tras administración por vía oral, la concentración plasmática máxima de celecoxib se alcanza a las 2-3 horas, alcanzando los niveles de equilibrio estacionario en 5 días. Se une a proteínas plasmáticas en un 97%.

Se metaboliza en hígado vía citocromo p450-CYP2C9, no presentando sus metabolitos actividad, sólo pequeñas cantidades del fármaco inalterado aparecen en orina y heces. La vida media de eliminación es de 8-12 horas.

### EFICACIA CLINICA

**Eficacia en Artrosis:** Frente a placebo, en ensayo randomizado, doble ciego, celecoxib (40-200mg/12h) era superior a placebo en alivio de dolor, 200mg una vez al día fue tan efectivo como 100mg/12h (3,4). Frente a naproxeno, en un estudio randomizado, doble ciego, durante 12 semanas en 1.003 pacientes con artrosis de rodilla, celecoxib (100-200mg/12h) y naproxeno (500mg/12h), presentaron un nivel similar de alivio del dolor (5).

**Eficacia en Artritis Reumatoide:** Frente a placebo, en 330 pacientes celecoxib 200-400mg/12h, durante 4 semanas redujo la actividad de la enfermedad más eficazmente que placebo (3). Frente a naproxeno, 1.149 pacientes con artritis reumatoide activa, en ensayo randomizado, doble ciego, durante 12 semanas, celecoxib (100, 200 o 400mg/12h) y naproxeno (500mg/12h), presentaron una eficacia analgésica y antiinflamatoria similares, con ventajas evidentes frente a placebo desde la semana 2 hasta el final (6). Frente a diclofenaco, en estudio doble ciego, durante 24 semanas en 655 pacientes, celecoxib (200mg/12h) y diclofenaco de liberación sostenida (75mg/12h) presentaron similar eficacia (7).

### SEGURIDAD

**Perfil general de efectos adversos (1):** frecuentes (>1%), edema periférico/retención de líquidos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, mareo, insomnio, faringitis, rinitis, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio superior, exantema. Poco frecuentes (0,1-1%), anemia, hipertensión, palpitaciones, estreñimiento, gastritis, vómitos, visión borrosa, hipertonía, parestesias, ansiedad, depresión, tos, disnea, urticaria. Raras (<0,1%): ulceración duodenal, gástrica y esofágica, disfagia, perforación intestinal, esofagitis, melena. En estudios de corta duración celecoxib no afectaba a la función plaquetaria.

**Efectos adversos gastrointestinales:** Ulceras endoscópicas: celecoxib ha demostrado producir menos úlceras endoscópicas que naproxeno (12 semanas) o que diclofenaco (24 semanas) (6, 7). La presencia de úlcera endoscópica no siempre es predictora de la aparición de complicaciones ulcerosas graves, siendo el principal beneficio clínico con el uso de celecoxib el conseguir reducir el riesgo de este tipo de complicaciones: **Complicaciones gastrointestinales graves:** en una revisión de 14 ensayos clínicos (8) con 11.008 pacientes tratados con celecoxib (25-400mg/12h) frente a AINEs como diclofenaco (50-75mg/12h), ibuprofeno (800mg/8h), naproxeno (500mg/12h), durante 2 a 24 semanas, en pacientes con artrosis o AR, se observó una incidencia anual de sangrado de 0,2% para celecoxib frente a una incidencia anual de sangrado y obstrucción del 1,68% con el resto de AINEs utilizados. Hay que decir que la incidencia de la complicaciones ulcerosas no era el objetivo primario de la revisión y que el 15% de los pacientes tratados con celecoxib, recibían una dosis inferior a la recomendada para tratar la artrosis o la AR, la duración del tratamiento fue heterogénea y muy corta en algunos ensayos, que en 10 de los ensayos no se había controlado la existencia previa de lesión gástrica ni el uso previo de antiulcerosos o antiácidos y la mayoría de los pacientes que presentaron sangrado tenían al menos 2 factores de riesgo predisponentes como historia previa de úlcera o complicaciones ulcerosas y edad de los pacientes superior a 65 años.

Otro estudio (9), aleatorizado, doble ciego, diseñado para evaluar los efectos gastrointestinales, incluyó durante un periodo de 6 meses a 8.059 pacientes con artrosis o AR, que fueron tratados con celecoxib (400mg/12h), diclofenaco (75mg/12h) o ibuprofeno (800mg/8h). La incidencia anual de complicaciones ulcerosas sólo con celecoxib fue del 0,76% frente a un 1,45% con el resto de AINEs (p=0,09, RR=0,53; 95%IC=0,26-1,11) es decir no hubo diferencias significativas, siendo 145 el número de pacientes necesario a tratar con celecoxib, en lugar de los AINEs no selectivos, para prevenir una complicación ulcerosa, lo que puede suponer un coste adicional importante por complicación prevenida frente a usar diclofenaco o ibuprofeno. En un subgrupo de

pacientes que no tomaban Aspirina® (AAS), la incidencia fue significativamente menor con *celecoxib* que con los otros AINEs (0,44% vs 1,27%, RR=0,35; 95%IC=0,14-0,98) mientras que en los que si tomaban AAS las incidencias no diferían. Cuando se consideraron juntas las úlceras sintomáticas y las complicaciones, la incidencia fue significativamente menor con *celecoxib* en el grupo completo (RR=0,59; 95%IC=0,38-0,94) que en el subgrupo que no tomaban AAS (RR=0,48; 95%IC=0,28-0,89), aunque las diferencias son significativas los resultados deben tomarse con cautela pues el intervalo de confianza está muy próximo a 1.

#### CONTRAINDICACIONES (1,2)

Como otros AINEs, *celecoxib* está contraindicado en úlcera péptica activa o hemorragia intestinal, insuficiencia hepática o renal severas (<30ml/min), insuficiencia cardiaca congestiva severa, enfermedad intestinal inflamatoria, historia de reacción alérgica previa a AINEs, alérgicos a sulfamidas, embarazadas y en la lactancia.

#### PRECAUCIONES (1,2)

Usar con precaución en pacientes con historial previo de perforaciones, úlceras o hemorragia; pacientes con riesgo de desarrollar edema; en administración conjunta con warfarina.

#### INTERACCIONES (1,2)

Con fluconazol reducir dosis de *celecoxib* a la mitad, precaución con carbamazepina, litio, rifampicina, antidepresivos tricíclicos, ISRS, neurolépticos, antiarrítmicos.

#### LUGAR EN TERAPEUTICA

Los estudios disponibles demuestran que *celecoxib* es tan eficaz como los AINEs clásicos pero con un perfil de efectos secundarios gastrointestinales graves más favorable, ventaja que pierde en pacientes que requieren dosis bajas de AAS como antiagregante. La decisión de utilizar *celecoxib* o un AINE clásico debe individualizarse en función de los grupos de riesgo de desarrollar toxicidad gastrointestinal (historia de úlcera péptica o hemorragia intestinal, terapia concomitante con anticoagulantes, con corticosteroides orales y edad superior a 65 años en particular si concurren otros factores de riesgo). El uso de *celecoxib* es una alternativa al AINE clásico asociado a un protector gástrico como *misoprostol* u *omeprazol* a falta de ensayos clínicos comparativos.

#### CONCLUSIONES

1.- *Celecoxib* es un nuevo AINE, inhibidor selectivo de la COX-2, indicado para el alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis o de la artritis reumatoide.

2.- Los ensayos clínicos disponibles demuestran que su eficacia es similar a la producida por los AINEs clásicos.

3.- El perfil general de seguridad es similar al de los demás AINEs, presentando una incidencia significativamente menor de ef. secundarios o complicaciones ulcerosas graves (no en pacientes tratados con AAS como antiagregante). Se debe tener en cuenta que el uso de *celecoxib* no supone una garantía de ausencia de ulcerogenicidad ni constituye ninguna alternativa necesariamente segura para los pacientes con úlcera péptica activa.

4.- Son necesarios estudios en pacientes de riesgo que comparen *celecoxib* con AINEs clásicos asociados a protector gástrico, tanto en seguridad como en coste-efectividad.

5.- *Celecoxib* (al igual que rofecoxib) no es un tratamiento de primera elección y su coste tratamiento/día es superior al de la mayoría de los AINEs y superior a la asociación AINE clásico+gastroprotección

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.- Ficha técnica de celebrex®. Laboratorios Monsanto España, S.A. División Searle.
- 2.- Anónimo. Are rofecoxib and celecoxib safer NAIDS?. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2000; 38 (11): 81-6.
- 3.- Simon LS, Lanza FL, Lipsky PE et al. Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel ciclooxigenase 2 inhibitor. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1591-602
- 4.- Willians GW, Ettliger RE, Ruderman EM et al. Treatment of osteoarthritis with a once-daily dosing regimen of celecoxib. A randomized, controlled trial. *J Rheumatol* 2000; 6: 65-74.
- 5.- Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JI et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a ciclooxigenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 1095-105.
- 6.- Simon LS, Weaver AL, Graham DY et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1921-8.
- 7.- Emery P, Zeidler H, Kevin TK et al. Celecoxib vs diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomized double-blind comparison. *Lancet* 1999; 354: 2101-11.
- 8.- Goldstein JL, Silverstein FE, Agrawal NM et al. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1681-90.
- 9.- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib and vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS Study: a randomized controlled trial, *JAMA* 2000; 284: 1247-55.

Principio Activo	Rango dosis usual	Presentacion Comercial		P.V.P. (ptas/€)	Coste Tto/día (ptas)
<b>CELECOXIB</b>	200-400mg/día	Celebrex®	100mg 40 caps 200mg 30 caps	4484/26,95 6727/40,43	224-448 "
<b>Rofecoxib</b>	12,5-25mg/día	Viox®	12,5mg 28 comp 25mg 14 comp 25mg 28 comp	74,34/44,68 3717/22,34 7434/44,68	265- " "
<b>Diclofenaco EFG</b>	150mg/día	Diclofenaco. EFG	50mg 40 comp	592/3,56	44
<b>Ibuprofeno EFG</b>	2.400mg/día	Ib. EFG	600mg 40 comp	757/4,55	76
<b>Naproxeno EFG</b>	1.000mg/día	Nap. EFG	500mg 40 comp	1148/6,90	57
<b>Diclofenaco EFG+Misoprostol</b>	150mg/600mcg/ día	Artrotec® Diclofenaco.EFG+ Cytotec® o Glefos®	50mg/200mcg 40comp 50mg + 200mcg 40comp	2545/15,30 592/3,56+ 1901/11,43	191 187
<b>DiclofenacoEFG+Omeprazol EFG</b>	150+20mg/día	Diclofenaco. EFG + Omeprazol. EFG	50mg 40comp+20mg14 caps	592/3,56 + 1901/11,43	115

Fuente Nomenclator Digitalis INSALUD marzo 2001

**Comité de Redacción:** Arroyo Pineda V, González Gero Mª Y, Heredia Checa C, Lloret Callejo Mª A, Martínez Escudero J A, Montero Fernández Mª J, Morales Garrido S, Muñoz Gavilán A, Núñez Cámara C, Ventura López P .

**Colaboración:** Comisiones del Uso Racional del Medicamento de Albacete, Alcazar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera y Toledo.

**Edita INSALUD-Dirección Territorial de Castilla la Mancha:** Gerencias de Atención Primaria de: Albacete, Alcazar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera y Toledo.

**Dirección de Correo:** Purificación Ventura López: Avda 1º de Mayo, 32.13500 Puertollano (Ciudad Real). Teléfono: 926-42.74.04, Fax: 926-43.14.08. e-mail: [pventura@gappu04.insalud.es](mailto:pventura@gappu04.insalud.es)

I.S.S.N.: 1576-2416 - D.L.: GU-142-2000 - NIPO: 352-00-071-1