

ETORICOXIB

Tofiño González I, de la Hija Díaz B, Arroyo Pineda V. Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria de Talavera de la Reina.

Etoricoxib (ET) es el inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) que posee una mayor selectividad por dicho enzima, aunque se desconoce la relevancia clínica de este hecho. Posee una eficacia similar a la de otros AINE en las indicaciones aprobadas, y el perfil de toxicidad se corresponde con el resto de coxibs, si bien se ha asociado con un mayor riesgo de hipertensión grave, sobre todo a dosis elevadas. Se recomienda utilizar la menor dosis, el menor tiempo posible.

INDICACIONES (1)

ET está indicado en el alivio sintomático de la artrosis, de la artritis reumatoide (AR) y del dolor y signos de inflamación asociados a la artritis gotosa aguda.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (1)

ET se administra por vía oral, en presencia o no de alimentos. Se recomienda una sola dosis diaria de 60 mg en artrosis, de 90 mg en artritis reumatoide y de 120 mg en artritis gotosa aguda. En esta última indicación el tratamiento no debe superar los ocho días.

No es preciso realizar ajuste de dosis en pacientes ancianos ni con aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/mn. En aquéllos con insuficiencia hepática leve no deben superarse los 60 mg/día y, cuando ésta sea moderada, los 60 mg cada dos días.

No deben utilizarse dosis superiores a la recomendada en cada indicación, ya que no han mostrado un aumento de la eficacia o no han sido estudiadas.

MECANISMO DE ACCIÓN (1)

Pertenece al grupo de los AINE que inhiben la síntesis inducida de prostaglandinas por medio de una inhibición selectiva de la COX-2, que es la responsable de su efecto analgésico y antiinflamatorio.

FARMACOCINÉTICA (1)

ET posee una buena absorción por vía oral, que no se ve modificada significativamente por la ingesta de alimentos; se une a proteínas plasmáticas en un 92% y se metaboliza intensamente por enzimas del citocromo P450. Se elimina principalmente en forma de metabolitos en orina (70%) y heces (20%). La semivida de eliminación se sitúa próxima a las 22 horas, lo que permite una única administración diaria.

EFICACIA CLÍNICA (2-9)

La eficacia de ET en las indicaciones aprobadas no se ha comparado con otros coxibs.

Artrosis

Se han publicado cuatro ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (2-5) y doble ciego comparativos con placebo y AINE naproxeno 500 mg/12 h (2), diclofenaco 50 mg/8 h (3-5) e ibuprofeno 800 mg/8 h (4). Se realizaron sobre un total de 2.162 pacientes adultos con diagnóstico confirmado. Las variables primarias de eficacia utilizadas fueron el índice WOMAC de dolor, el de la función física, valoración global del estado de la enfermedad por parte del paciente y del investigador y valoración de la respuesta a la terapia por el paciente. La duración fue entre 6 y 12 semanas y las dosis de ET utilizadas fueron 30 mg/día (5), 60

mg/día (2, 3), y un rango de dosis de hasta 90 mg/día (5). Se han publicado los resultados de un estudio de extensión de este último que prolonga el tratamiento hasta 52 semanas (6). En todos ellos ET demostró una eficacia similar a sus comparadores activos y superior a placebo, manteniendo los beneficios en el estudio de extensión.

Artritis Reumatoide (AR)

Hay publicados dos ECA con un total de 1.707 pacientes en los que se compara ET 90 mg/día con naproxeno 500 mg/12 h (6, 7) a lo largo de 12 semanas. Evaluaron el recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas y la valoración global por el paciente e investigador como variables primarias de eficacia. Los resultados son contradictorios, ya que en uno de ellos la eficacia de ET es superior a la de naproxeno (6) y en el otro la eficacia es comparable (7).

Artritis Gotosa Aguda

La variable primaria de eficacia evaluada en los dos estudios publicados fue la valoración del dolor en la articulación de estudio por parte del paciente entre el 2.º y el 5.º día. La dosis de ET utilizada fue de 120 mg/día y como comparador, indometacina 50 mg/8 h. Los resultados no pusieron de manifiesto diferencias significativas de eficacia entre los tratamientos (8, 9).

EFFECTOS ADVERSOS (1, 10-13)

El perfil de seguridad de ET, evaluado en ECA sobre pacientes con artrosis, AR o lumbago crónico y artritis gotosa aguda resultó similar en todos ellos. Las reacciones adversas más frecuentes (0,1%-0,01%) fueron trastornos gastrointestinales (dolor abdominal, pirosis, diarrea, dispepsia, molestias epigástricas, náuseas), hipertensión, edema y retención de líquidos, mareos y cefaleas (1).

Seguridad gastrointestinal

En los estudios publicados se ha evaluado la seguridad gastrointestinal (GI) de ET en adultos con artrosis comparada con placebo, ibuprofeno (10) 800 mg/8 h o naproxeno (11) 500 mg/12 h. La presencia de sangre en heces y la incidencia de úlceras endoscópicas de al menos 3 mm de diámetro fue similar a placebo, e inferior a los comparadores activos. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos por no poder correlacionarlos con un incremento del riesgo de complicaciones GI graves. No se dispone aún de ECA que evalúen la seguridad GI de ET con variables clínicamente objetivas ni se ha comparado con el uso de AINE no selectivos junto con gastroprotección en pacientes con riesgo de complicaciones.

Seguridad cardiovascular

En algunos de los ECA se registraron los eventos cardiovasculares; sin embargo, las muestras no eran

suficientes para obtener conclusiones definitivas sobre el perfil de toxicidad de ET.

Recientemente, se ha publicado el diseño del programa MEDAL, que comprende tres estudios (EDGE, EDGE II y MEDAL) en un total de 34.701 pacientes con artrosis y AR. Su objetivo es proporcionar una estimación de las tasas relativas de eventos cardiovasculares comparando, en un análisis de no inferioridad, ET (60 y 90 mg/día) con diclofenaco (150 mg/día). Los dos primeros fueron diseñados para evaluar la seguridad GI de ET frente a diclofenaco, aunque se recogieron datos sobre eventos cardiovasculares. Es difícil identificar diferencias entre los dos grupos, ya que se permitía utilizar antiagregantes plaquetarios como medicación concomitante. En los resultados preliminares de EDGE se observa una tendencia hacia un mayor número de eventos cardiovasculares con ET, sobre todo en el grupo de pacientes que no tomaban ácido acetilsalicílico (AAS) (12).

En la nota 2005/05 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre las restricciones de uso de los coxibs se hace una restricción adicional con ET, ya que se ha asociado con un mayor riesgo de hipertensión, por lo que se contraindica en pacientes hipertensos no controlados y se recomienda una monitorización estrecha de la presión arterial durante el tratamiento (13).

CONTRAINDICACIONES (1)

Pacientes con disfunción hepática grave, enfermedad intestinal inflamatoria, insuficiencia cardiaca congestiva (NYHA-II-IV), hipertensos no controlados, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular establecida, úlcera péptica activa o hemorragia gastrointestinal activa, así como en menores de 16 años, embarazo, lactancia y

todos aquéllos que hayan experimentado reacciones de tipo alérgico después de tomar AAS u otro AINE, incluidos los inhibidores de la COX-2.

PRECAUCIONES E INTERACCIONES (1)

Se recomienda utilizar ET con precaución en pacientes con un elevado riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales con AINE, factores de riesgo para la aparición de eventos cardiovasculares y alteraciones significativas de la función renal.

ET puede interactuar con numerosos fármacos: anticoagulantes orales, AAS, diuréticos, IECA y ARA-II, ciclosporina, tacrolimus, litio, metotrexato, anticonceptivos orales, terapia hormonal de sustitución, prednisona/prednisolona, digoxina, fármacos metabolizados por sulfotransferasas humanas e inhibidores potentes del isoenzima CYP3A4 (ketoconazol y rifampicina).

CONCLUSIONES

1. ET no ha mostrado una eficacia superior al resto de AINES en el alivio sintomático de artrosis, AR y artritis gotosa aguda.
2. No se dispone de ECA que evalúen variables clínicamente relevantes acerca de su seguridad gastrointestinal. Este hecho, junto con la falta de evidencia sobre su seguridad cardiovascular, no le confiere un lugar destacado en la terapia.
3. Además, se ha relacionado con un mayor riesgo de hipertensión, por lo que posee una contraindicación adicional a las del resto de coxibs comercializados.

Principio activo	DDD	Coste/DDD*
Etoricoxib	60 mg	0,84-1,68
Celecoxib	200 mg	1,24
Diclofenaco	100 mg*	0,13-0,37

Fuente: Nomenclatura Digitalis diciembre 2006. Presentaciones (etoricoxib): Arcoxia® 60 mg 28 comp, Arcoxia® 90 mg 28 comp, Arcoxia® 120 mg 7 comp.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica. CGCOF. BOT-Base de datos del conocimiento [en línea]. 2007. <http://pfarmals.portalfarma.com/default.asp> [Fecha de consulta: 3 de enero de 2007].
2. Leung AT, Malmstrom K, Gallacher AE, Sarembok B, Poor G, Beaulieu A et al. Efficacy and tolerability profile of etoricoxib in patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo and active-comparator controlled 12-week efficacy trial. *Curr Med Res Opin*, 2002; 18(2):49-58.
3. Zacher J, Feldman D, Gerli R, Scott D, Hou SM, Uebelhart D et al. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*, 2003; 19(8):725-36.
4. Wiesenhuber CW, Boice JA, Ko A, Sheldon EA, Murphy FT, Wittmer BA et al. Evaluation of the comparative efficacy of etoricoxib and ibuprofen for treatment of patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clinic Proceedings*, 2005 Apr; 80(4):470-9.
5. Gottesdiener K, Schnitzer T, Fisher C, Bockow B, Markenson J, Ko A et al. Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology* 2002; 41:1052-1061.
6. Curtis SP, Bockow B, Fisher C, Olaleye J, Compton A, Ko A et al. Etoricoxib in the treatment of osteoarthritis over 52-weeks: a double-blind, active-comparator controlled trial [NCT00242489]. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2005; 6:58.
7. Matsumoto AK, Melian A, Mandel DR, McIlwain HH, Borenstein D, Zhao PL et al. A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 2002 Aug; 29(8): 1623-30.
8. Collantes E, Curtis SP, Lee KW, Casa N, McCarthy T, Melian A et al. A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis [ISRCTN25142273]. *BMC family practice* [electronic resource], 2002 May; 3:10.
9. Schumacher R, Boice J, Daikh D, Mukhopadhyay S, Malmstrom, Ng J et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gout arthritis.
10. Hunt RH, Harper S, Callegari P, Yu C, Quan H, Evans J et al. Complementary studies of the gastrointestinal safety of the cyclooxygenase-2-selective inhibitor celecoxib. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2003 Jan; 17(2): 201-10.
11. Hunt RH, Harper S, Watson DJ, Yu C, Quan H, Lee M et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *The American Journal of Gastroenterology*, 2003 Aug; 98(8): 1725-33.
12. Cannon C, Curtis S, Bolognese J, and Laine L. Clinical trial design and patient demographics of the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) Study Program: Cardiovascular outcomes with etoricoxib versus diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Am Heart J* 2006 Aug; 152(2): 237-45.
13. Comunicación sobre riesgos de medicamentos. AGEMED [en línea]. 2005. Antiinflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2 y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso. <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/antiinflama-cox2.htm> [Fecha de consulta: 3 de enero de 2007]

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Horta Hernández A, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rosa Rubio A, González Alcázar A, Fernández Agüero I, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Atalagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: GU-142-2000

NIPO: 352-00-029-6