



Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla la Mancha

Nº 7

ROFECOXIB

Heredia Checa, C. Farmacéutica de Atención Primaria de Guadalajara.

Rofecoxib es un AINE que inhibe selectivamente la isoforma-2 de la enzima ciclooxigenasa (COX). Todos los AINE inhiben la COX, reduciendo así la síntesis de prostaglandinas, 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 constitutivamente en ciertos tejidos como estómago, intestino, riñón y plaquetas. La COX-2 forma parte de un número más limitado de tejidos entre los que se encuentra el cerebro, riñón y aparato reproductor. Interviene en la ovulación y en la implantación y cierre del conducto arterioso. Asimismo, la COX-2 es la isoforma de la enzima que resulta inducida por los estímulos proinflamatorios y ha sido propuesta como principal responsable de los mediadores prostanoideos del dolor, la inflamación y la fiebre.

Actualmente se encuentra ya comercializado en España celecoxib con análogas características a rofecoxib.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA

Rofecoxib está indicado en el alivio sintomático del tratamiento de la artrosis (1).

La dosis inicial recomendada es de 12,5mg una vez al día. Algunos pacientes pueden obtener un beneficio adicional aumentando la dosis a 25mg una vez al día. No debe superarse la dosis de 25mg diarios.

FARMACOCINÉTICA(1,2)

Administrado por vía oral se absorbe bien a las dosis recomendadas, siendo su biodisponibilidad del 93% aproximadamente. Se une a las proteínas plasmáticas en un 85% y su semivida de eliminación es de 17 horas.

La ingestión concomitante de alimentos no afecta a la farmacocinética de este principio activo.

Las concentraciones de rofecoxib alcanzan el estado de equilibrio en un plazo de 4 días.

EFICACIA

Se han realizado varios ensayos clínicos (3,4) en pacientes con artrosis de rodilla o de cadera.

La eficacia ha sido evaluada mediante el cuestionario WOMAC, que es una medida de calidad de vida multidimensional, que incorpora diversas subescalas sobre rigidez articular, funcional y dolor.

En los ensayos clínicos citados se demostró que la eficacia clínica fue similar a diclofenaco, ibuprofeno y nabumetona.

SEGURIDAD: Perfil general de efectos adversos.

En ensayos clínicos comparativos realizados en pacientes con artrosis(2) la tasa global de acontecimientos adversos encontrados con rofecoxib fue similar a la producida por otros AINE.

Los efectos adversos que se producen con frecuencia superior al 1% son los siguientes: edema, retención de líquido, mareo, hipertensión, pirosis, molestias gástricas, diarrea, náuseas, dispepsia, cefalea, prurito, incremento de la alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa y descenso del hematocrito (1).

Efectos adversos gastrointestinales.

Se han realizado dos ensayos clínicos(5,6) randomizados, doble ciego para evaluar el daño gástrico valorado endoscópicamente mediante el recuento del número de erosiones gástricas de determinada entidad, que se producen con la administración de rofecoxib u otros AINE.

Ambos ensayos clínicos demuestran que el número de pacientes que desarrollan erosiones gástricas después de la administración de rofecoxib es significativamente inferior al número de pacientes que desarrollan estas erosiones con la administración de ibuprofeno y ácido acetil salicílico. Los resultados obtenidos para rofecoxib fueron similares a los que se produjeron con la administración de placebo.

Para evaluar la **repercusión clínica real** de la administración de rofecoxib se realizó un análisis combinado de 8 ensayos clínicos(7) que se habían realizado con fines de determinación de dosis y valoración de la eficacia y seguridad.

Se valoró el número de perforaciones, úlceras y hemorragias del tracto gastrointestinal superior(PUH). Los pacientes fueron tratados con rofecoxib (12,5 ó 25mg/día) ibuprofeno (2.400mg/día.), diclofenaco (150mg/día) ó nabumetona (1.500mg/día.)

La incidencia acumulada de PUH confirmados transcurridos 12 meses de tratamiento, fue significativamente menor para Rofecoxib: 1,3% frente a 1,8%. El análisis estratificado por tipo de protocolo dió resultados similares (RR=0,53;IC95%: 0,26-1,0).

CONTRAINDICACIONES(1)

Rofecoxib está contraindicado en pacientes con las características siguientes:

- Úlcera péptica activa con hemorragia gastrointestinal.
- Disfunción hepática moderada o severa.
- Aclaramiento de creatinina < 30ml/min.
- Asma, rinitis aguda, edema angioneurótico o urticaria después de la administración de AINE.
- Tercer trimestre del embarazo y lactancia.

- Enfermedad intestinal inflamatoria.
- Insuficiencia cardiaca congestiva severa.

PRECAUCIONES(1)

Se debe utilizar con precaución en ancianos y pacientes con insuficiencia hepática leve. No debe utilizarse en mujeres que intenten concebir ni en pacientes pediátricos.

INTERACCIONES(1)

Las principales interacciones descritas afectan a los fármacos siguientes: warfarina, ciclosporina, tacrolimo, metotrexato y rifamicina.

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

Los estudios disponibles demuestran que rofecoxib es tan eficaz como los AINE clásicos y tiene un perfil de efectos adversos gastrointestinales más favorable. Sin embargo, las diferencias que se han encontrado han sido pequeñas y clínicamente modestas.

La decisión de utilizar rofecoxib o un AINE clásico debe individualizarse, teniendo en cuenta el riesgo del paciente objeto de tratamiento. Un análisis basado en el

número de pacientes que se necesitaría tratar para prevenir efectos adversos graves sugiere que la utilización de rofecoxib estaría justificada en pacientes de alto riesgo como pacientes mayores de 75 años con historia de hemorragia gastrointestinal (8).

El uso de un AINE clásico asociado a misoprostol ó a omeprazol es una alternativa que previene la aparición de efectos adversos gástricos graves en pacientes de riesgo, con una eficacia similar a la derivada del uso de rofecoxib en monoterapia (9). No obstante, estos hallazgos procedentes de un escaso número de ensayos clínicos deben ser confirmados.

El lugar que le puede corresponder a cada una de estas dos opciones en pacientes de riesgo, parece depender sobre todo del coste/tratamiento/día que se decanta actualmente a favor de la primera opción.

Cabe destacar que se están desarrollando estudios comparativos sobre administración prolongada de estos medicamentos, que aportarán información relevante útil para el establecimiento de criterios de selección.

Especialidades farmacéuticas de rofecoxib, celecoxib, otros AINE y gastroprotectores: P.V.P, y coste tratamiento/día.

P.ACTIVO	RANGO DOSIS	P.COMERCIAL	P.V.P (pts)	Coste tto./día. (pts)	
Rofecoxib	12,5-25mg/día	Vioxx®	25mg 14 comp.	3.717	265
			25mg 28 comp.	7.434	
			25mg/5ml susp.150ml.	7.969	
			12,5mg 28 comp.	7.434	
			12,5mg/5ml susp.150ml	7.969	
Celecoxib	200 mg/día	Celebrex®	200mg 30caps.	6.727	224
Diclofenaco	150 mg/día	Diclofenaco EFG®	50mg 40comp.	592	45
Ibuprofeno	2.400 mg/día	Ibuprofeno EFG®	600mg 40comp.	757	76
Nabumetona	1.500 mg/día	Dolsinal®, Relif®, Listran®	1g 20comp.	1.960	148
Misoprostol	600mcg/día	Cytotec®	200mcg 40 comp.	1.901	142
Omeprazol	20 mg/día	Omeprazol Davur EFG® Nuclosina®	20mg 28 cáps.	1.950	70
			20mg 28 comp.	1.966	70

Fuente: Nomenclator INSALUD. Septiembre 2000.

CONCLUSIONES

1. Rofecoxib es un nuevo AINE, inhibidor selectivo de la COX2, indicado para el alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis.
2. Los ensayos clínicos disponibles demuestran que su eficacia es similar a la producida por los AINE clásicos.
3. El perfil general de seguridad es similar al de los demás AINES y el correspondiente a efectos adversos gastrointestinales graves se reduce aproximadamente en un 0,5%.
4. El uso de un AINE clásico asociado a misoprostol o a omeprazol es una alternativa, **bien conocida**, que previene la aparición de efectos adversos gástricos graves en pacientes de riesgo, con una eficacia similar a la que parece derivarse del uso de rofecoxib en monoterapia, según el escaso número de ensayos clínicos disponibles hasta este momento.
5. El coste tratamiento/día de rofecoxib es superior al correspondiente a los demás AINE y superior a la asociación AINE clásico + gastroprotección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de rofecoxib. Agencia Española del Medicamento. Ministerio de Sanidad y Consumo. 1999.
2. Scott LJ, Lamb HM. Rofecoxib. Drugs 1999;58 (3):499-506.
3. Cannon G., Caldwell J. MK-0966. A specific cox-2 inhibitor, has clinical efficacy comparable to diclofenace in the treatment of knee and hip osteoarthritis. (abstract nº 983). Arthritis Rheum 1998; 41 Suppl:S196.
4. Saag K., Fisher C. MK-0966. A specific cox-2 inhibitor, has clinical efficacy comparable to ibuprofen in the treatment of knee and hip osteoarthritis. (abstract nº 984). Arthritis Rheum 1998; 41 Suppl:S196.
5. Rofecoxib. Panorama Actual del Medicamento. 2000; 24 (230): 56-87.
6. Lanza F., Simon T. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 with MK-0966(200mg/día)is associated with less gastroduodenal damage than aspirin (650mg/día) o ibuprofen (2400mg/día). (abstract) Gastroenterology 1997; 112 Suppl.194.
7. Langman MJ. Jensen DM. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. JAMA 1999; 282 :1929-33.
8. Noble S. , Pharm D. Cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors: Place in teherapy. American Family phisician. 2000; 61 (12):3669-76.
9. Hawkey C. Cox-2 inhibitors. The Lancet. 1999;353:307-14.

Comité de Redacción: Arroyo Pineda, Virginia; González Gero, Yolanda; Heredia Checa, Consuelo; Izquierdo María, Roberto; Lloret Callejo, Mª Angeles; Martínez Escudero, Juan Antonio; Montero Fernández, Mª José; Muñiz Gavilán, Angela; Morales Ventura López, Purificación.

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

Buzón de Correo: Montero Fernández, Mª José: c/Barcelona, 2- 45005 Toledo. Teléfono: 925-25.99.11, Fax: 925-21.54.50. e-mail: mmontero@gapto08.insalud.es.