

També en aquest número:

Novetats de la Targeta Groga

pàg. 8

Toxicitat gastrointestinal dels inhibidors de la COX-2: celecoxib i rofecoxib

Els antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) inhibeixen la ciclooxigenasa (COX), enzim necessari per a la síntesi de prostaglandines, del qual s'han identificat dos isoenzims. La COX-1, present en diversos teixits, seria responsable de la síntesi de prostaglandines amb funcions citoprotectores a la mucosa gàstrica. La COX-2 es pot detectar a diversos teixits quan s'hi desencadena un procés inflamatori, i intervé en la regulació homeostàtica al ronyó.¹ Un antiinflamatori que inhibeixi de manera selectiva la COX-2, sense inhibir la COX-1, produiria l'efecte antiinflamatori sense els efectes indesitjats derivats de la inhibició de la COX-1, com els gastrointestinals.

En un número anterior es va tractar sobre el meloxicam, un AINE amb més selectivitat per la COX-2 que els altres AINE, però del qual no s'ha demostrat que produeixi menys efectes tòxics gastrointestinals (vegeu *Butll Groc* 1997; 10: 5-8). El celecoxib (Celebrex®) i el rofecoxib (Vioxx®) són dos nous antiinflamatoris inhibidors selectius de la ciclooxigenasa 2 (COX-2). El celecoxib està aprovat per al tractament de l'artrosi i l'artritis reumatoide, i el rofecoxib per al tractament de l'artrosi. A dosis terapèutiques inhibeixen la COX-2, però no s'ha observat que inhibeixen la COX-1, i s'ha suggerit que produïrien menys reaccions adverses gastrointestinals.²

En el tractament de l'artrosi i de l'artritis reumatoide el **celecoxib** (100-200 mg cada 12 h) en millora els signes i els símptomes de manera similar al naproxèn (500 mg cada 12 h)^{3,4} i al diclofenac (75 mg cada 12 h).⁵ En el tractament del dolor per cirurgia dental, l'efecte analgèsic del celecoxib en dosi única (100 o 200 mg) és inferior al de 550 mg de naproxèn o al de 400 mg d'ibuprofèn.⁶ En la poliposi adenomatosa familiar (que té un pronòstic vital de càncer de còlon d'un 100%) el celecoxib hi redueix el nombre i la mida dels pòlips.⁷ El **rofecoxib** (12,5 a 25 mg al dia) s'ha mostrat tan eficaç com diclofenac (50 mg cada 8 h), ibuprofèn (800 mg cada 8 h) i nabumetona (1,5 g al dia) en el tractament de l'artrosi.⁸ En el dolor després d'extracció dental, una dosi de 50 mg de rofecoxib ha mostrat una eficàcia analgèsica similar a 400 mg d'ibuprofèn⁹ i superior a 200 mg de celecoxib.¹⁰ El rofecoxib (25 mg al dia) també s'ha mostrat eficaç en la dismenorrea.¹¹ **No s'han publicat assaigs clínics comparatius amb analgèsics.**

Efectes adversos gastrointestinals

Els efectes indesitjats més freqüents de **celecoxib** i **rofecoxib** són dolor abdominal, diarrea i dispèpsia. S'han descrit alguns casos de toxicitat renal, pancreatitis i hepatitis amb celecoxib.¹² A diferència

d'altres AINE, no inhibeixen l'agregació plaquetària ni allarguen el temps de sangia.¹³

En assaigs clínics de 12 setmanes de durada, la incidència de lesions gastroduodenals diagnosticades per endoscòpia en els pacients tractats amb **celecoxib** (200 mg cada 12 h) ha estat inferior que en els tractats amb diclofenac (75 mg cada 12 h), naproxèn (500 mg cada 12 h), o ibuprofèn (800 mg cada 8 h).^{4,6} En estudis endoscòpics de fins a 24 setmanes, el **rofecoxib** (25 o 50 mg al dia) s'ha associat a una menor incidència d'úlcers gastroduodenals que l'ibuprofèn (800 mg cada 8 h).¹⁴ En una anàlisi conjunta de vuit assaigs clínics en més de 5.000 pacients amb artrosi, s'hi ha observat que un tractament de 12 mesos amb rofecoxib (de 12,5 a 50 mg al dia) s'associa a una menor incidència d'úlcers simptomàtics, perforació i hemorràgia gastrointestinal (1,3%) que amb ibuprofèn, diclofenac o nabumetona (1,8%).¹⁵ Bé que estadísticament significativa, aquesta diferència és molt minsa. La qüestió clínica clau és si aquesta disminució tan discreta de la incidència de complicacions de l'úlcer justifica la prescripció d'un inhibidor selectiu de la COX-2, en lloc d'un AINE no selec-

tiu.¹⁶ De fet, s'han descrit casos de gastropatia i d'hemorràgies petequials en pacients tractats amb celecoxib (200 mg al dia) i l'FDA obliga a advertir sobre el risc d'efectes adversos gastrointestinals a la fitxa tècnica.¹⁷ El rofecoxib, i probablement el celecoxib, podrien estar indicats en els pacients amb risc de complicacions d'úlcers induïdes per AINE, com els de més de 75 anys i els que tenen antecedent d'úlcer o d'hemorràgia digestiva.

D'altra banda, encara es desconeixen els efectes de la inhibició selectiva de la COX-2 sobre altres òrgans. Alguns estudis suggereixen que podria interferir l'ovulació, la remodelació òssia i la cicatrització de les úlcers gàstriques, podria tenir un efecte protrombòtic i, fins i tot, augmentar la inflamació.^{18,19} També s'ha suggerit que participaria en la "tolerància oral", que és el conjunt de mecanismes que impedeixen que es produeixi una resposta immunitària als aliments i bacteris intestinals, i sense els quals el risc de desencadenar malalties autoimmunes augmentaria.²⁰

S'han descrit casos d'augment de les concentracions de metotrexat amb rofecoxib, augment de

- El desenvolupament dels AINE selectius sobre la COX-2, com celecoxib (Celebrex®) i rofecoxib (Vioxx®), obre la possibilitat d'obtenir un efecte antiinflamatori sense lesionar la mucosa gastroduodenal.
- El celecoxib ha estat aprovat per al tractament de l'artrosi i de l'artritis reumatoide. El rofecoxib està aprovat per al tractament de l'artrosi.
- No s'han publicat assaigs clínics comparatius amb analgèsics no antiinflamatoris (per exemple, paracetamol) en el tractament del dolor, l'artrosi o la dismenorrea.
- En una metaanàlisi de vuit assaigs clínics molt heterogenis sobre rofecoxib en el tractament de l'artrosi, la incidència acumulada sumada d'úlcers simptomàtics, perforació i hemorràgia en 12 mesos va ser d'1,33 per 100 pacients-any amb rofecoxib, i de 2,60 per 100 pacients-any amb altres AINE.
- S'han descrit casos d'augment de les concentracions de metotrexat amb rofecoxib, augment de les de liti amb celecoxib, i augment de l'efecte anticoagulant de la warfarina amb els dos.
- Atès que encara no es coneix bé quines són les funcions fisiològiques de la COX-2, no es pot descartar que aquests fàrmacs produeixin, a més o menys llarg termini, altres efectes adversos inesperats sobre altres òrgans o sistemes.
- El preu de rofecoxib i celecoxib és molt més elevat que el dels AINE clàssics. Els laboratoris fabricants diuen que no obstant això, resulten aproximadament igual de cars perquè es pot estalviar el cost dels antisecretors (com ranitidina, omeprazol, etc.).
- En definitiva, de moment aquests fàrmacs no es poden considerar antiinflamatoris de primera elecció. No obstant, poden constituir una alternativa adequada en pacients amb artritis reumatoide que tinguin més de 70 anys o antecedent d'úlcer o d'hemorràgia digestiva. També poden ser adequats per al tractament de la dismenorrea si la pacient presenta antecedent d'úlcer o d'hemorràgia digestiva. Per als altres quadres de dolor, el paracetamol, que està desprovist de toxicitat digestiva, hi és l'analgèsic de primera elecció.

les de liti amb celecoxib, i augment de l'efecte anticoagulant de la warfarina amb els dos.²¹ Atès que el celecoxib és metabolitzat al fetge pel CYP2C9, l'administració concomitant d'inhibidors d'aquest isoenzim, com zafirlukast, fluconazol o fluvastatina, pot augmentar les concentracions plasmàtiques de celecoxib. D'altra banda, el celecoxib inhibeix l'activitat del CYP2D6 i pot augmentar les concentracions d'alguns bloquejadors β -adrenèrgics (metoprolol), antidepressius (fluoxetina, nortriptilina) i antipsicòtics (haloperidol). El celecoxib està contraindicat en pacients al·lèrgics a les sulfamides.

Conclusió

El celecoxib i el rofecoxib són dos nous antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) que inhibeixen de manera selectiva la COX-2. En el tractament de l'artrosi, el celecoxib i el rofecoxib han mostrat una eficàcia comparable a la d'altres AINE, i en l'artritis reumatoide el celecoxib també ha estat similar. En el dolor agut i en la dismenorrea, el rofecoxib ha mostrat una eficàcia analgèsica similar a la d'altres AINE.

En estudis endoscòpics a curt termini, els pacients tractats amb celecoxib o rofecoxib han presentat menys úlcera gastroduodenal que els tractats amb altres AINE. El tractament amb rofecoxib s'ha associat a una menor incidència d'úlcera, hemorràgia i perforació gastrointestinal. El rofecoxib, i probablement el celecoxib, podrien estar indicats en els pacients amb risc de complicacions d'úlceres induïdes per AINE, com els de més de 75 anys i els que tenen antecedent d'úlcera o d'hemorràgia digestiva. Atès que són fàrmacs amb un mecanisme d'acció relativament nou, i que es desconeixen els efectes de la inhibició selectiva de la COX-2 sobre altres òrgans, cal ser prudent en el seu ús i estar atent a la possibilitat d'efectes adversos inesperats.

Bibliografia

1. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-99.
2. Hawkey CJ. *Lancet* 1999; 353: 307-14.
3. Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JI, et al. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 1095-105.
4. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, et al. *JAMA* 1999; 282: 1921-8.
5. Emery P, Zeidler H, Kvien TK, et al. *Lancet* 1999; 354: 2106-11.
6. Anònim. *Med Lett Drugs Ther* 1999; 41: 11-2.
7. Gottlieb S. *BMJ* 1999; 319: 1155.
8. Scott LJ, Lamb HM. *Drugs* 1999; 58: 499-505.
9. Morrison BW, Christensen S, Yuan W, et al. *Clin Ther* 1999; 21: 943-53.
10. Malmstrom K, Daniels S, Kotey P, Seidenberg BC, Desjardins PJ. *Clin Ther* 1999; 21: 1653-63.
11. Morrison BW, Daniels SE, Kotey P, Cantu N, Seidenberg B. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 504-8.
12. Carrillo-Jiménez R, Nurnberger M. *Arch Intern Med* 2000; 160: 553-4.
13. Leese PT, Hubbard RC, Karim A, Isakson PC, Yu SS, Geis GS. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 124-32.
14. Laine L, Harper S, Simon T, et al. *Gastroenterology* 1999; 117: 776-83.
15. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, et al. *JAMA* 1999; 282: 1929-33.
16. Peterson WL, Cryer B. *JAMA* 1999; 282: 1961-3.
17. Mohammed S, Croom II DW. *N Engl J Med* 1999; 340: 2005-6.
18. Anònim. *Med Lett Drugs Ther* 1999; 41: 59-61.
19. Josefson D. *BMJ* 1999; 319: 1518.
20. Anònim. *Scrip* 1999; 2464: 21.
21. Mersfelder TL, Stewart LR. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 325-7.

Visiteu el web de la Fundació Institut Català de Farmacologia i consulteu-hi el programa i el calendari del

Mestratge en Farmacoepidemiologia

<http://www.icf.uab.es>

Novetats de la Targeta Groga

En els mesos de gener i febrer hem rebut 147 notificacions. Fins al 31 de desembre de 1999, el nombre total de casos notificats a Catalunya era d'11.590. Fins al 29 de novembre, el nombre de casos notificats al Sistema Espanyol de Farmacovigilància era de 62.849. A la figura s'hi pot observar el nombre mitjà de notificacions rebudes per mes durant el període 1983-1999 i l'evolució del nombre de notificacions durant l'any 2000.

Un cas notificat: Amnèsia per zolpidem

Es tracta d'una pacient de 32 anys a qui es va prescriure zolpidem (5 mg al dia) per insomni. Dos dies després de començar-lo a prendre, va notar episodis d'amnèsia i desorientació, que no van cedir fins que es va suspendre el tractament, dos dies després.

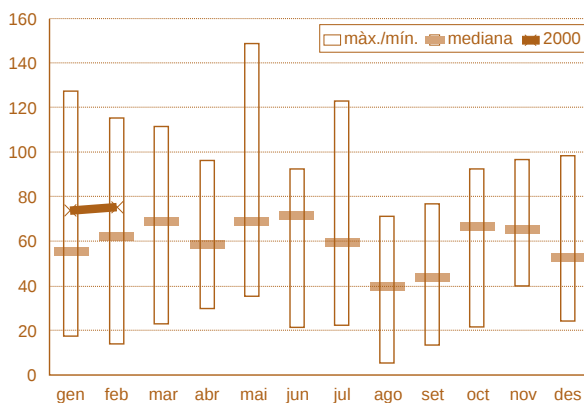
El zolpidem és un hipnòtic d'estructura química diferent a la de les benzodiazepines, però que es fixa al receptor benzodiazepínic que forma part del complex del receptor del GABA. El seu efecte és d'inici ràpid i curta durada ($t_{1/2} = 2$ h).¹ Té un perfil d'efectes indesitjats similar al de les benzodiazepines d'acció curta. S'han descrit quadres psicòtics i/o amnèsics^{2,3} i casos de tolerància i dependència.⁴⁻⁶ En alguns estudis en voluntaris sans s'han comparat els efectes del zolpidem sobre les funcions psicomotrius i la memòria amb els

del triazolam, i s'ha observat que tots dos hipnòtics produeixen una afectació similar d'aquestes funcions.^{7,8}

Fins ara hem rebut 27 notificacions de sospites de reaccions adverses a zolpidem. Les reaccions psiquiàtriques constitueixen la meitat de les notificades i inclouen tres casos d'amnèsia. També hi ha 10 casos d'al·lucinacions, tres de malsons, dos de confusió, un de sonambulisme, un de reacció d'agressivitat i un de dependència.

Bibliografia

1. Parfitt K. Martindale: The complete drug reference, 32th ed. Massachusetts: *Pharmaceutical Press*; 1999.
2. Canaday BR. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 687-9.
3. van Puijenbroek EP, Egberts AC, Krom HJ. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34: 318.
4. Cavallaro R, Regazzetti MG, Covelli G, Smeraldi E. *Lancet* 1993; 342: 374-5.
5. Gericke CA, Ludolph AC. *JAMA* 1994; 272: 1721-2.
6. Ravishankar A, Carnwath T. *J Psychopharmacol* 1998; 12: 103-4.
7. Berlin I, Warot D, Hergueta T, Molinier P, Bagot C, Puech AJ. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 100-6.
8. Wesensten NJ, Balkin TJ, Belenky GL. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48: 115-22.



Nombre mensual de notificacions rebudes des de 1983.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redacció i coordinació** Montserrat Bosch.

Comitè editorial Antònia Agustí, Josep Maria Arnau, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Eduard Diogène, Albert Figueras, Lluïsa Ibáñez, Joan-Ramon Laporte, Consuelo Pedrós, Antoni Vallano, Xavier Vidal.

ISSN 0214-1922

© Institut Català de Farmacologia. CSU Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 427 46 46. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a **Butlletí Groc** no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense permís escrit.

Subscripcions. Espanya, 2.600 ptes. (15,63 €); estranger 18 \$.

Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia (envieu-nos la fotocòpia del carnet d'estudiant).

Aquesta publicació es realitza amb el suport del



Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.