

## Actualización Farmacológica

Este espacio brinda información farmacológica por medio de artículos y trabajos publicados en revistas nacionales e internacionales y tiene como finalidad mejorar el perfil de la prescripción odontológica y fomentar el uso racional de los medicamentos.

Está a cargo del Prof. Dr. Jorge Luis Juanes y la Dra. María Claudia Gonzalez: Docentes de Farmacología y miembros del Grupo Argentino para el uso racional de los medicamentos (GAPURMED).

En esta oportunidad se reproducen 2 artículos referidos a fármacos inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX-2) y su relación con posibles efectos adversos e interacciones.

### **RIESGO CARDIOVASCULAR DE LOS NUEVOS INHIBIDORES DE LA COX-2: CELECOXIB-ROFECOXIB.**

Autor: Dr. Guillermo Rafael Prozzi

Artículo tomado de "Medicamentos y Salud"

Volumen 3 N° 3 Pag. 133-134. Septiembre 2000 (edit. Enero 2002)

Los nuevos inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2: celecoxib y rofecoxib (los coxibs) fueron aprobados en 1999 para el tratamiento de la osteoartritis, la artritis reumatoidea y el dolor agudo.

En el período de un año que culminó en julio de 2000, sólo en EE.UU. se habían realizado más de 100 millones de prescripciones y para octubre del mismo año las ventas de celecoxib y rofecoxib habían superado los 3.000 millones de dólares desde su introducción al mercado el año anterior.

Recientemente, un análisis de los estudios más importantes realizados con ambas drogas sugiere que pueden incrementar el riesgo de complicaciones cardiovasculares<sup>2</sup>.

Los investigadores encontraron que la tasa anual de infarto agudo de miocardio fue significativamente mayor en los grupos que recibieron rofecoxib (0,74%) y celecoxib (0,80%) que en el grupo que recibió placebo (0,52%). También observaron que en el estudio VIGOR<sup>1</sup> el riesgo relativo de desarrollar complicaciones cardiovasculares trombóticas (infarto agudo de miocardio, angina inestable, trombos cardíacos, accidentes cerebrovasculares isquémicos y accidentes isquémicos transitorios) con el rofecoxib fue del 2.38 (intervalo de confianza 95%, 1,39-4.00; P=0,00d2)

en comparación con el naproxeno. Es decir, que los pacientes tratados con rofecoxib presentan un riesgo 2.38 veces mayor que los que reciben naproxeno.

Inmediatamente después de estos hallazgos, la Food and Drug Administration (FDA) envió una carta de advertencia a Merck & Co. (laboratorio productor de rofecoxib) por la engañosa campaña sobre la seguridad del fármaco a la que estuvieron expuestos los médicos, le ordenó el cese de la promoción del fármaco basada en sus menores riesgos y criticó al fabricante por minimizar el posible riesgo de accidentes cerebrovasculares asociados al rofecoxib y su potencial interacción con la warfarina<sup>4</sup>.

Los datos mencionados encienden una luz roja de alerta sobre el riesgo de complicaciones cardiovasculares asociado a estos fármacos y plantea la necesidad de diseñar evaluaciones prospectivas que permitan caracterizar y determinar la magnitud del riesgo.

Hasta que dispongamos de esa información deberíamos ser prudentes con su utilización y como recomienda el Instituto Nacional de Excelencia Clínica (NICE) de Gran Bretaña, no deberían ser prescritos de rutina a pacientes con enfermedades cardiovasculares<sup>4</sup>.

### **Productos con rofecoxib en venta en la Argentina<sup>6,7</sup>**

ALGIOXIB - (DUPOMAR)  
ANTIDOL - (ELVETIUM - ALET)  
BLOKIU COX - (CASASCO)  
COXIRO (DOSA)  
DOXTRAN (PHOENIX - ELEA)  
FOLDOXX (SIDUS)  
SILFOX (ARMSTRONG - SYNC)  
TOLOXANE (BETA)  
UNICALM (ASOFARMA)  
VIOXX (MERCK SHARP)

### **Productos con celecoxib en venta en la Argentina<sup>6,7</sup>**

CELEBEX (PHARMACIA ARG.)  
CELEMAX (ELVETIUM)  
COXEL (BETA)  
COXTENK (BIOTENK)  
NIFLAM (ROEMMERS)  
TISOREC (MICRO BERNABO)

## Bibliografía

1. FitzGerald A et al. The Coxibs, Selective Inhibitors of Cyclooxygenase-2. N. Engl. J. Med 2001:345:433-42.
2. Mukherjee D et al. Risk Cardiovas Events Associated with Selective COX-2 Inhibitors. JAMA 2001:286:954-59.
3. Bombardier C et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. Vigor Study Group. N. Engl. J. med 2000:343:1520-28.
4. Josefson D. FDA warns Merck over its promotion of rofecoxib. BMJ 2001:323:767.
5. Gottlieb Scott. COX-2 inhibitors may increase risk of heart attack. BMJ 2001:323:471.
6. PR vademecum. Edición 2001. Editorial ECSA. Buenos Aires.
7. Agenda Farmacéutica Kairos, 2001. Editorial ECSA, Buenos Aires.

### CELECOXIB: EXPERIENCIA INICIAL DE NOTIFICACIÓN (AUSTRALIA)

El celecoxib (Celebrix) es el primero de los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 que se vende en Australia. Entre el comienzo de la comercialización en octubre de 1999 y abril de 2000, el Comité Australiano de Reacciones Adversas a los Medicamentos (ADRAC) recibió 919 informes de presuntas reacciones adversas.

En general, se han mencionado reacciones gastrointestinales adversas relativamente leves (náuseas, dolor abdominal, dispepsia y diarrea). Ha habido relativamente pocos informes de reacciones adversas de las vías digestivas superiores e inferiores (31 y 28 informes, respectivamente), lo cual es compatible con los resultados de ensayos clínicos de celecoxib con naproxeno y diclofenaco, AINE más convencionales. Algunos pacientes presentan úlceras o hemorragias gástricas o intestinales mientras toman celecoxib.

En este momento no se sabe aún si se trata de la tasa básica de incidencia de esos problemas o si el medicamento se ha empleado en lugar de otros AINE en un grupo de pacientes con mayor riesgo.

Ha habido nueve informes que describen insuficiencia renal crónica. En esos informes se citó constantemente que los pacientes eran ancianos de 70 a 94 años, y, en seis casos, que tomaban un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina y un diurético en el momento de comenzar el tratamiento con celecoxib. Al igual que los AINE convencionales, este último producto tiene tendencia a empeorar la función renal en pacientes que toman una combinación de esas tres clases de medicamentos (tratamiento triple) (2)

Al parecer, el celecoxib se destaca como causa de varias otras clases de reacciones:

- Hay una mayor proporción de erupciones cutáneas y urticaria, pero pocos informes de reacciones graves, como el síndrome de Stevens-Johnson (un informe) o eritema multiforme (2).
- En alrededor de 5% de los informes se han mencionado otras formas de alergia, incluso edema facial o lingual y angioedema (7) y reacción anafilactoide (3). También hubo informes de asma o de su empeoramiento.
- Se ha descrito a menudo edema periférico; en 11 informes se citaron varios grados de hipertensión.
- Se han notificado comúnmente mareo o cefalea.
- El celecoxib aumenta a veces el coeficiente normalizado internacional (INR) en pacientes que toman warfarina y eso se ha notificado siete veces al ADRAC.

En los primeros meses de la comercialización, el celecoxib ha dado origen a un elevado número de informes al ADRAC. Su perfil de efectos adversos parece ser similar al de un AINE convencional, excepto cuando se trata de reacciones del aparato digestivo.

Entre las reacciones cutáneas figuran las erupciones cutáneas (202), prurito (63) y urticaria (52). Otras reacciones son de carácter psiquiátrico, digestivo (náusea 71, dolor abdominal 59, dispepsia 58, diarrea 54); sanguíneo (púrpura 14); alérgico (edema facial 33); cardiovascular (hipertensión 11, edema periférico 51); sistémico (cansancio 23); neurológico (mareo 64, cefalea 34), y respiratorio (disnea 32, asma 17, empeoramiento del asma 12).

## Bibliografía

- Rev. Panam Salud Pública/Pan Am J. Public Health 8 (4), 2000.