

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

Evaluación del conocimiento que tienen los médicos de la consulta médica privada de los medicamentos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos COX-2 selectivos.

Informe de tesis

Presentado por

David Antonio Arrazola Sagastume

Para optar al título de

Químico Farmacéutico

Guatemala, Febrero del 2009

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

Evaluación del conocimiento que tienen los médicos de la consulta médica privada de los medicamentos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos COX-2 selectivos.

David Antonio Arrazola Sagastume

Químico Farmacéutico

Guatemala, Febrero del 2009

DEDICATORIA

A Dios Todopoderoso en quien he confiado toda mi vida y que siempre ha estado conmigo multiplicando mis fuerzas cuando no las he tenido, sosteniéndome cuando sentí caer, y sustentándome cuando tuve necesidad, moviendo sus manos Poderosas en mi favor para proveerme en el tiempo de angustia. A Dios que le debo todo, que es dueño del oro y la plata y de todo lo que en la tierra hay, al Creador de los cielos y la tierra, El Amado de mi corazón. Toda buena dadiva y don perfecto desciende del Padre de las luces en quien no hay mudanza ni sombra de variación.

A mis Padres, Enrique Arrazola y Judith de Arrazola por apoyarme incondicionalmente, por darme animo en los momentos difíciles, ustedes forman parte de este triunfo.

A mis Padres Espirituales, Giovanni López y Angelita López, por guiarme en los caminos de Dios y por aconsejarme siempre con sabiduría.

AGRADECIMIENTOS

A mi Dios, por cumplir los anhelos de mi corazón, por amarme y bendecirme en todo tiempo, y por permitirme llegar a este momento importante en mi vida.

A mi fiel amigo Jesús, por estar siempre a mi lado consolándome en los momentos difíciles y alegrarse en los triunfos que juntos hemos obtenido.

A mi asesora, Licda. Raquel Pérez Obregón, gracias por apoyarme en la elaboración de este trabajo.

A mi revisora, Licda. Wendy Flores, por su especial ayuda y orientación en la elaboración de este trabajo.

A mi linda novia Liliana Aguilar, por ser tan especial y estar a mi lado motivándome, por ser la ayuda idónea que Dios me ha dado, Te Amo.

A mis amigos Marvin Zacarías, Iliá Hernández y Elvira Matías, el mejor grupo de estudio de la facultad, gracias por apoyarme en las buenas y en las malas Dios les Bendiga.

JUNTA DIRECTIVA

Oscar Cóbar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto	Secretario
Licda. Lillian Raquel Irving Antillón, M.A.	Vocal I
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal II
Lic. Luis Gálvez Sanchinelli	Vocal III
Br. Andrea Alejandra Alvarado Álvarez	Vocal IV
Br. Anibal Rodrigo Sevillanos Cambronerero	Vocal V

ÍNDICE

1. Resumen.....	1
2. Introducción.....	3
3. Antecedentes.....	5
3.1 Europa.....	6
3.2 América del Sur.....	18
3.3 América Central.....	19
3.4 Norteamérica.....	21
4. Justificación.....	36
5. Objetivos.....	37
6. Hipótesis.....	38
7. Materiales y Métodos.....	39
8. Resultados y Discusión.....	42
9. Conclusiones.....	55
10. Recomendaciones.....	56
11. Referencias.....	57
12. Anexo I.....	61
13. Anexo II.....	64

1. RESUMEN

El objetivo del estudio fue evaluar el conocimiento sobre medicamentos Analgésicos Antiinflamatorios no Esteroideos Ciclooxygenasa-2 Selectivos (Aines Cox-2 Selectivos), en médicos de clínicas privadas de las zonas 9,10,14 y 15 de la ciudad de Guatemala que fueron seleccionados a conveniencia.

La evaluación del conocimiento de los médicos de clínicas privadas se llevó a cabo por medio de la realización de una entrevista semiestructurada, en la cual se hizo énfasis en las reacciones adversas, precauciones, contraindicaciones, frecuencia, días de tratamiento y grupo etario en el que esta comprobada la seguridad y la eficacia del uso de Aines Cox-2 Selectivos, ya que con el uso de estos medicamentos existe el riesgo de presentar problemas cardiovasculares (infarto agudo al miocardio y accidente cerebro-vascular). El conocimiento de los médicos se evaluó a través de un punteo, notas mayores de 60 puntos se consideraron como satisfactorias. Se trabajó con un total de 100 médicos seleccionados a conveniencia, distribuidos en las zonas antes mencionadas de la ciudad capital.

El 90% de los médicos respondieron adecuadamente mostrando tener el conocimiento adecuado sobre los medicamentos en estudio, el 7% obtuvo una calificación excelente obteniendo la nota máxima, de 100 puntos ya que de este 7%, el 3% respondió no prescribir estos medicamentos porque causan efectos secundarios a nivel cardiovascular por lo cual ellos no los incluyen en su terapéutica, por tal respuesta automáticamente obtuvieron la calificación de 100 puntos, mientras que el otro 4% respondió adecuadamente todas las preguntas de la entrevista por lo que al calificar las entrevistas obtuvieron la calificación de 100 puntos.

Por el contrario el 1% de los médicos entrevistados que representa a un solo médico no obtuvo una calificación satisfactoria ya que obtuvo una nota de 50

puntos, por lo cual se concluye que no cuenta con los conocimientos adecuados de farmacología sobre los medicamentos Aines Cox-2 Selectivos. El 9% de los médicos seleccionados para formar parte del estudio no contesto las entrevistas al argumentar no tener tiempo para responder las preguntas, por los cual 9 de los 100 médicos no participaron en este estudio.

2. INTRODUCCIÓN

En 1999 se comercializó el grupo de Medicamentos Analgésicos Antiinflamatorios Ciclooxygenasa-2 Selectivos (Aines COX-2), que engloba a dos nuevos fármacos mucho más selectivos para esta enzima y que no pierden dicha selectividad a dosis más altas, celecoxib (Celebrex®) y rofecoxib (Vioxx®) son los principales representantes de este último grupo, ninguno de estos dos medicamentos tiene actividad antiagregante; además inducen a un menor número de complicaciones gastrointestinales. El celecoxib es un compuesto derivado del 1,5-diarilpirazol con una selectividad 375 veces mayor para COX-2, mientras que el rofecoxib es un derivado metilsulfonilfenil que presenta una relación COX-2/COX-1 superior a 800. Tras la comercialización de estos fármacos se puso en marcha un gran número de estudios con la intención de valorar el grado de tolerancia y, por tanto, su seguridad (11.1)

En la actualidad, se puede encontrar en la literatura un gran número de publicaciones sobre Aines COX-2 Selectivos. David Gram, técnico de la Administración de Alimentos y Medicamentos, por sus siglas en inglés (FDA) Food and Drug Administration, en el 2005 publicó un estudio sobre el rofecoxib en donde se menciona que ocasionó entre 80,000 y 140,000 casos de infarto de miocardio sólo en EEUU, otro de los trabajos realizados por David Gram, fue un estudio que incluyó 114 ensayos clínicos con Aines inhibidores selectivos de la enzima COX-2, donde concluye que el rofecoxib aumenta el riesgo de arritmia, sobre todo fibrilación ventricular y paro cardiaco, edema periférico y disfunción renal (11.2)

Otro trabajo importante que aporta información es un metaanálisis de todos los trabajos publicados sobre los efectos de los Aines. El cual fue publicado en junio del 2006, en la revista British Medical Journal, en donde se comparan los efectos de los inhibidores de la COX-2 versus placebo y versus otros Aines, utilizados al menos durante una semana, analizando su efecto sobre la incidencia de infarto,

accidente vascular cerebral y muerte de causa vascular. En comparación con el placebo, el tratamiento con los inhibidores selectivos Cox-2 se asoció con un incremento relativo de riesgo del 42% de padecer eventos cardiovasculares graves, sin evidenciar diferencias entre los distintos tipos. Otro artículo publicado en el Journal of The Royal Society of Medicine, analiza los efectos secundarios de 4,422 pacientes tratados con otro Cox-2 (celecoxib), mostrando un incremento de riesgo de infarto en estos pacientes (11.6)

En Guatemala no se habían realizado estudios en los que se lleve a cabo evaluaciones sobre el conocimiento de este grupo de medicamentos y los efectos adversos cardiovasculares que presentan como infarto agudo al miocardio, patología que ha afectado a miles de personas alrededor del mundo resultado de la administración de estos fármacos.

Por lo tanto se llevo a cabo una evaluación del conocimiento que tienen los médicos de la consulta médica privada, sobre los medicamentos Aines Cox-2 selectivos a través de una entrevista semiestructurada en la cual se incluyeron preguntas sobre medicamentos utilizados y su dosificación apropiada, se evaluó el conocimiento de los efectos adversos que presentan dichos fármacos, el tiempo adecuado de tratamiento, el rango de edades de los pacientes, y las patologías de base de los pacientes, y así también conocer si estaban tomando en cuenta los efectos adversos, contraindicaciones, precauciones e interacciones al momento de realizar la prescripción médica, basándose en los fundamentos de la farmacología clínica, y no como un fin comercial únicamente.

3. ANTECEDENTES

3.1 EUROPA

3.1.1 ESPAÑA

3.1.1.1 Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) respecto al uso de AINES y COXIB.

03/09/2001

Riesgos Cardiovasculares de Celecoxib y Rofecoxib

Principio activo: Celecoxib, Artilog (Farmacia), Celebrex (Monsanto España), Rofecoxib, Recox (Abelló), Vioxx (Merck Sharp & Dohme).

En relación con las últimas informaciones aparecidas en medios de comunicación acerca de dos medicamentos antirreumáticos, celecoxib y rofecoxib, esta Agencia manifiesta que la información relativa a riesgos cardiovasculares ya se encuentra incluida en las fichas técnicas. La última versión de la ficha técnica de rofecoxib, se ha autorizado por esta Agencia el día 28 de agosto. La información principal que se ha incorporado en esta versión se encuentra en los apartados siguientes: Epígrafe 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo: "Vioxx no es sustituto del ácido acetilsalicílico en la profilaxis cardiovascular debido a su falta de efecto sobre las plaquetas." Epígrafe 5.1 Propiedades farmacodinámicas: "Un gran estudio clínico (aproximadamente 8.000 pacientes) en pacientes con artritis reumatoide (indicación sin autorizar) ha comparado la seguridad a largo plazo de 50 mg de rofecoxib una vez al día (dos veces la dosis máxima recomendada) y de 500 mg de naproxeno dos veces al día. El índice de acontecimientos adversos trombo-

embólicos cardiovasculares graves fue significativamente menor en los pacientes que recibían naproxeno que en los pacientes tratados con rofecoxib: 0,70 acontecimientos por 100 pacientes-años, comparado con 1,67 acontecimientos por 100 pacientes-años. La diferencia en la actividad antiplaquetaria entre algunos AINE que inhiben la COX-1 e inhibidores selectivos de la COX-2 puede tener importancia clínica en los pacientes con riesgo de episodios tromboembólicos (11.29).

3.1.1.2 Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) respecto al uso de AINES y COXIB.

09/09/2001

Riesgos cardiovasculares de celecoxib y rofecoxib: obliga a la inclusión en ficha técnica de la siguiente información sobre su potencial Riesgo Cardiovascular:

- a. Contraindicación en insuficiencia cardíaca congestiva grave, y con precaución en hipertensos.
- b. Mayor incidencia de efectos tromboembólicos graves en los tratados con rofecoxib en comparación con naproxeno.
- c. Rofecoxib no es sustituto del AAS en profilaxis cardiovascular.

Posibles efectos adversos como hipertensión arterial, palpitaciones, edemas, insuficiencia cardíaca (11.29).

3.1.1.3 Inhibidores Selectivos de la Cox-2 y Efectos Adversos Gastrointestinales.

Cristina Agudo Pascual - Servicio de Prestaciones Farmacéuticas

10/07/ 2002

Los efectos adversos gastrointestinales son los más característicos del grupo de los AINE. Estos efectos adversos pueden ser leves como dolor abdominal, dispepsia, náuseas y diarrea o pueden manifestarse como úlceras endoscópicas (3 mm), que no siempre son sintomáticas. Pero el principal problema de los AINE son las complicaciones gastrointestinales graves: hemorragia, perforación y obstrucción. La dispepsia, que es uno de los efectos secundarios más frecuentes de los AINE, tiene poca relación como señal de alarma de úlceras o hemorragias gastrointestinales (11.2).

Aunque la incidencia de úlceras endoscópicas es elevada (15-29%), sólo una pequeña proporción de los consumidores habituales de AINE presentan una complicación grave (1-2%). El riesgo relativo de dichas complicaciones es 4-5 veces superior en los tratados con AINE que en los no consumidores de estos fármacos. Además, los AINE son los responsables del 40% de los ingresos hospitalarios por sangrado gastroduodenal con una tasa de mortalidad del 5-10% (11.2).

3.1.1.4 El declive de la “super aspirina”.

ISABEL PERANCHO

04/01/2003

Tres años después de su llegada al mercado español, los antiinflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2 atraviesan momentos difíciles. Fuentes de Merck Sharp & Dohme (MSD), compañía que comercializó el primer coxib (rofecoxib), reconocen que sus ventas han caído en un 40% en los últimos meses, después de que el Ministerio de Sanidad exigiera el pasado mes de julio el visado o visto bueno de un inspector de farmacia para todas las recetas de estos productos prescritas por los médicos (11.3).

Según datos de la encuesta EPISER realizada entre 1998 y 1999 por la Sociedad Española de Reumatología (SER) y publicados en 2002, el 24% de los consumidores nacionales de este tipo de medicamentos (es decir, dos millones de personas) experimenta cada año algún tipo de toxicidad gástrica. Otras estimaciones señalan que anualmente se producen por este motivo más de 25.000 hemorragias y 2.000 muertes. Este riesgo es más acusado en los pacientes que requieren tomar esta medicación de forma crónica. Este es el caso de los afectados por enfermedades inflamatorias como la artrosis (entre el 60% y el 80% de los mayores de 65 años la sufre) y la artritis reumatoide (la padece el 0,5% de la población) (11.3).

3.1.1.5 Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) respecto al uso de AINES y COXIB.

10/09/2004

Suspensión de comercialización de rofecoxib (Vioxx® y Ceoxx®): Decisión basada en los resultados de un ensayo que demuestra que rofecoxib en tratamientos prolongados incrementa el riesgo de accidentes cardiovasculares graves (estudio APROVe) (11.29).

3.1.1.6 Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) respecto al uso de AINES y COXIB.

15/12/2004

Nuevos datos sobre la seguridad cardiovascular de celecoxib (Celebrex®): Tras la suspensión de un ensayo clínico con celecoxib debido a un incremento significativo de la incidencia de

acontecimientos cardiovasculares, la AEMPS informa a los prescriptores de lo siguiente:

- a. En ningún caso se deben utilizar dosis superiores a 400 mg, y se aconseja que la dosis de 400 mg se use sólo de forma excepcional.
- b. Se desaconseja utilizar celecoxib en pacientes con alto RCV.
- c. Existen muchas alternativas eficaces y seguras, incluso en pacientes con riesgo gastrointestinal (11.29).

3.1.1.7 Nota Informativa Parecoxib (Dynastat®): Riesgo Cardiovascular En Cirugía De Derivación Coronaria (Bypass) y Reacciones Dermatológicas Graves.

27/12/ 2004

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha sido informada de la aparición de reacciones adversas cardiovasculares y dermatológicas graves asociadas al uso de parecoxib sódico y de valdecoxib, por lo que, de forma coordinada con la Agencia Europea de Medicamento (EMA) y otras autoridades sanitarias europeas ha adoptado las medidas siguientes. El uso de parecoxib está contraindicado en pacientes sometidos a cirugía de derivación coronaria (bypass). La seguridad de parecoxib sódico (Dynastat®) y valdecoxib (aún no comercializado en España) ha sido evaluada en el tratamiento del dolor tras cirugía de bypass coronario en dos estudios clínicos: En el primer estudio en cirugía de bypass coronario se evaluó la seguridad de parecoxib sódico+valdecoxib (40 mg de parecoxib administrados por vía IV dos veces al día durante al menos 3 días, seguido de 40 mg de valdecoxib dos veces al día) frente a placebo, en 462 pacientes (311 con parecoxib

sódico+valdecoxib y 151 con placebo). La duración total del tratamiento fue de 14 días (11.29).

3.1.1.8 Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) respecto al uso de AINES y COXIB.

05/02/2005

Anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2 y riesgo cardiovascular, nuevas restricciones de uso: La EMEA considera, con los datos disponibles, que este grupo de medicamentos aumenta el riesgo de que aparezcan diversos trastornos cardiovasculares sugiriendo además una relación con la dosis y la duración de tratamiento. Se toman con carácter de urgencia las siguientes medidas:

- a. Contraindicar el uso de estos medicamentos para los pacientes que padezcan una enfermedad isquémica cardiaca, hayan presentado un accidente isquémico cerebral o tengan insuficiencia cardiaca de grado II-IV.
- b. Tener precaución en pacientes con factores de riesgo cardiovascular como HTA, hiperlipidemia, diabetes mellitus, etc.
- c. Utilizar la dosis más baja con la que se obtengan beneficios y que la duración sea la más corta posible.
- d. Advertir que el uso concomitante con AAS, incluso a dosis bajas, incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y de sus complicaciones. No se ha demostrado que estos fármacos tengan menor riesgo gastrointestinal que los AINE clásicos cuando se utilizan asociados con AAS (11.29).

3.1.1.9 Nota Informativa Antiinflamatorios Inhibidores Selectivos De La Cox-2 y Riesgo Cardiovascular: Nuevas Restricciones de Uso.

18/02/2005

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) pone en conocimiento de todas las instituciones sanitarias y de todos los profesionales sanitarios que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha anunciado una serie de medidas reguladoras para los antiinflamatorios selectivos de la COX-2 (coxibs), que se aplicarán con carácter de urgencia en todo el territorio de la Unión Europea. Dichas medidas forman parte del proceso de revisión (arbitraje) abierto para evaluar los riesgos cardiovasculares de este grupo de antiinflamatorios. Los medicamentos involucrados en el proceso son los siguientes: celecoxib, etoricoxib, valdecoxib y parecoxib. El proceso de arbitraje no ha concluido y cabe la posibilidad de que se adopten medidas reguladoras adicionales. Se espera que el arbitraje concluya en abril de 2005 (11.29).

A raíz de la retirada de rofecoxib (VIOXX®) por la compañía titular del medicamento, la Comisión Europea Solicitó a la EMA un arbitraje para evaluar la seguridad cardiovascular de todos los antiinflamatorios Selectivos de la COX-2. Con este fin, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), máximo órgano Científico de la EMA para medicamentos de uso humano, ha estado analizando toda la información disponible presentada por las compañías farmacéuticas afectadas, así como los informes de evaluación de diversos expertos (11.29).

3.1.1.10 Nota Informativa Dirigida a Los Pacientes.

(Relativa a la Nota Informativa 18/02/2005 dirigida a los profesionales sanitarios).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios anuncia restricciones para el uso de la clase de medicamentos antiinflamatorios denominados inhibidores selectivos de la COX-2. La Agencia Europea de Medicamentos, en coordinación con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha procedido a tomar una serie de medidas que restringen el uso de los medicamentos antiinflamatorios que inhiben de forma selectiva la COX-2. Los medicamentos de este tipo que actualmente están comercializados en España son ARCOXIA® (etoricoxib), CELEBREX® (celecoxib), DYNASTAT® (parecoxib). Estas medidas se aplican de forma simultánea en todos los países de la Unión Europea y se toman después de analizar toda la información de la que actualmente se dispone. Los datos revisados muestran que estos medicamentos aumentan el riesgo de que aparezcan trastornos cardiovasculares, sugiriendo además que conforme aumenta la dosis y la duración del tratamiento, es mayor la probabilidad de que aparezcan estos trastornos. Por tanto, si usted está en tratamiento con alguno de estos medicamentos y tiene o ha tenido alguna enfermedad del corazón (como angina de pecho, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca) o infarto cerebral (ictus), debe de ponerse en contacto con su médico, tan pronto como le sea posible, para que éste proceda a la sustitución de estos medicamentos (11.29).

3.1.1.11 Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) respecto al uso de AINES y COXIB.

12/06/2005

Anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2: Las conclusiones finales de la evaluación del balance beneficio-riesgo de este grupo de fármacos realizado por la EMEA son:

- a. Retirada del mercado de valdecoxib por reacciones cutáneas graves, además del riesgo cardiovascular propio de este grupo.
- b. Se añade una contraindicación al uso de estos fármacos: pacientes con enfermedad arterial periférica.
- c. Conviene reforzar la información relativa a las reacciones de hipersensibilidad, así como las reacciones adversas cutáneas.
- d. Un artículo publicado en una revista española de farmacología, el 'Bulletí Groc', califica este caso (11.29).

3.1.1.12 Un Informe Estima Que Más de 500 Españoles Pueden Haber Sufrido un Infarto Por Vioxx.

ISABEL ESPÍÑO

05/08/2005

Hace casi un año que el fabricante de Vioxx se vió obligado a retirar su otro fármaco estrella por sus problemas cardiovasculares como "la mayor catástrofe sanitaria causada hasta ahora por un medicamento" y calcula que más de 500 españoles pueden haber sufrido un infarto a causa de este producto (11.3).

Los autores basan sus cálculos en los resultados del estudio que llevó a la retirada del fármaco. Por cada 1.000 consumidores de Vioxx (rofecoxib) se dieron 15 infartos de miocardio o cerebrales, mientras que entre un mismo número de personas que tomaban un placebo se dieron 7,8 casos. Como cuando fue retirado el producto

(septiembre de 2004) entre 70.000 y 100.000 españoles estaban recibiendo el fármaco a cargo de la sanidad pública, "se puede calcular que ha habido entre 504 y 720 casos atribuibles a Vioxx", comenta el artículo (11.3).

3.1.1.13 Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) respecto al uso de AINES y COXIB.

12/06/2005

Antiinflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2: Riesgo cardiovascular. Las conclusiones finales de la evaluación del balance beneficio-riesgo de este grupo de fármacos realizado por la EMEA son:

- a. Retirada del mercado de valdecoxib por reacciones cutáneas graves, además del riesgo cardiovascular propio de este grupo.
- b. Se añade una contraindicación al uso de estos fármacos: pacientes con enfermedad arterial periférica.
- c. Conviene reforzar la información relativa a las reacciones de hipersensibilidad, así como las reacciones adversas cutáneas (11.29).

3.1.1.14 Crisis En La Industria, Primera Denuncia en España por Problemas Con el Fármaco Vioxx.

ISABEL ESPIÑO

13/09/2005

Una mujer de 64 años, Vicenta Naranjo, presentó ayer en los juzgados de Barcelona la primera denuncia en España interpuesta contra el laboratorio farmacéutico Merck Sharp & Dome (MSD) por

los problemas cardiovasculares y auditivos que, supuestamente, le ha causado el antiinflamatorio Vioxx (11.3).

3.1.1.15 Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) respecto al uso de Aines y Coxib.

07/09/2006

Actualización sobre la evaluación de riesgos de los AINES tradicionales y medidas reguladoras previstas: Tras la publicación de diversos estudios que ponen en entredicho la seguridad CV de los AINE tradicionales, la EMEA recomienda actualizar las fichas técnicas sobre los riesgos gastrointestinal, CV y cutáneos, e inicia una evaluación del perfil global de beneficios y riesgos. Se realiza una evaluación específica de tres AINE tradicionales con las siguientes conclusiones:

1. Ketoprofeno: balance beneficio-riesgo favorable cuando se usa a dosis menores de 200 mg diarios (11.29).
2. Ketorolaco: balance beneficio-riesgo favorable cuando se cumplen estrictamente las condiciones de uso autorizadas (11.29).
3. Piroxicam: puede tener un perfil de reacciones adversas desfavorable en comparación con otros AINE tradicionales, y por ello se ha iniciado una valoración formal del balance beneficio-riesgo de este medicamento (11.29).

3.1.1.16 Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) respecto al uso de Aines y Coxib.

10/10/2006

Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los COXIB y AINE tradicionales. Fruto de la evaluación de los últimos estudios y metaanálisis (referidos anteriormente) así como de nuevos análisis, la EMEA emite un informe, con recomendaciones similares a las anteriores: Balance beneficio riesgo favorable para los AINE, siempre que se utilicen en las condiciones autorizadas a las dosis más bajas y durante el menor tiempo posible (11.29).

3.1.1.17 Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) respecto al uso de Aines y Coxib.

18/10/2006

El 1 de Julio de 2002, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios somete a las especialidades celecoxib y rofecoxib a visado de inspección previo a su dispensación con cargo al Sistema Nacional de Salud, con el objeto de asegurar un uso racional de dichos productos así como evitar un elevado incremento del gasto derivado de una inadecuada utilización de los mismos (11.29).

Esta resolución es recurrida por el laboratorio titular de Celebrex® (celecoxib) y el Tribunal Superior de Justicia de Madrid anula el requisito de visado previo a la dispensación de esta especialidad (11.29).

3.1.2 ITALIA

3.1.2.1 Inhibidores de la Cox-2, y Eventos Cardiovasculares a la luz de la Historia del Rofecoxib.

Práctica Ambulatoria - Vol. 7.

06/10/2004

A partir del día 1° de Octubre, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) dispuso suspender la comercialización de las especialidades medicinales que contienen el principio activo Rofecoxib, solo o asociado, abarcando todas las marcas comerciales existentes a la fecha. El Rofecoxib es un antiinflamatorio no esteroide inhibidor selectivo de la COX2, utilizado en nuestro país desde 1999 para el tratamiento del dolor principalmente osteoarticulomuscular (11.4).

El laboratorio Merck Sharp & Dohme anunció el retiro voluntario de su medicamento VIOXX a nivel mundial. Según la empresa se detectó un incremento del riesgo relativo de eventos cardiovasculares como infartos al corazón o accidentes cerebrovasculares en pacientes que recibieron la medicación por más de 18 meses. Estos pacientes participaban en un estudio multicéntrico que intentaba evaluar la eficacia de rofecoxib 25mg en la prevención de la recurrencia de pólipos colorrectales (11.4).

3.2 AMÉRICA.

3.2.1 AMÉRICA DEL SUR.

3.2.1.1 VENEZUELA

3.2.1.2 Riesgo Para el Paciente Cardiópata.

Venez. v.42 n.1.

Prof. Esmeralda Salazar, Prof. Alejandra Orellana

05/01/2004

La inhibición de la COX-2 es necesaria para ejercer cualquier actividad antiinflamatoria, mientras que la inhibición de la COX-1 está relacionada con los efectos colaterales, particularmente los gastrointestinales, renales y la actividad antiagregante plaquetaria de los antiinflamatorios no esteroideos convencionales (AINES) (11.5).

Un aspecto relevante relacionado con el uso de inhibidores específicos de la COX-2 es el posible incremento del riesgo de trombosis en pacientes con predisposición a enfermedad protrombótica. Esto podría ocurrir por el efecto conjunto entre la inhibición de las prostaciclina y de su acción vasodilatadora y el efecto vasoconstrictor y agregador plaquetario característico de los tromboxanos y de los leucotrienos cuya actividad no es inhibida por los citados fármacos. Debido a esta situación particular, el efecto tromboembólico resulta predominante, al dejar sin oposición el efecto trombógeno del tromboxano (11.5).

3.2.2 AMÉRICA CENTRAL.

3.2.2.1 GUATEMALA.

3.2.2.2 Se solicita de parte de médicos y personal de salud reportes sobre pruebas hepáticas. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines

24/08/2007

Alerta a todos los médicos y personal de salud que tratan pacientes con LUMIRACOXIB, para que reporten al Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y afines, específicamente a la unidad de FarmacoVigilancia a cargo del Dr. José María del Valle o al correo electrónico de denuncias. Se solicita evaluar pruebas hepáticas periódicamente después de 4 meses de uso del producto y reportar cualquier alteración de los niveles normales (11.30).

La TGA (Therapeutics Good Administration) suspende productos de NOVARTIS en Australia por efectos adversos a nivel hepático en 4 pacientes de origen australiano. Este producto ha sido comercializado desde 2,005. Los productos cancelados fueron: Lumiracoxib (Prexige) 100 mgs. Comprimidos con cubierta pelicular, Lumiracoxib (Prexige) 200 mgs y Lumiracoxib (Prexige) 400 mgs. Los efectos adversos fueron observados sobre todo en el tratamiento prolongado y con la dosis de 200 mgs. Cada 24 horas. En Guatemala está registrado el producto Lumiracoxib (Prexige) en sus diferentes presentaciones (11.30).

3.2.2.3 Suspensión de comercialización de Lumiracoxib. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines

17/12/2007

El CHM ha informado que lumiracoxib se asocia con un riesgo de hepatotoxicidad grave, potencialmente mortal, que parece mayor que el asociado a otros antiinflamatorios no esteroides autorizados. Ante la negativa de la FDA de autorizar su comercialización en los Estados Unidos, la falta de datos que demuestren una relación Beneficio/Riesgo favorable y un mejor perfil de seguridad en comparación a las alternativas disponibles, se considera pertinente la suspensión de comercialización de Lumiracoxib (prestige) en el país, en beneficio de nuestra población (11.30).

3.2.2.4 Monitoreo realizado. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines

31/01/2008

A toda la población en general se hace saber que el día 30 de enero de 2008 el grupo de monitoreo del Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos, realizó inspecciones a varias dependencias farmacéuticas en donde se pudo constatar que no se encuentra comercializando ningún producto de marca Lumiracoxib (Prexige) (11.30).

3.2.2.5 Valdecoxib - Valdure, Registro Sanitario de Medicamentos Suspendido. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines

11/04/2005

Queda suspendido el registro sanitario del medicamento Valdecoxib (Valdure) hasta nuevo aviso (11.30).

3.2.2.6 Efectos adversos de Etoricoxib. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines

13/02/2008

La FDA expresó su preocupación por los efectos indeseados renales de etoricoxib. Comparado con diclofenac, se asocia una tasa significativamente más alta de abandonos del tratamiento a causa de hipertensión (11.30).

3.3 NORTEAMÉRICA.

3.3.1 ESTADOS UNIDOS

3.3.1.1 Los Analgésicos y Antiinflamatorios con Menos Problemas Gástricos, a Punto de Aparecer, se Disputan con los Fármacos Actuales, el Tratamiento Crónico de 350 Millones de Pacientes.

José Luis de la Serna

28/02/1999

Las diferencias estructurales entre la COX-1 y la COX-2 son casi imperceptibles: un solo aminoácido. Sin embargo, cuando se habla de efectos en el cuerpo, la diferencia entre ellas es muy grande. La COX-1 es la responsable de proteger el estómago, el riñón y de agregar las plaquetas, entre otras acciones importantes, y la COX-2 es la culpable de mantener los mecanismos inflamatorios y de amplificar las señales dolorosas que surgen en las zonas inflamadas y llegan al cerebro. Por eso, la aspirina y otros AINES, al bloquear tanto la COX-1 como la COX-2, solucionan el dolor y la inflamación en muchos casos, dificultan la agregación de las plaquetas y protegen por tanto al corazón de sufrir trombosis coronaria, pero al precio de dejar sin protección a la mucosa gástrica, lo que favorece la aparición de erosiones y hemorragias en el estómago o en el inicio del duodeno. Este descubrimiento puso a muchos laboratorios Searle y Merck en EEUU, los primeros en alerta para conseguir la superaspirina. Este término engloba a aquel producto capaz de mitigar el dolor y los problemas articulares de los pacientes agudos y crónicos pero sin producir alteraciones en la mucosa del aparato digestivo. Ese producto no podría ser otro que un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (11.6).

3.3.2 La Revista Americana de Medicina. “The American Journal of Medicine”. Efectos Adversos Gastrointestinales de Medicamentos Antiinflamatorios no Esteroideos y de los Inhibidores Selectivos de la Ciclooxygenasa-2.

Volumen 110, No. 3, 19 Febrero 2001, Pag. 13-19

Frank, Buttgereit MD, Gerd R. Burmester. MD and Lee, S. Simon MD.
Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité
University Hospital

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos convencionales comúnmente son utilizados para tratar el dolor y la inflamación pero frecuentemente están asociados con efectos adversos de tipo gastrointestinal, incluyendo perforaciones de úlceras gastroduodenales. Los antiinflamatorios convencionales no son inhibidores selectivos de las isoformas Cox-1 y Cox-2. la inhibición de la Cox-1 es la responsable de heridas primarias por perjudicar los mecanismos de protección de la mucosa que dependen de las prostaglandinas (11.7).

3.3.1.3 Una Revisión Vuelve a Plantear el Riesgo Coronario de las “Superaspirinas”.

Carlos Martínez

22/08/2001

Las expectativas creadas por la nueva generación de analgésicos, los inhibidores de la COX-2, con los que se esperaban superar los beneficios de la aspirina y eliminar sus efectos secundarios, cada vez se quedan en menos. Después de revisar cuatro estudios realizados con Vioxx (Merck) o Celebrex (Pfizer), un grupo de especialistas ha vuelto a llamar la atención sobre el riesgo coronario asociado con su consumo. El trabajo, realizado por tres cardiólogos del departamento de Medicina Cardiovascular de la Cleveland Clinic Foundation

(EEUU), se publica en la última edición del “Journal of the American Medical Association” ('JAMA') (11.3).

3.3.1.4 La revista Americana de la Asociación Médica. “The American Journal of Medical Association” (JAMA)

Eficacia del Rofecoxib, Celecoxib, y Acetaminofen en pacientes con Osteoartritis en la rodilla.

Vol. 287 No. 1, January 2, 2002.

Gregory P. Geba, MD; Arthur L. Weaver, MD; Adam B. Polis, MA; Mary E. Dixon, BS; Thomas J. Schnitzer, MD, PhD; for the VACT Group

JAMA. 2002;287:64-71.

La Osteoartritis usualmente es tratada con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos como el acetaminofen o por inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, el objetivo de este estudio es valorar la relativa eficacia terapéutica del rofecoxib, celecoxib y del acetaminofen en adultos con osteoartritis. Pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir, 96 pacientes rofecoxib 12.5 mg. al día; 95 pacientes rofecoxib 25 mg. al día; 97 pacientes celecoxib 200 mg. al día y 94 pacientes acetaminofen 400 mg. al día. Por 6 semanas (11.8).

La valoración se llevo a cabo de 1 a 6 días por 6 semanas y se incluyo dolor al caminar, dolor por la noche, dolor al descansar, y rigidez por la mañana, el total es de 4 grupos de tratamiento. Muchos pacientes tratados con acetaminofen discontinuaron temprano el tratamiento por falta de eficacia comparada con los pacientes tratados con inhibidores Ciclooxigenasa-2 selectivos. La eficacia valorada en las 6 semanas mostró que la terapia con rofecoxib 25 mg. al día, disminuyo notablemente del dolor en los

pacientes, que los del grupo de rofecoxib 12.5 mg. al día, Celecoxib 200 mg. al día. Y acetaminofen 400 mg. al día (11.8).

3.3.1.5 El Antiinflamatorio Vioxx Deberá Incluir Una Advertencia Sobre Sus Riesgos Cardiovasculares

Carlos Marínez

12/04/2002

Merck podrá incluir en la etiqueta de Vioxx, inhibidor de la COX-2, que este antiinflamatorio protege contra las úlceras. Sin embargo, la FDA el organismo que regula los medicamentos en EEUU también ha decidido que el fármaco debe advertir de que su consumo incrementa el riesgo cardiovascular (11.3).

Estos analgésicos no ocasionan trastornos digestivos porque actúan selectivamente contra el enzima COX-2 (responsable del dolor), y no bloquean la COX-1 enzima que protege la mucosa gástrica, algo que sí hacen los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (11.3).

En agosto, el “Journal of the American Medical Association” (JAMA) publicó un artículo que revisaba cuatro trabajos anteriores sobre los inhibidores de la COX-2 que advertía del posible incremento del riesgo coronario con el consumo de los nuevos analgésicos se duplicaba, según algunos estudios y de la ausencia de un efecto cardioprotector semejante al de aspirina. Sin embargo, precisaba que eran necesarios nuevos ensayos clínicos para determinar la magnitud de este peligro (11.3).

3.3.1.6 Decisión de la FDA

Según la publicación en “The Wall Street Journal”, algunos analistas temen ahora que la decisión de la FDA de advertir en las cajas de Vioxx de estos posibles riesgos asuste a médicos y pacientes (11.3).

Además, la FDA ha aprobado la aplicación de Vioxx empleado hasta ahora para tratar la artrosis, el dolor agudo y el dolor menstrual para la artritis reumatoide (11.3).

3.3.1.7 La Revista Americana de Medicina. “The American Journal of Medicine”

Efectos del Rofecoxib y Naproxeno en la Expectativa de Vida entre pacientes con Artritis Reumatoide.

Hyon K. Choi MD, DrPH, John D. Seeger PharmD, DrPH, and Karen M. Kuntz ScD Rheumatology Unit, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital,
Volume 116, Issue 9, 1 May 2004, Pages 621-629

Vioxx el resultado de la investigación gastrointestinal (VIGOR) el ensayo muestra un 53% de descenso en el riesgo de una toxicidad gastrointestinal pero un gran incremento en el riesgo de infarto al miocardio para rofecoxib, (11.9).

Para una mujer de 58 años de edad con artritis reumatoide que es una participante típica del estudio VIGOR, con naproxeno estuvo asociada con una expectativa de vida mas larga que con rofecoxib, la diferencia es de 4.4 meses, esta diferencia fue larga en hombres mayores de 58 años de edad los meses son 7.8. La probabilidad de que el naproxeno esta asociado a una expectativa de vida larga

comparado con el rofecoxib entre pacientes mayores de 58 años de edad fue de 92% en mujeres y 98% en hombres (11.9).

3.3.1.8 Merck Retira Vioxx del Mercado y sus Acciones se Desploman.

Carlos Martínez

30/09/2004

La farmacéutica Merck ha retirado de forma "inmediata" el medicamento Vioxx al confirmarse un mayor riesgo de problemas cardíacos y de otro tipo en los pacientes que reciben este tratamiento. La noticia ha provocado una caída en las acciones de la empresa en el mercado de Nueva York de casi el 27%, donde media hora después de comenzar la sesión se cotizaban en torno a los 33 dólares (11.3).

En un comunicado, la empresa indicó que un estudio llevado a cabo durante tres años reveló un mayor riesgo de sufrir problemas cardiovasculares, como "un ataque cardíaco o un derrame cerebral", después de 18 meses de tratamiento en los pacientes que tomaron Vioxx frente a que en los que consumieron placebos.

Las ventas de Vioxx, uno de sus productos de más éxito, consumido en todo el mundo por millones de personas para calmar el dolor, representaron unos 2.000 millones de euros el año pasado para la empresa. Los reumatólogos piden tranquilidad (11.3).

3.3.1.9 Artículo De La Administración De Drogas y Alimentos (FDA) Food And Drug Administration.

Aviso público de salud del retiro voluntario de Vioxx del mercado.

30/09/2004

La FDA (Food and Drug Administration) publica el retiro voluntario del Mercado de Vioxx (rofecoxib) y un artículo para informar a los pacientes sobre esta acción y advertirles que consulten a un médico para tratar las posibles alternativas al medicamento (11.14).

Merck está retirando Vioxx del Mercado después de los datos obtenidos después de un largo estudio de la droga recomienda que el estudio se detuvo porque se observó un incremento en el riesgo de serios eventos cardiovasculares, incluyendo ataques al corazón y apoplejía, Merck llevó a cabo la mejor solución al reportar pronto estos sucesos a la FDA y voluntariamente retirar del Mercado el producto, dijo el comisionado de la FDA Dr. Lester M. Crawford que aunque el riesgo individual en un paciente de padecer un ataque cardiovascular es muy pequeño al administrarse Vioxx, el estudio recomendó detener la administración a los pacientes que están tomando el medicamento de manera crónica (11.14).

3.3.1.10 "New England" Acusa a Merck de Omitir Datos Clave Sobre Vioxx, La Revista Denuncia que Merck Ocultó Tres Infartos Mortales en un Estudio. Esta Acusación Mina la Defensa de la Farmacéutica en las Demandas a Vioxx.

ISABEL ESPÍÑO

04/10/2004

Una de las revistas médicas más prestigiosas, "The New England Journal of Medicine", ha acusado al fabricante de Vioxx, Merck Sharp & Dohme, de haberle ocultado datos sobre sus riesgos cardiovasculares en un estudio que publicó la revista en 2000. Según los responsables de la publicación científica, el fabricante de Vioxx (un moderno analgésico retirado el año pasado) conocía tres muertes por infarto y varios problemas cardiovasculares que fueron omitidos de la copia final del estudio, conocido por sus siglas en inglés VIGOR. Esta grave recriminación puede resultar clave en las 6.500 demandas que se han presentado en EEUU contra el medicamento, pues minará la defensa de la compañía en estos casos (11.3).

La denuncia del 'New England' contradice estos argumentos. En 2000, la revista publicó un estudio financiado por el propio fabricante en el que se demostraba que Vioxx era menos agresivo para el estómago que los antiinflamatorios clásicos, aunque aumentaba las probabilidades de sufrir un infarto, en especial entre las personas con riesgo cardiovascular. Sin embargo, el mes pasado la revista descubrió que se le habían ocultado tres muertes con infarto entre las personas que tomaban Vioxx: "Al menos dos de los autores ambos pertenecientes a Merck conocían estos tres infartos adicionales al menos dos semanas antes de que los autores presentasen las primeras dos revisiones de su artículo y cuatro meses y medio antes de la publicación del artículo. Parece que hubo bastante tiempo para incluir los datos en el trabajo", recrimina la revista (11.3).

3.3.1.1 1 Celebrex o Bextra

La Alternativa de Pfizer se Beneficia de la Retirada de Vioxx.

Armando Santos

06/10/2004

Muchos de los pacientes que tomaban el analgésico Vioxx, el medicamento para la artritis retirado por la compañía Merck por sus riesgos vasculares, han cambiado este fármaco por otros de la competencia para continuar con sus tratamientos. La principal beneficiaria de esta situación actual es Pfizer (9.15).

En EEUU, el 2,4% de los consumidores de Vioxx ya tenían a las 24 horas de la retirada de este analgésico recetas para comprar nuevas medicinas, sobre todo Celebrex o Bextra, ambas comercializadas por la empresa Pfizer, la principal rival de Merck en este terreno. Tanto Bextra como Celebrex son analgésicos que pertenecen a la misma familia que Vioxx, a la de inhibidores de la COX-2, y que se deben tomar una vez al día. Según informa el diario estadounidense "The Wall Street Journal", el 58% de los usuarios de Vioxx se han pasado ahora a las medicinas de Pfizer (11.15).

3.3.1.12 Novartis "aparca" su COX-2 hasta que la Agencia Europea de Medicamentos EMEA Evalúe Estos Fármacos.

Carlos Maritinez.

01/12/04

Continúan las consecuencias de la debacle de Vioxx, el moderno antiinflamatorio que tuvo que ser retirado por su riesgo cardiovascular. Ante el panorama, Novartis, el fabricante de un

fármaco similar (lumiracoxib), que ya había pedido su autorización a la UE, acaba de retirar esta solicitud (11.3).

Según publica “The Wall Street Journal”, la farmacéutica suiza ha decidido aplazar el tema al menos hasta que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) termine de evaluar la seguridad de toda esa familia de analgésicos, los denominados inhibidores de la COX-2. Novartis ya había pospuesto su petición al homólogo de la EMA en EEUU (la FDA), donde esperará a 2007 para solicitar la autorización (11.3).

Hace un año, la agencia europea examinó la seguridad de estos fármacos, pero tras la retirada de Vioxx, el pasado 30 de septiembre, ha decidido revisar las evidencias científicas de nuevo, lumiracoxib incluido (11.3).

3.3.1.13 Vioxx Produce Problemas Cardiovasculares.

Carlos Martinez.

16/02/ 2005

Cuatro meses después de que se retirase el moderno analgésico Vioxx debido a sus problemas coronarios, las agencias reguladoras a ambos lados del charco se disponen a decidir esta semana qué hacer con los demás fármacos de esta familia (los inhibidores de la COX-2). Ante el panorama, la revista “New England” ha decidido avanzar hoy los resultados de los estudios que han despertado la controversia en torno a estos medicamentos (11.3).

Analizados en conjunto, estos tres grandes ensayos clínicos diseñados para evaluar la eficacia de diferentes inhibidores de la COX-2 para una variedad de indicaciones confirman la toxicidad

cardiovascular que se había sugerido cinco años antes, resume el director de la revista, Jeffrey M. Drazen, en un crítico editorial que acompaña a los trabajos sobre Vioxx (rofecoxib), Celebrex (celecoxib) y Bextra (valdecoxib, no disponible en España), respectivamente (11.3).

3.3.1.14 Indemnización a Una Viuda

El Fabricante de Vioxx, Condenado a Pagar 253 Millones de Dólares.

Isabel Perrancho.

19/08/2005

La empresa farmacéutica Merck ha sido condenada a pagar un total de 253 millones de dólares (unos 208 millones de euros) a una mujer de Texas, Carol Ernst, por considerar que la muerte de su marido estuvo relacionada con el medicamento que tomaba contra la artritis, Vioxx (11.3).

3.3.1.15 The American Journal of Medical Association (JAMA)

Una Reseña Sistemática de los Estudios Observacionales de Inhibidores Selectivos y no Selectivos de la Ciclooxygenasa-2.

Patricia McGettigan, MD, FRACP; David Henry, MB, ChB, FRCP

JAMA. 2006;296:1633-1644.

Vol. 296 No. 13, Octubre 4, 2006

Hay evidencia de que el Rofecoxib aumenta el riesgo de infarto al miocardio que producen los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos ciclooxigenasa-2 Selectivos comparado con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos no selectivos de

Ciclooxigenasa que fueron los primeros en salir al mercado como lo es el diclofenaco y el piroxicam (11.10).

El estudio se llevo a cabo con bases electrónicas en donde se realizaron las búsquelas de información, paginas Web de búsquedas epidemiológicas. El estudio fue un ensayo clínico controlado donde se reportaron eventos cardiovasculares predominantemente infartos al miocardio en pacientes que recibieron rofecoxib 25mg al día (11.10).

3.3.1.16 The American Journal of Medicine

Celecoxib Versus Naproxeno y Diclofenaco en Pacientes con osteoartritis: Estudio SUCCESS-I.

Gurkirpal Singh MD, John G. Fort MD, Jay L. Goldstein MD, Roger A. Levy Department of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Stanford

Volumen 119, No. 3, Marzo 2006, Pág. 255-266

Para evaluar la eficacia y la seguridad gastrointestinal superior del celecoxib comparado con los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos no específicos de ciclooxigenasa entre pacientes con osteoartritis, un total de 13,274 pacientes con osteoartritis de 39 países fueron asignados aleatoriamente en un tratamiento doble ciego con cualquiera de los siguientes medicamentos, celecoxib 100 mg. Dos veces al día, celecoxib 200 mg. Dos veces al día, o diclofenaco 50 mg. dos veces al día, o naproxeno 500 mg. Dos veces al día, por 12 semanas. (11.11).

Los resultados de las valoraciones de la eficacia primaria mostro que ambas dosis de celecoxib fueron efectivas en comparación con el

diclofenaco en el tratamiento de la osteoartritis, ocurrieron significativamente mayores complicaciones ulcerosas dentro del grupo del diclofenaco, y el naproxeno (11.11).

3.3.1.17 Cuarta victoria para Merck en los juicios a Vioxx.

El fabricante ha sido condenado en tres juicios y ha ganado cuatro. Se enfrenta a 11.500 litigios.

14/07/2006

Los miembros del jurado, cinco hombres y dos mujeres, también han decidido que, aunque Merck Sharp & Dohme no advirtió adecuadamente a la demandante, Elaine Doherty, sobre los riesgos coronarios de este tratamiento, la compañía sí informó correctamente a su médico. El jurado no ha considerado ninguna compensación por daños a la paciente (11.3).

La sentencia también establece que Merck no cometió fraude al consumidor ni en su comercialización de Vioxx a los médicos ni a la demandante (11.3).

3.3.1.18 Derrota doble para Merck. La farmacéutica tendrá que indemnizar a un antiguo consumidor de Vioxx que sufrió un infarto.

Merck Sharp & Dohme.

Nueva Jersey

18/08/2006

Un juez ha decidido que se repita uno de los juicios que la compañía había ganado. Hasta ahora, Merck & Co. había vencido cinco litigios relacionados con Vioxx y había perdido tres (11.16).

Tras dos victorias consecutivas, Merck Sharp & Dohme ha sufrido una derrota doble en el mismo día. La compañía ha perdido un nuevo juicio en EEUU por problemas con su medicamento para el dolor Vioxx: deberá indemnizar con 40 millones de euros a un hombre que sufrió un infarto mientras tomaba el fármaco. Asimismo, un juez de Nueva Jersey ha decidido que se repita el primer juicio ganado por la compañía. Merck ya ha anunciado que apelarán ambas decisiones, pero ayer sus acciones caían un 6% (11.16).

Gerald Barnett, antiguo agente el FBI, sufrió un infarto en 2002 y necesitó un cuádruple “by pass”. Había empezado a tomar Vioxx en 2000 tras un accidente de tráfico y lo siguió consumiendo hasta poco antes de su retirada del mercado, en septiembre de 2004. Merck & Co. decidió sacar del mercado este producto, uno de sus fármacos estrella, después de que un estudio demostrase que aumentaba el riesgo de infarto (11.16).

3.3.1.19 La Revista Americana de la Asociación Médica, “The American Journal of Medical Association”

Efectos Adversos de los Inhibidores de la Ciclooxygenasa-2 Selectivos en Eventos Renales y Cardiovasculares.

Jingjing Zhang, MD, PhD; Eric L. Ding, BA; Yiqing Song, MD, ScD
JAMA. 2006;296:1619-1632.

Vol. 296 No. 13, Octubre 4, 2006

Los efectos adversos de los inhibidores selectivos de la Ciclooxygenasa-2 en eventos renales y arritmias han sido controversiales, con la recomendación de clasificar los efectos. El objetivo del estudio es realizar una evaluación cuantitativa de los

efectos adversos sobre los riñones como lo son disfunción renal, hipertensión, y edema periférico y los eventos cardiovasculares, del rofecoxib, celecoxib, valdecoxib, etoricoxib y lumiracoxib (11.12).

El estudio se llevo a cabo en 116,094 pacientes de los cuales 6,394 sufrieron de eventos renales adversos la composición es la siguiente:(2,670 edema periférico, 3489 hipertensión, 235 disfunción renal) y 286 eventos de arritmias cardiacas. El rofecoxib mostró un mayor riesgo renal, produciendo una mayor cantidad de eventos adversos renales como edema periférico, hipertensión, y eventos arrítmicos (11.12).

4. JUSTIFICACIÓN

Los medicamentos inhibidores selectivos de COX-2 presentan efectos adversos, siendo las reacciones adversas de mayor incidencia y gravedad las que afectan a nivel cardiovascular, por lo que se ha retirado a la mayoría de estos medicamentos.

En Guatemala se prescriben estos medicamentos en las clínicas privadas, basándose en la protección gastrointestinal que ofrecen al no inhibir a la COX-1 y de esta forma evitar trastornos de origen gastrointestinal en los pacientes.

Por lo tanto se debe evaluar el conocimiento que poseen los médicos que ejercen en clínicas privadas sobre la información farmacológica para prescribir medicamentos que corresponden a este grupo de AINES COX-2 selectivos. Y de esta forma conocer si realmente los médicos realizan la prescripción médica basándose en los fundamentos de la farmacología clínica, y no como un fin comercial únicamente.

La prescripción de AINES COX-2 selectivos debe realizarse sobre la base de los perfiles globales de seguridad de cada uno de los medicamentos, de acuerdo con la información de las fichas técnicas y en función de los factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal de cada paciente, con la finalidad de promover el uso racional de los medicamentos

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL:

Promover el uso racional de los Aines Cox-2 Selectivos en el personal médico de clínicas privadas.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 5.2.1 Evaluar el conocimiento que tienen los médicos de la consulta privada de los medicamentos Aines Cox-2 Selectivos a través de una entrevista semiestructurada.
- 5.2.2 Establecer si el conocimiento por parte de los médicos de la consulta privada es satisfactorio en base a los resultados obtenidos.
- 5.2.3 Conocer el porcentaje de médicos que prescriben racionalmente los medicamentos Aines Cox-2 Selectivos.
- 5.2.4 Determinar cuales son los medicamentos Aines Cox-2 Selectivos que prescriben con mayor frecuencia los médicos de las clínicas privadas de las zonas 9, 10, 14 y 15.

6. HIPÓTESIS

Los médicos de la consulta privada de la Ciudad de Guatemala prescriben racionalmente los medicamentos analgésicos antiinflamatorios no esteroides COX-2 selectivos.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 UNIVERSO DE TRABAJO:

Médicos de clínicas privadas de la Ciudad de Guatemala.

7.1.1 MUESTRA:

Médicos de clínicas privadas de la Ciudad de Guatemala de la zona 9, 10, 14 y 15, seleccionados a conveniencia.

7.1.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- a) Médicos de Clínicas Privadas de la zona 9, 10,14 y 15 de la Ciudad de Guatemala.
- b) Médicos que prescriben medicamentos AINES COX-2 Selectivos.

7.1.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- a) Médicos que no prescriben medicamentos AINES COX-2 Selectivos.
- b) Médicos especialistas en Pediatría.
- c) Médicos especialistas en Oncología

7.2 MATERIALES

7.2.1 RECURSOS HUMANOS:

- a) Médicos de clínicas privadas zona 9,10, 14 y 15.
- b) Investigador: Br. David Antonio Arrazola Sagastume
- c) Asesora: Licda. Raquel Pérez Obregrón.
- d) Revisora: Licda. Wendy Flores.

7.2.2 RECURSOS MATERIALES:

- a) Área destinada para las entrevistas, escritorios, sillas, mesas de trabajo.
- b) Formato de las entrevistas.
- c) Medios materiales y bibliográficos, libros de consulta
- d) Sistema informático con bases de datos.
- e) Útiles de oficina y papelería.
- f) Computadora, impresora, tinta, fotocopidora.

7.3 MÉTODOS.

7.3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN: Descriptivo.

7.3.2 DISEÑO ESTADÍSTICO:

7.3.2.1 **Muestra (número).** 100 médicos, muestreo no probabilístico que corresponden a la totalidad de médicos de las zonas 9, 10, 14 y 15 de la Ciudad de Guatemala.

7.3.2.2 **Análisis de resultados.** Descriptivo de las variables que se desean investigar (conocimiento de los AINES COX-2 Selectivos)

7.3.3 PROCEDIMIENTO A SEGUIR:

- 7.3.3.1 Se elaboró la entrevista semiestructurada dirigida a médicos de clínicas privadas con la cuál se evaluó el conocimiento de cada uno de los médicos sobre los AINES COX-2 selectivos, principalmente sobre los efectos adversos cardiovasculares que presenta la administración de estos medicamentos.
- 7.3.3.2 Se realizó la entrevista a los médicos en su clínica privada de las zonas 9, 10, 14 y 15 de la Ciudad de Guatemala en base a un listado de direcciones que se obtuvieron en la Dirección de Registros y Acreditación de Centros de Salud. De acuerdo a los criterios de inclusión, se les realizó una entrevista semiestructurada a los médicos que prescriben medicamentos AINES COX-2 selectivos.
- 7.3.3.3 Se evaluó y calificó las respuestas que proporcionaron los médicos, Se procedió a la evaluación y calificación respectiva y se dieron notas de 0 a 100 puntos, donde de 0 a 59 es una puntuación insatisfactoria y 60 a 100 puntos es una puntuación satisfactoria.
- 7.3.3.5 Conclusiones.
- 7.3.3.6 Redacción de Informe Final.

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El presente estudio se realizó con 100 médicos de clínicas privadas de las zonas 9,10,14 y 15 de la ciudad de Guatemala seleccionados a conveniencia, a los cuales se les realizó una entrevista semiestructurada y luego se procedió a calificar las entrevistas, y de esta forma se evaluó si es satisfactorio el conocimiento farmacológico que tienen los médicos sobre los medicamentos Aines Cox-2 Selectivos, y se determinó el porcentaje de médicos que los prescriben sin tener el conocimiento adecuado, se tomo como satisfactoria una calificación mayor de 60 puntos. El estudio se llevó a cabo en el periodo comprendido de Octubre del 2007 a Marzo del 2008.

TABLA No. 1

Nombre comercial de Aines Cox-2 selectivos que se prescribe usualmente a los pacientes.

Medicamento	No. de Médicos	Porcentaje (%)
Exinef	55	55
Celebra	33	33
No Contestaron	9	9
No prescribe	3	3
Total	100	100

Fuente: Entrevista realizada a Médicos de clínicas privadas de la ciudad capital de Guatemala 2007-2008.

En la TABLA No. 1, podemos observar que las respuestas a la pregunta No. 1 de la entrevista semiestructurada a médicos de clínicas privadas, donde el 55% de los médicos prescribe exinef (etoricoxib) en sus diferentes presentaciones 60mg, 90mg y 120mg, (ver TABLA No. 3), El 33% prescribe celebra (celecoxib) de 200mg, un 9% no contestaron la entrevista y el 3% no prescriben Aines Cox-2

selectivos ya que refirieron que estos medicamentos ocasionan problemas cardiovasculares, por lo cual no incluyen en su terapéutica esta línea de medicamentos.

Grafica No. 1

Nombre comercial de medicamentos Aines Cox-2 selectivos que prescriben los médicos

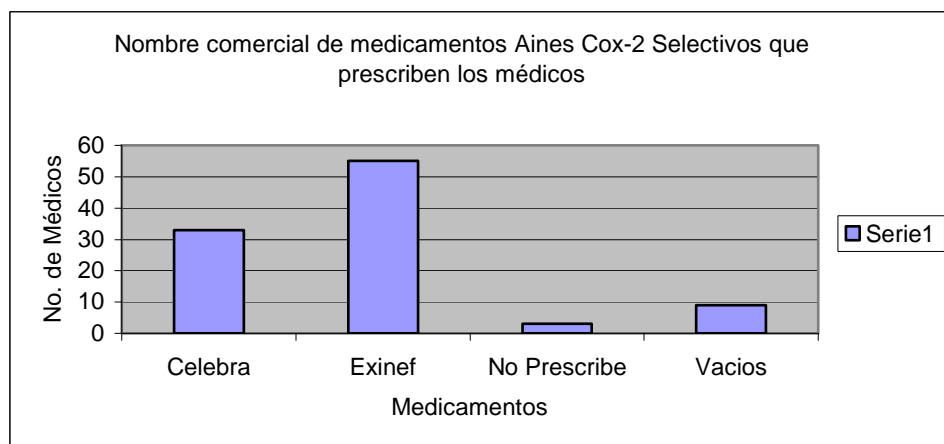


TABLA No.2

Principales patologías en las que prescribe Aines Cox-2 selectivos y la dosis habitual diaria recomendada.

Indicación	No. De Médicos	Porcentaje (%)
Artritis Reumatoide	32	32
Traumatismos	12	12
Post Cirugía	9	9
No Contestaron	9	9
Artrosis	7	7
Dolor Articular	5	5
Dolor General	4	4
No Indica	4	4

Dolor Osteomuscular	4	4
Inflamación	4	4
Artropatía	2	2
Migraña Leve	2	2
Lumbago	2	2
Heridas Cortocontundentes	1	1
Mastodinia	1	1
Tendinitis	1	1
Dolor Menstrual	1	1
Total	100	100

Fuente: Entrevista realizada a Médicos de clínicas privadas de la ciudad capital de Guatemala 2007-2008.

La TABLA No. 2, muestra las principales patologías en las que los médicos prescriben estos medicamentos, siendo la más frecuente Artritis Reumatoide con un 32%, la cual está indicada en la Ficha Técnica del celecoxib y etoricoxib, al igual que Artrosis en un 7%, dolor Articular en un 5%, inflamación en un 4% y Artropatía un 2%. Y también se observan patologías que no están indicadas en la Ficha Técnica como Traumatismos en un 12%, al igual que el uso post- cirugía en un 9%, dolor general 4%, Migraña leve 2%, dolor Menstrual 1%, Lumbago 2%. Tendinitis 1%, Mastodinia 1%. Un 4% no indicaron en que patologías utilizan los medicamentos ya que 3% no prescriben estos medicamentos por los efectos secundarios cardiovasculares que presentan y el 1% no respondió esta pregunta. El 9% decidieron no contestar la entrevista semiestructurada por razones de tiempo.

Grafica No. 2

Patologías en las que prescriben Aines Cox-2 selectivos

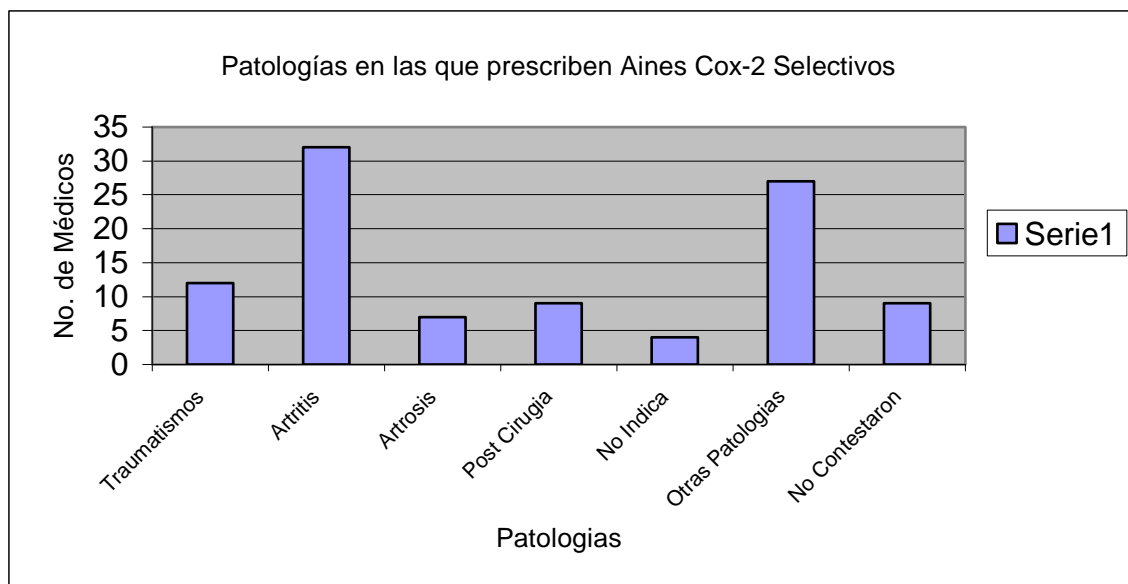


TABLA No.3

Principales patologías en las que prescribe Aines Cox-2 selectivos y la dosis habitual diaria recomendada, frecuencia.

Frecuencia (No. veces/día)	0	1	2	3	Porcentaje (%)
Medicamentos					
Celebra 200mg		16	12		28
Exinef 60mg		8	5	1	14
Exinef 90mg		21	11	1	33
Exinef 120mg		8			8
No indica	5				5
No prescribe	3				3
No contestaron	9				9
Total	17	53	28	2	100

Fuente: Entrevista realizada a Médicos de clínicas privadas de la ciudad capital de Guatemala 2007-2008.

La TABLA No. 3, refleja las dosis habituales diarias que los médicos recomiendan al prescribir Aines Cox-2 selectivos en sus diferentes presentaciones. El 16% recomienda celebra 200mg una vez al día, y el 12% dos veces al día, siendo estas dosificaciones las adecuadas, ya que se encuentran en la ficha técnica, mientras que el exinef de 60 mg esta indicado por un 8% de médicos cada 24 horas, por el 5% cada 12 horas y un 1% lo prescribe cada 8 horas, estas posologías están bien indicadas según la Ficha Técnica. Las dosis de exinef de 90mg, prescritas fueron en un 21% cada 24 horas, 11% cada 12 horas y 1% cada 8 horas. Se puede observar que solo un médico prescribe esta dosis ya que es el límite máximo recomendado y el resto no quieren arriesgarse a dar esta dosis, el 8% indican exinef de 120 mg cada 24 horas.

TABLA No.4

Rangos de edades más frecuentes de los pacientes a los que se les prescribe los Aines Cox-2 selectivos.

Rango de Edad	No. de Médicos	Porcentaje (%)
18-25 años	6	6
26-35 años	28	28
36-45 años	25	25
46-60 años	26	26
> 61 años	3	3
No Prescribe	3	3
No Contestaron	9	9
Total	100	100

Fuente: Entrevista realizada a Médicos de clínicas privadas de la ciudad capital de Guatemala 2007-2008.

La TABLA No.4, muestra las respuestas a la pregunta No.3 de la entrevista, en la cual los médicos indicaron que la mayor parte de los pacientes a los que ellos les prescriben Aines Cox-2 Selectivos oscilan en el rango de edades, de 18-25 años, esto en un 6%, esta es una edad aprobada en la Ficha Técnica ya que este medicamento es exclusivo para adultos siendo las contraindicaciones para pacientes menores de edad por lo cual en los criterios de exclusión se omitió entrevistar a los pediatras, para los grupos etarios de 26-35 años, 36-45 años y 46-60 años se obtuvo porcentajes de 28%, 25% y 26% de prescripción respectivamente, y para pacientes mayores de 61 años un 3%, lo cual refleja que los médicos prescriben los medicamentos Aines Cox-2 Selectivos a un grupo de pacientes con la edad adecuada ya que todos son mayores de edad.

Grafica No. 3

Rangos de edades en pacientes a los que el médico prescribe Aines Cox-2 selectivos

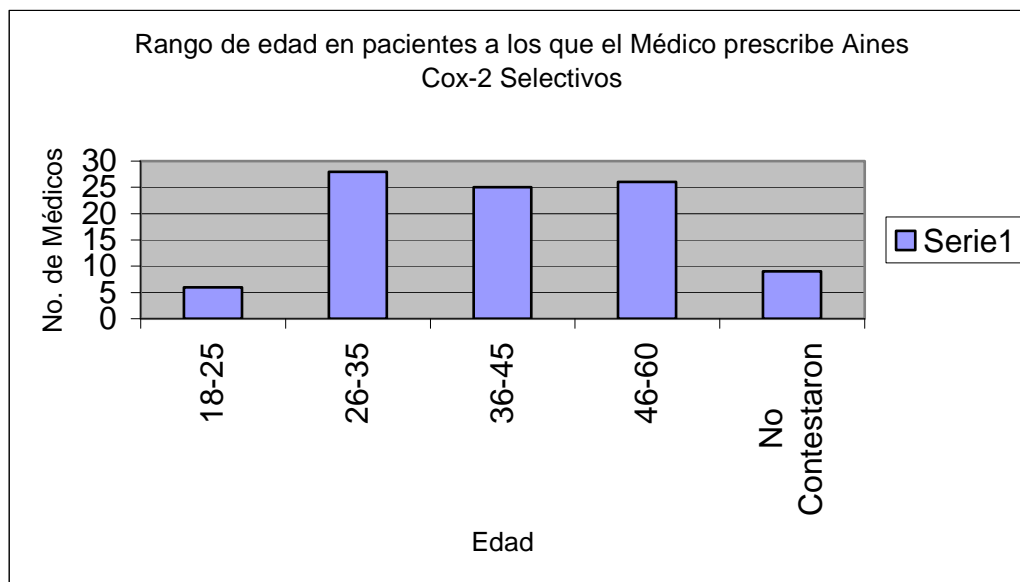


TABLA No.5

Patologías que presentan con frecuencia los pacientes a los que se les prescribe Aines Cox-2 selectivos.

Patología	No. de Médicos	Porcentaje (%)
Artritis Reumatoide	23	23
Traumatismos	15	15
Hipertensión	10	10
Postoperatorio	6	6
Diabetes	6	6
Colecistitis aguda	5	5
Osteoartritis	3	3
Enfermedad péptica	2	2
Mialgias	3	3
Tendinitis	1	1
Artritis Séptica	1	1
Enfermedad Fibroquistica	1	1
Infección Pélvica	2	2
Neuropatía Diabética	1	1
Neuralgias	4	4
Artralgias	4	4
Fibrilación Auricular	1	1
No. Prescribe	3	3
No Contestaron	9	9
Total	100	100

Fuente: Entrevista realizada a Médicos de clínicas privadas de la ciudad capital de Guatemala 2007-2008.

La TABLA No.5, revela las patologías de base que presentan con mayor frecuencia los pacientes que reciben los Aines Cox-2 Selectivos, de las cuales el 23% presentó Artritis Reumatoide, patología que se presenta con mayor frecuencia en los pacientes a los cuales los médicos les prescriben Aines Cox-2 selectivos, siendo esta enfermedad una de sus principales indicaciones terapéuticas. Por el contrario en la Ficha Técnica no se encuentra la indicación del dolor producido por traumatismos y el 15% respondió que los prescribe para esta indicación, y la Hipertensión en un 10%, es la tercera patología que presentan los pacientes según los resultados de las entrevistas, y esta es una contraindicación de los Aines Cox-2 Selectivos ya que pueden ocasionar problemas cardiovasculares si la presión arterial no esta controlada, se puede observar que el 1% de los pacientes presentan Fibrilación Auricular lo cual es una contraindicación ya que esto conduce a un aumento de los problemas cardiovasculares ya que los efectos secundarios de estos medicamentos son accidente cerebro-vascular y el Infarto Agudo al Miocardio, por el contrario las otras patologías no interfieren con la seguridad de los Aines Cox-2 Selectivos.

Grafica No. 4

Patologías que presentan los pacientes que reciben los Aines Cox-2 Selectivos

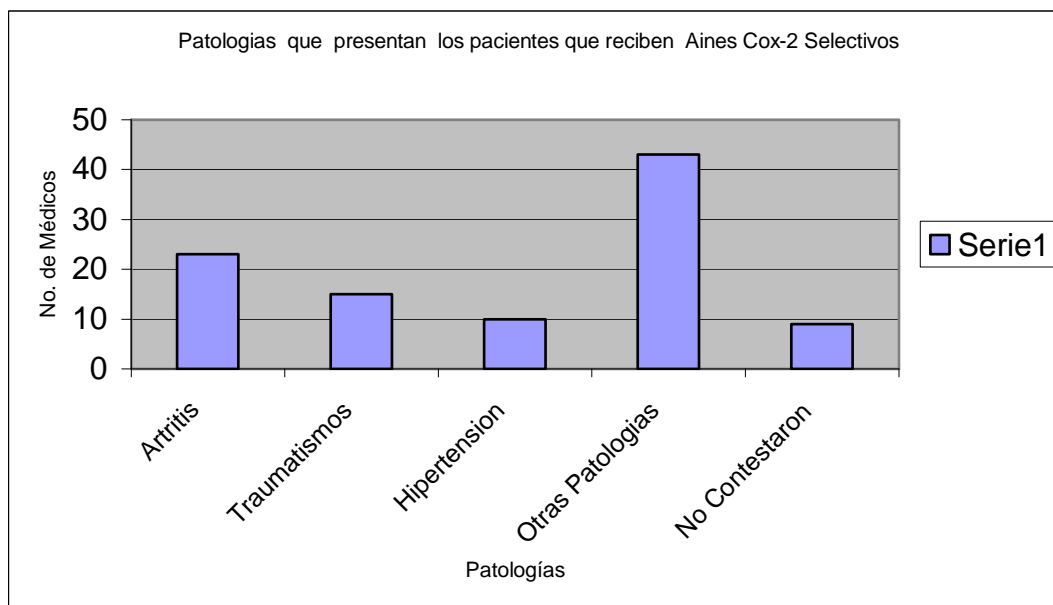


TABLA No.6

Efectos adversos reportados con el uso de medicamentos Aines Cox-2 Selectivos.

Efectos Adversos	No. de Médicos	Porcentaje (%)
Irritación Gástrica	13	13
Estreñimiento	1	1
Dispepsia	4	4
Dolor Abdominal	1	1
Cardiopatía	4	4
Ninguno	68	68
No Contestaron	9	9
Total	100	100

Fuente: Entrevista realizada a Médicos de clínicas privadas de la ciudad capital de Guatemala 2007-2008.

Según la TABLA No. 6, se observa que el 13% de los médicos entrevistados respondieron conocer el efecto adverso de irritación gástrica producido por los medicamentos en estudio, siendo este un efecto adverso común a este tipo de fármacos, al ser utilizados por un tiempo prolongado, al igual que estreñimiento 1%, Dispepsia 4% y dolor abdominal 1%, efectos adversos que desaparecen al suspender el tratamiento. Existen otros efectos adversos que se tienen que prevenir como los efectos cardiovasculares, que se evitan no prescribiendo estos medicamentos a pacientes con antecedentes de problemas cardiovasculares como infarto agudo al miocardio, o bien pacientes con hipertensión no controlada. De los médicos entrevistados el 4%, refirió haber tenido pacientes que presentaron como efecto adverso Cardiopatía, lo cual nos indica que no hubo un control adecuado del tiempo de tratamiento, ni del historial médico del paciente lo cual llevó al paciente a padecer dichos efectos adversos. El 68% de los médicos resolvieron no conocer efectos adversos en sus pacientes producto de los fármacos en estudio, y el 9% de los médicos seleccionados no contestaron la entrevista al no contar con tiempo disponible.

Grafica No. 5

Efectos adversos que han presentado pacientes tratados con Aines Cox-2 Selectivos

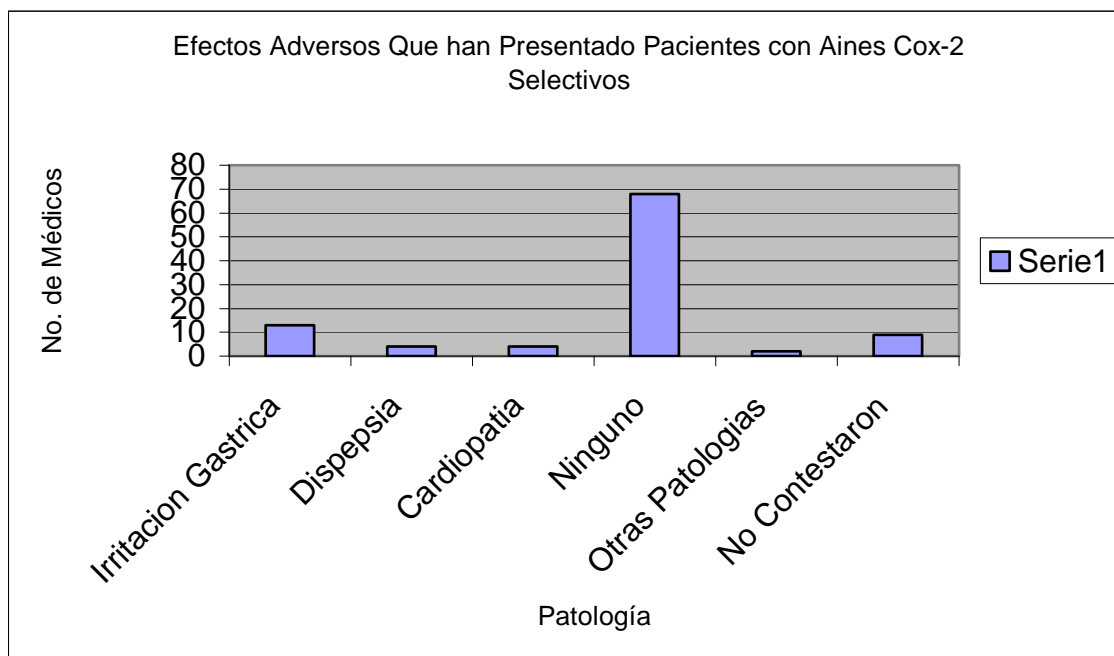


TABLA No.7

Tiempo promedio en días de tratamiento con Aines Cox-2 Selectivos.

Frecuencia en días	No. de Médicos	Porcentaje (%)
1 a 3	12	12
4 a 5	25	25
6 a 9	26	26
10 a 15	25	25
No Prescribe	3	3
No Contestaron	9	9
Total	100	100

Fuente: Entrevista realizada a Médicos de clínicas privadas de la ciudad capital de Guatemala 2007-2008.

La TABLA No. 7, muestra el periodo de los pacientes en días del tratamiento con medicamentos Aines Cox-2 Selectivos, siendo la recomendación en la ficha técnica que, debido que los riesgos cardiovasculares de etoricoxib pueden aumentar con la dosis y la duración del tratamiento, debe utilizarse el menor tiempo posible y la dosis diaria eficaz más baja, debe reevaluarse periódicamente la necesidad del paciente de obtener alivio sintomático. El 12% de los médicos respondieron prescribir los medicamentos por un tiempo no mayor a 1 a 3 días por lo cual se puede observar que tienen el conocimiento adecuado de los fármacos ya que en la Ficha Técnica indica utilizarlos el menor tiempo posible, al igual que los médicos que indicaron prescribirlos por un tiempo de 4 a 5 días 25% días, y 6 a 9 días 26%. Un 25% de los médicos indicaron utilizar los Aines Cox-2 selectivos durante un tiempo de 10 a 15 días por lo que se puede observar que el tiempo de administración de estos fármacos es mayor con lo cual existe una mayor probabilidad de que se produzcan efectos adversos cardiovasculares en los pacientes que lo reciben por muchos días.

Grafica No. 6

Tiempo promedio en días de tratamiento con Aines Cox-2 Selectivos

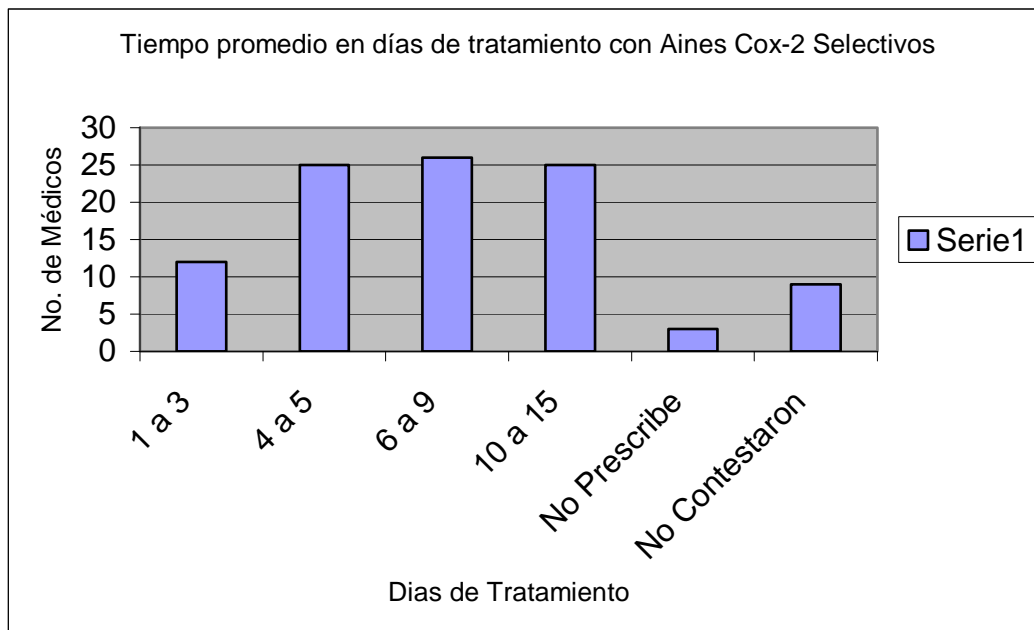


TABLA No.8
Calificación obtenida por los Médicos que respondieron la entrevista
semiestructurada.

Puntos	No. de Médicos	Porcentaje (%)
50	1	1
60	6	6
70	20	20
75	5	5
80	42	42
90	8	8
95	2	2
100	7	7
No Contestaron	9	9
Total	100	100

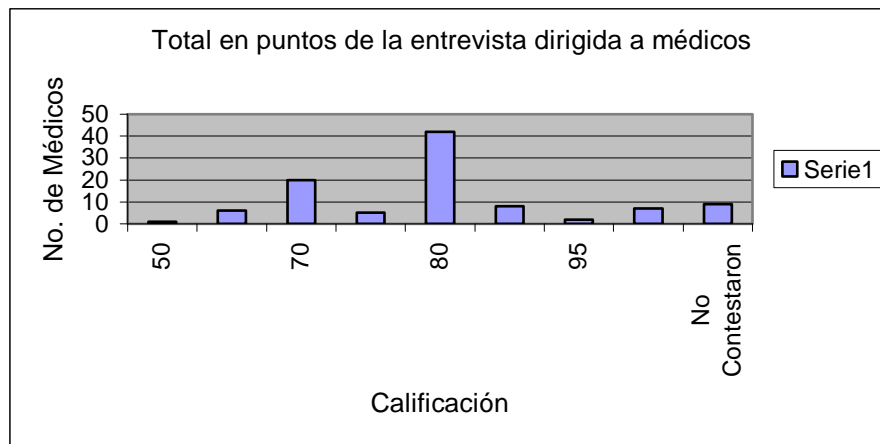
Fuente: Entrevista realizada a Médicos de clínicas privadas de la ciudad capital de Guatemala 2007-2008.

La TABLA No. 8, muestra los resultados obtenidos luego de calificar las respuestas realizadas por los médicos de las clínicas privadas de las zonas 9,10,14 y 15 seleccionados a conveniencia, para responder una entrevista semiestructurada sobre los medicamentos Aines Cox-2 Selectivos, los resultados obtenidos fueron satisfactorios ya que el 90% de los médicos respondieron adecuadamente mostrando tener el conocimiento adecuado sobre los medicamentos en estudio, el 7% obtuvo una calificación excelente obteniendo una nota de 100 puntos. De este 7%, el 3% respondió no prescribir estos medicamentos porque causan efectos adversos a nivel cardiovascular por lo cual ellos no los incluyen en su terapéutica, por tal respuesta automáticamente obtuvieron la calificación de 100 puntos, mientras que el otro 4% respondió adecuadamente todas las preguntas de la entrevista por lo que al calificar las

entrevistas obtuvieron la calificación de 100 puntos. El 6% obtuvo una calificación de 60 puntos, 20% 70 puntos, 5% 75 puntos, 42% 80 puntos, 8% 90 puntos, el 2% 95 puntos y por el contrario el 1% de los médicos entrevistados que representa a un médico de la muestra no obtuvo una calificación satisfactoria ya que la nota fue de 50 puntos por lo cual se concluye que no cuenta con los conocimientos adecuados de farmacología sobre los medicamentos Aines Cox-2 Selectivos. Un 9% de los médicos seleccionados para formar parte del estudio no contesto las entrevistas al argumentar no tener tiempo para responder las preguntas, por los cual 9 de los 100 médicos no participaron en este estudio.

Grafica No. 7

Total en puntos de la entrevista dirigida a médicos



9. CONCLUSIONES

- 9.1 De los 100 médicos entrevistados el 90% prescribe de forma racional los medicamentos Aines Cox-2 Selectivos, ya que contestaron adecuadamente las indicaciones, dosis, días de tratamiento, frecuencia, efectos adversos y grupo etario al que puede indicarse el tratamiento con Aines Cox-2 selectivos, según la Ficha Técnica.
- 9.2 De los 100 médicos entrevistados el 1% no prescribe de forma racional los medicamentos Aines Cox-2 Selectivos, ya que no respondieron adecuadamente la entrevista semiestructurada, al no conocer las indicaciones, dosis, días de tratamiento, frecuencia, efectos adversos y grupo etario al que puede indicarse el tratamiento con Aines Cox-2 Selectivos, según la ficha Técnica.
- 9.3 El conocimiento que tienen los médicos sobre medicamentos Aines Cox-2 Selectivos es satisfactorio ya que el 90% de la muestra alcanzó una nota superior a los 60 puntos.
- 9.4 El 7% de la muestra obtuvo una calificación excelente al ser la nota de 100 puntos, mostrando un perfecto conocimiento sobre la farmacología de los medicamentos Aines Cox-2 Selectivos, ya que respondieron adecuadamente todas las preguntas de la entrevista semiestructurada.
- 9.5 Los medicamentos Aines Cox-2 Selectivos prescritos en mayor porcentaje fueron exinef 90mg en un 33%, celebra 200mg en un 28% y exinef 60mg en un 14%.

10. RECOMENDACIONES

- 10.1 Informar a los médicos en Utilizar los medicamentos Aines Cox-2 Selectivos única y exclusivamente en las indicaciones que la ficha técnica refiere.
- 10.2 Publicar los resultados obtenidos en una fuente de información científica nacional como la revista de la facultad de C.C.Q.Q y Farmacia.
- 10.3 Brindar programas presénciales de educación continua dirigida a médicos sobre la farmacología de los medicamentos Aines Cox-2 Selectivos.
- 10.4 Reforzar los conocimientos de los médicos, sobre la farmacología de los Aines Cox-2 Selectivos a través de envió de información a distancia a sus clínicas privadas sobre los medicamentos en estudio.

11. REFERENCIAS

- 11.1 Agencia Española de Medicamentos. 2001. Característica y Ficha técnica del Etoricoxib y Celecoxib. España. Consultado en: Enero 2007. Disponible en: www.agemed.es.
- 11.2 Farmacología Clínica en la Web. 2004. Analgésicos Antiinflamatorios no esteroideos Ciclooxygenasa-2 selectivos. España. Consultado en: Julio 2007. Disponible en: cavime_cen@gva.es
- 11.3 Farmacología y salud. 2003. El declive de la “súper aspirina”. España. Consultado en: Agosto 2007. Disponible en: www.elmundosalud.com
- 11.4 Departamento de Farmacovigilancia. 2002. Boletín Informativo sobre Reacciones Adversas del Vioxx. Italia. Consultado en: Mayo 2007. Disponible en: farmacovigilancia@hospitalitaliano.org.ar.
- 11.5 Antiinflamatorios COX-2 Selectivos. 2002. Mecanismo de Acción. Venezuela. Consultado en: Noviembre 2006. Disponible en: www.infomedicamento.net
- 11.6 Información de Medicamentos. 2000. Vioxx un Medicamento AINE COX-2 Selectivo novedoso en el mercado mundial. EE.UU. Consultado en: Agosto 2007. Disponible en: www.hms.harvard.edu
- 11.7 Buttgerit, F., et.al. 2001. Efectos Adversos Gastrointestinales de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y de los Inhibidores Selectivos de la Ciclooxygenasa-2. The American Journal of Medicine. (EE.UU). 110(3): 13-19.

- 11.8 Gregory, P., et.al. 2002. Eficacia del Rofecoxib, Celecoxib, y Acetaminofén en pacientes con Osteoartritis en la rodilla. JAMA. (EE.UU). 287(1): 64-71.
- 11.9 Choi, H.K., et.al. 2004. Efectos del Rofecoxib y Naproxeno en la Expectativa de Vida entre pacientes con Artritis Reumatoide. The American Journal of Medicine. (EE.UU). 116(9): 621-629.
- 11.10 McGettigan, P. Y Henry, D. 2006. Una Reseña Sistemática de los Estudios Observacionales de Inhibidores Selectivos y no Selectivos de la Ciclooxygenasa-2. JAMA. (EE.UU). 296(13): 1633-1644.
- 11.11 Singh, G., et.al. 2006. Celecoxib Versus Naproxeno y Diclofenaco en Pacientes con osteoartritis: Estudio SUCCESS-I. The American Journal of Medicine. (EE.UU). 119(3): 255-266.
- 11.12 Zhang, J. 2006. Efectos Adversos de los Inhibidores de la Ciclooxygenasa-2 Selectivos en Eventos Renales y Cardiovasculares. JAMA. (EE.UU). 296(13): 1619-1632.
- 11.13 Comparison of the effect of Rof (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 2000. Osteoarthritis Endoscopy Multinational Study Group. (EE.UU). Consultada en: Noviembre 2007. Disponible en: www.aje.oxfordjournals.org
- 11.14 Informe de la Food and Droog Administration. 2003. Retiro Voluntario del Mercado del Medicamento del Laboratorio Merck Sharp & Dohme. EE.UU. Consultado en: Febrero 2007. Disponible en: www.fda.gov/cder/drug/infopage/viox/default.htm.

- 11.15 Salud y calidad. 2002. Celebrex Medicamento AINE Cox-2 selectivo. EE.UU. Consultado en: Octubre 2007. Disponible en: www.pfizer.com.mx
- 11.16 Área de Investigación Científica Merck. 2003. Retiro voluntario de Vioxx. EE.UU. Consultado en: Octubre 2007. Disponible en: www.merck.com
- 11.17 Universidad Autónoma de México. 2001. Efectos Adversos de AINES Cox-2 Selectivos. Consultado en: Septiembre 2007. Disponible en: www.ejournal.unam.mx
- 11.18 Los Antiinflamatorios Cox-2 Selectivos. 2000. Un medicamento innovador llamado Vioxx supera ventas en el mercado. EE.UU. Consultado en: julio 2007. Disponible en: www.sciencedirect.com
- 11.19 Análisis de Efectos Adversos. 2004. Vioxx y sus Efectos Adversos. EE.UU. Consultado en: Marzo 2007. Disponible en: www.anmat.gov.ar/principal.html.
- 11.20 Katzung, G. 2004. Farmacología Basita y Clínica. 9ª. Edición. Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V. México D.F. P. 581.
- 11.21 Flores, J., et.al. 2003. Farmacología Humana. 4ª. Edición. España. Masson S.A. P. 398.
- 11.22 Goodman Gilman, A. 2003. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Trad. José Blengio y Bernardo Muñoz. 10ª. Edición. México. P. 703.

- 11.23 Avedaño, C. 2001. Introducción a la Química Farmacéutica. 2ª. Edición. España. McGraw-Hill Interamericana. P. 18.
- 11.24 Rang, H.P., et.al. 2004. Farmacología. Trad. Gea Consultoria Editorial. 5ª. Edición. España. Elsevier. P. 569.
- 11.25 Velasco, A. 2003. Farmacología Fundamental. Madrid. McGraw-Hill Interamericana. P. 378.
- 11.26 Rodríguez, R. 2005. Vademécum Académico de Medicamentos. 4ª. Edición. México. MacGraw-Hill Interamericana. P. 153.
- 11.27 Martindale. The Complete Drug Referente. 35th. Edition. Pharmaceutical Press. P. 29.
- 11.28 Drug Information For The Health Care Professional USPDI. 2007. 27th. Edition. Volumen 1. Thomson Micromedex. P. 753.
- 11.29 Agencia Española de Medicamentos. 2001. Notas Informativas Dirigidas a Profesionales sobre AINES COX-2 Selectivos. España. Consultado en: Enero 2007. Disponible en: www.agemed.es.
- 11.30 Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines 2008. Notas Informativas Dirigidas a Profesionales sobre AINES COX-2 Selectivos. Consultado en: Junio 2008. Disponible en. www.mspas.gt

ANEXO I.

Universidad de San Carlos de Guatemala.
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
Escuela de Química Farmacéutica.

Entrevista Semiestructurada a Médicos de la consulta Privada.

La información que a continuación se solicita Será utilizada con fines educativos para el estudio Evaluación del Conocimiento que tienen los Médicos de Clínicas Privadas sobre Analgésicos Antiinflamatorios no esteroideos Ciclooxygenasa-2 Selectivos.

1. Enumerar que AINES COX-2 Selectivos prescribe usualmente a sus pacientes:

❖ Si se identifica que prescribe algún AINES COX-2 Selectivos pase a la pregunta No.2 de lo contrario pase a la pregunta No. 7

2. Enumere las principales patologías en las que prescribe AINES COX-2 Selectivos y la dosis habitual diaria recomendada.

3. Cual es el rango de edad más frecuente de los pacientes a los que usted les prescribe los anteriores medicamentos:

a) 18-25 b) 26-35 c) 36-45 d) 46-60 e) 61 en adelante

ANEXO II.

FICHA TÉCNICA DEL CELECOXIB

DENOMINACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS / TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN ARTILOG® 100 mg, cápsulas duras (Monsanto España, S.A.)CELEBREX® 100 mg y 200mg, cápsulas duras (Pharmacia Spain, S.A.) (11.1).

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA ARTILOG® y CELEBREX® 100 mg: Cada cápsula contiene 100 mg de celecoxib (9.1).CELEBREX® 200 mg: Cada cápsula contiene 200 mg de celecoxib. Para los excipientes (11.1).

FORMA FARMACÉUTICA Cápsulas de gelatina dura (11.1).

DATOS CLÍNICOS

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis o de la artritis reumatoide (11.1).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Artrosis: La dosis habitual diaria recomendada es de 200 mg administrados una vez al día o en dos tomas. Si fuera necesario puede utilizarse una dosis de 200 mg dos veces al día (11.1).

Artritis reumatoide: La dosis diaria recomendada es de 200 mg a 400 mg administrados en dos tomas. La dosis diaria máxima recomendada es de 400 mg. (11.1)

Diferencias étnicas: En pacientes de raza negra, debe utilizarse inicialmente la dosis más baja (200 mg al día). Si fuera necesario, la dosis puede incrementarse a 400 mg al día (11.1).

Ancianos: En ancianos (más de 65 años), se debe utilizar inicialmente la dosis más baja (200 mg al día). Si fuera necesario, la dosis puede incrementarse posteriormente a 400 mg al día (11.1).

Insuficiencia hepática: En pacientes con una insuficiencia hepática moderada establecida (albúmina sérica de 25 a 35 g/L), el tratamiento debe iniciarse con la mitad de la dosis recomendada. En estos pacientes la experiencia está limitada a cirróticos (11.1).

Insuficiencia renal: Se dispone de experiencia limitada en la administración de celecoxib a los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Por lo tanto, estos pacientes deben ser tratados con precaución (11.1).

Niños: No está indicado el uso de celecoxib en niños (11.1).

Contraindicaciones

En el embarazo y en mujeres con potencial para concebir salvo que utilicen un método efectivo de contracepción. Se ha demostrado que celecoxib causa malformaciones en las dos especies animales estudiadas. El riesgo potencial en humanos durante el embarazo es desconocido, pero no puede excluirse. Lactancia (11.1).

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Hipersensibilidad conocida a sulfonamidas. Pacientes que hayan experimentado asma, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria u otras reacciones de tipo alérgico después de tomar ácido acetilsalicílico o AINE. Ulceración péptica activa o hemorragia gastrointestinal. Enfermedad inflamatoria intestinal. Insuficiencia cardiaca congestiva grave. Enfermedad hepática grave (albúmina sérica < 25 g/L o Child-Pugh > 10). Pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado < 30 ml/min (11.1).

Advertencias y Usos Especiales de Empleo.

En pacientes tratados con celecoxib han ocurrido perforaciones del tracto gastrointestinal superior, úlceras o hemorragias (PUH). Por lo tanto, debe tenerse precaución en pacientes con historia de enfermedad gastrointestinal, tal como ulceración y procesos inflamatorios, o en pacientes con un riesgo especial. Como con otros medicamentos que se sabe inhiben la síntesis de

prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos y edema en pacientes que recibieron celecoxib. Por lo tanto, celecoxib debe ser utilizado con precaución en pacientes con historia de insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión, y en pacientes con edema preexistente por cualquier otra razón, ya que la inhibición de las prostaglandinas puede producir un deterioro de la función renal y retención de líquidos (11.1).

También se requiere precaución en pacientes que tengan un tratamiento con diuréticos o que presenten riesgo de hipovolemia. El compromiso de la función renal o hepática y especialmente la disfunción cardíaca es más probable en los ancianos, en los que se debe utilizar la dosis mínima efectiva y, por tanto, debe mantenerse una supervisión médica adecuada. Los ensayos clínicos con celecoxib han mostrado unos efectos renales similares a los observados con los AINE comparativos. Han tenido lugar acontecimientos hemorrágicos graves en pacientes tratados de forma concomitante con warfarina. Deberá tenerse precaución cuando se asocie celecoxib con warfarina. No hay datos sobre la posible interacción entre celecoxib y los anticonceptivos orales (11.1).

Hasta que se disponga de datos de estudios formales de interacción no puede excluirse ésta y debe aconsejarse a las mujeres que usen métodos alternativos de contracepción. Celecoxib inhibe el CYP2D6. Aunque no es un inhibidor potente de esta enzima, puede ser necesaria una reducción de la dosis de medicamentos que son metabolizados por el CYP2D6 y cuyas dosis se establecen individualmente. Celecoxib puede enmascarar la fiebre. La cantidad de lactosa en cada cápsula (149,7 mg en la cápsula de 100 mg; 49,8mg en la cápsula de 200 mg) probablemente no es suficiente para causar síntomas específicos de intolerancia a la lactosa (11.1).

Interacción Con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción.

Interacciones farmacodinámicas: La actividad anticoagulante debe ser monitorizada en pacientes que estén tomando warfarina o medicamentos

similares, en especial durante los primeros días de tratamiento con celecoxib o cuando se cambie la dosis del mismo. Se han comunicado acontecimientos hemorrágicos asociados a aumentos del tiempo de protrombina, sobre todo en pacientes de edad avanzada que estaban tomando celecoxib al mismo tiempo que warfarina. Los AINE pueden reducir el efecto de los diuréticos y de los medicamentos antihipertensivos. Como con los AINE, cuando se asocian inhibidores de la ECA con celecoxib puede incrementarse el riesgo de insuficiencia renal aguda. Se ha indicado que la administración conjunta de AINE y ciclosporina o tacrolimus aumenta el efecto nefrotóxico de la ciclosporina y del tacrolimus. Debe monitorizarse la función renal cuando se asocie celecoxib con cualquiera de estos medicamentos. Celecoxib puede utilizarse con dosis bajas de ácido acetilsalicílico pero no es un sustituto de éste en la profilaxis cardiovascular (11.1)

Interacciones farmacocinéticas: Efectos de Celecoxib sobre otros medicamentos: Celecoxib es un inhibidor del CYP2D6. Durante el tratamiento con celecoxib, las concentraciones plasmáticas del sustrato del CYP2D6 dextrometorfano se incrementaron en un 136%. Las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que son sustratos de esta enzima pueden incrementarse cuando se utiliza celecoxib de forma concomitante. Ejemplos de medicamentos que son metabolizados por el CYP2D6 son los antidepresivos (tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), neurolépticos, antiarrítmicos, etc. Puede ser necesario reducir la dosis de los sustratos del CYP2D6, cuya dosis se establece individualmente, cuando se inicie el tratamiento con celecoxib, o aumentarla si el tratamiento con celecoxib finaliza. Los estudios in vitro han demostrado que celecoxib presenta un cierto potencial para inhibir el metabolismo catalizado por el CYP2C19. La importancia clínica de este hallazgo in vitro es desconocida. Ejemplos de medicamentos que se metabolizan por el CYP2C19 son el diazepam, el citalopram y la imipramina. Celecoxib no afecta la farmacocinética de la tolbutamida (sustrato del CYP2C9), o de la glibenclamida de forma clínicamente relevante. En pacientes con artritis reumatoide, celecoxib no tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética (aclaramiento

plasmático o renal) del metotrexato (en dosis reumatológicas). Sin embargo, se debe considerar una adecuada monitorización de la toxicidad relacionada con el metotrexato cuando se asocien estos dos fármacos (11.1).

En voluntarios sanos, la administración conjunta de 200 mg de celecoxib dos veces al día con 450 mg de litio dos veces al día dio como resultado un incremento medio de un 16% en la Cmax y de un 18% en el AUC del litio. Por tanto, los pacientes en tratamiento con litio deben ser cuidadosamente monitorizados cuando se introduzca o se abandone el tratamiento con celecoxib (11.1).

Uso durante el embarazo y la lactancia.

No se dispone de datos clínicos en embarazos expuestos a celecoxib. Los estudios en animales (ratas y conejos) han demostrado toxicidad durante la reproducción, incluyendo malformaciones. El riesgo potencial en humanos durante el embarazo es desconocido, pero no puede excluirse. Celecoxib, como otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede producir inercia uterina y cierre prematuro del ductus arteriosus durante el último trimestre del embarazo. Celecoxib está contraindicado en el embarazo y en mujeres que puedan quedarse embarazadas. Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento con celecoxib, debe interrumpirse dicho tratamiento. No hay estudios sobre la excreción de celecoxib en leche humana. Celecoxib se excreta en la leche de ratas lactantes en concentraciones parecidas a las del plasma. Las mujeres que tomen celecoxib no deben amamantar (11.1).

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

Los pacientes que experimenten mareo, vértigo o somnolencia mientras estén tomando celecoxib deben abstenerse de conducir o manejar maquinaria (11.1).

Reacciones Adversas.

En ensayos clínicos controlados, fueron tratados con celecoxib aproximadamente 7400 pacientes, de los que aproximadamente 2.300 lo tomaron durante al menos un año. Las siguientes reacciones adversas fueron notificadas en 12 estudios controlados con placebo y/o un grupo control activo en pacientes que recibieron celecoxib. Los efectos secundarios que se indican aparecieron en una proporción igual mayor que con placebo, y la tasa de abandonos debida a efectos secundarios fue del, 1% en pacientes que recibieron celecoxib y del 6,1% en los que recibieron placebo. Se incluyen acontecimientos adicionales, de comunicaciones muy raras y aisladas, independientemente de la causalidad, que proceden de la experiencia postcomercialización en más de 5,3 millones de pacientes tratados (11.1).

Frecuentes (> 1%) Generales: edema periférico / retención de líquidos. Gastrointestinales: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia. Sistema nervioso: mareo. Psiquiátricos: insomnio. Respiratorios: faringitis, rinitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior. Piel: exantema Poco frecuentes (0.1%-1%) Sangre: anemia. Cardiovasculares: hipertensión, palpitaciones. Gastrointestinales: estreñimiento, flatulencia, gastritis, estomatitis, vómitos. Hígado: función hepática anormal, SGOT y SGPT aumentadas. Metabolismo: pruebas de función renal anormal (creatinina aumentada, BUN aumentado, hiperpotasemia). Sistema nervioso: visión borrosa, hipertonia, parestesias. Psiquiátricos: ansiedad, depresión. Respiratorios: tos, disnea. Piel: urticaria. Otros: calambres en las piernas, tinnitus, cansancio, infección del tracto urinario (11.1).

Raras (<0.1%) Sangre: leucopenia, trombocitopenia. Gastrointestinales: ulceración duodenal, gástrica y esofágica, disfagia, perforación intestinal, esofagitis, melena. Sistema nervioso: ataxia. Piel: alopecia, fotosensibilidad. Otros: alteraciones del gusto. Informes procedentes de la experiencia postcomercialización incluyen cefalea, náusea y artralgias; también las siguientes

reacciones muy raras < 1/10.000 e informes aislados: Reacciones alérgicas: reacciones alérgicas graves, shock anafiláctico, angioedema. Sangre: pancitopenia. Cardiovasculares: insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio. Trastornos gastrointestinales: hemorragia gastrointestinal, pancreatitis aguda. Reacciones inmunológicas: vasculitis, miositis. Hígado: hepatitis, ictericia. Trastornos psiquiátricos: confusión. Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal aguda. Respiratorios: broncoespasmo. Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: informes aislados de exfoliación de la piel, incluyendo: síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica, eritema multiforme (11.1).

Sobredosificación.

Se carece de experiencia clínica en casos de sobredosificación. Se han administrado a sujetos sanos, dosis únicas de hasta 1.200 mg y dosis múltiples de hasta 1.200 mg dos veces al día durante nueve días, sin efectos adversos clínicamente significativos. En el caso de sospecha de sobredosificación, deberá instituirse el tratamiento médico de apoyo adecuado, por ej. eliminación del contenido gástrico, supervisión clínica y, si fuera necesario, institución de tratamiento sintomático. No es probable que la diálisis sea un método eficaz de eliminación del fármaco debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas (11.1).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Código ATC: M01AH01. Celecoxib es un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) activo por vía oral en el intervalo de dosis terapéuticas (200-400 mg al día). En este intervalo de dosis en voluntarios sanos no se observó una inhibición estadísticamente significativa de la COX-1 (valorada como inhibición *ex vivo* de la formación de tromboxano B₂). Se ha observado un efecto dosis-dependiente sobre la formación del TxB₂ tras la administración de dosis altas de celecoxib. No obstante, en pequeños estudios de administración a voluntarios sanos de dosis múltiples de 600 mg dos veces al día (tres veces la dosis máxima recomendada), celecoxib no ejerció ningún efecto sobre la

agregación plaquetaria ni sobre el tiempo de hemorragia en comparación con placebo (11.1).

Propiedades farmacocinéticas

Celecoxib se absorbe bien, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas en torno a las 2-3 horas. Su administración con alimentos (comida rica en grasas) retrasa su absorción alrededor de una hora. Celecoxib se elimina principalmente por metabolismo. Menos del 1% de la dosis se excreta inalterada por orina. La variabilidad interindividual en la exposición a celecoxib es de unas 10 veces. Celecoxib presenta una farmacocinética independiente del tiempo y de la dosis en el rango de dosis terapéuticas. La unión a proteínas plasmáticas es del 97% a concentraciones plasmáticas terapéuticas y el fármaco no se une de forma preferente a los eritrocitos. La semivida de eliminación es de 8-12 horas. Las concentraciones plasmáticas del estado estacionario se alcanzan en un plazo de 5 días de tratamiento. La actividad farmacológica se debe al principio activo original. Los metabolitos principales encontrados en la circulación no presentan una actividad inhibitoria detectable sobre la COX-1 ó la COX-2. Celecoxib se metaboliza en el hígado mediante hidroxilación, oxidación y una cierta glucuronidación. El metabolismo de Fase I es catalizado principalmente por el CYP2C9. Esta enzima presenta polimorfismo genético. Menos del 1% de la población presenta una capacidad metabolizadora lenta y una disminución de la actividad de la enzima. En estos pacientes las concentraciones de celecoxib en plasma pueden incrementarse notablemente. Los pacientes que presenten una metabolización lenta por el CYP2C9 deben ser tratados con precaución. La concentración plasmática del celecoxib se ve aumentada aproximadamente en un 100% en mujeres de edad avanzada (> 65 años). Se ha observado que la exposición de celecoxib es mayor en la población de raza negra que en la de raza caucasiana (11.1).

Datos preclínicos de seguridad

Los estudios convencionales de toxicidad embriofetal dieron como resultado la aparición de casos, que eran dependientes de dosis, de hernia diafragmática en fetos de rata y de malformaciones cardiovasculares en fetos de conejo a exposiciones sistémicas de aproximadamente 5 veces (rata) y 3 veces (conejo) la dosis diaria máxima recomendada en humanos (400 mg). También se observó la aparición de hernia diafragmática en un estudio de toxicidad peri-post natal en ratas, que incluyó la exposición durante el periodo organogénico. En este último estudio, la exposición sistémica mínima a la que se produjo esta anomalía en algún animal, tiene un margen estimado de 3 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos. En animales, la exposición a celecoxib durante el desarrollo embrionario temprano provocó pérdidas pre y post-implantación. Se trata de efectos esperados como consecuencia de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Celecoxib se excretó en leche de ratas. En un estudio peripostnatal llevado a cabo en ratas, se observó toxicidad en las crías. En los estudios convencionales de toxicidad por dosis repetidas, de genotoxicidad o de carcinogénesis, no se observó ningún riesgo especial para el ser humano aparte de los descritos en otras secciones de la ficha técnica (11.1).

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes

Las cápsulas contienen lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio, povidona K30, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio. El cuerpo de las cápsulas contiene gelatina y dióxido de titanio E171; la tinta contiene indigotina E132 (11.1).

FICHA TÉCNICA DEL ETORICOXIB

DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

ARCOXIA® 60 mg comprimidos recubiertos con película.

ARCOXIA® 90 mg comprimidos recubiertos con película.

ARCOXIA® 120 mg comprimidos recubiertos con película (11.1).

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 60, 90 o 120 mg de etoricoxib.

Para la lista completa de excipientes (11.1).

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película. Comprimidos de 60 mg: Comprimidos verde oscuro, con forma de manzana, biconvexos, grabados con '200' en una cara y 'ARCOXIA 60' en la otra. Comprimidos de 90 mg: Comprimidos blancos, con forma de manzana, biconvexos, grabados con '202' en una cara y 'ARCOXIA 90' en la otra. Comprimidos de 120 mg: Comprimidos verde pálido, con forma de manzana, biconvexos, grabados con '204' en una cara y 'ARCOXIA 120' en la otra (11.1).

DATOS CLÍNICOS

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Para el alivio sintomático de la artrosis, la artritis reumatoide (AR) y el dolor y signos de inflamación asociados a la artritis gotosa aguda. La decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la COX-2 debe basarse en una valoración individual de los riesgos globales del paciente (11.1).

Posología Y Forma De Administración.

ARCOXIA se administra por vía oral y puede tomarse con o sin alimentos. La aparición del efecto del fármaco puede ser más rápida si ARCOXIA se administra

sin alimentos. Esto se debe tener en cuenta cuando se necesita un alivio sintomático rápido (11.1).

Ancianos: no es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes ancianos. Insuficiencia hepática: en pacientes con disfunción hepática leve (puntuación 5-6 en la clasificación de Child-Pugh), no debe superarse la dosis de 60 mg una vez al día. En pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación 7-9 en la clasificación de Child-Pugh), no debe superarse la dosis recomendada de 60 mg cada dos días. La experiencia clínica es limitada principalmente en pacientes con disfunción hepática moderada y se recomienda precaución. No hay experiencia clínica en pacientes con disfunción hepática grave (puntuación 10 en la clasificación de Child-Pugh); por tanto, su uso está contraindicado en estos pacientes (11.1).

Insuficiencia renal: no es necesario realizar ajuste de dosis en los pacientes con aclaramiento de creatinina de > 30 ml/min. El uso de etoricoxib está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina <30 ml/min (11.1).

Uso en pediatría: etoricoxib está contraindicado en niños y adolescentes menores de 16 años de edad (11.1).

Contraindicaciones.

Antecedentes de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Úlcera péptica activa o hemorragia gastrointestinal (GI) activa. Pacientes que hayan experimentado broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria o reacciones de tipo alérgico después de tomar ácido acetil salicílico o Aines, incluyendo inhibidores de la COX-2 (ciclooxigenasa-2). Disfunción Aclaramiento de creatinina renal estimado <30 ml/min. Niños y adolescentes menores de 16 años de edad. Enfermedad intestinal inflamatoria. Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II-IV) (11.1).

Pacientes con hipertensión cuya presión arterial no haya sido controlada adecuadamente. Cardiopatía isquémica, insuficiencia arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular establecidas (11.1).

Advertencias Y Precauciones Especiales De Empleo.

Efectos gastrointestinales, en pacientes tratados con etoricoxib, se han producido complicaciones gastrointestinales altas [perforaciones, úlceras o hemorragias (PUHs)], algunas de ellas tuvieron resultados mortales. Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con elevado riesgo de desarrollar una complicación gastrointestinal con Aines; ancianos, pacientes que utilizan cualquier otro AINE o ácido acetil salicílico concomitantemente, o pacientes con antecedentes previos de enfermedad gastrointestinal, como úlcera y hemorragia GI. Hay un aumento adicional del riesgo de efectos adversos gastrointestinales (úlcera gastroduodenal u otras complicaciones gastrointestinales) cuando etoricoxib se toma concomitantemente con ácido acetil salicílico (incluso a dosis bajas). En estudios clínicos a largo plazo, no se ha demostrado una diferencia significativa en la seguridad gastrointestinal entre los inhibidores selectivos de la COX-2 + ácido acetil salicílico frente a Aines + ácido acetil salicílico (11.1).

Efectos cardiovasculares.

Los ensayos clínicos sugieren que la clase de fármacos inhibidores selectivos de la COX-2 puede asociarse con un riesgo de acontecimientos trombóticos (principalmente infarto de miocardio y accidente cerebrovascular), en relación a placebo y algunos Aines. Dado que los riesgos cardiovasculares de etoricoxib pueden aumentar con la dosis y la duración del tratamiento, debe utilizarse el tiempo más corto posible y la dosis diaria eficaz más baja. Debe reevaluarse periódicamente la necesidad del paciente de obtener alivio sintomático y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con artrosis (11.1).

Los pacientes con significativos factores de riesgo de acontecimientos cardiovasculares (p. ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, tabaquismo), sólo deben ser tratados con etoricoxib después de una cuidadosa valoración. Los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutos del ácido acetil salicílico en la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tromboembólicas debido a su falta de efecto antiagregante plaquetario. Por tanto, no deben interrumpirse los tratamientos antiagregantes plaquetarios anteriores (11.1).

Efectos renales

Las prostaglandinas renales pueden desempeñar una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. Por eso, en condiciones de perfusión renal comprometida, la administración de etoricoxib puede producir una reducción de la formación de prostaglandinas y, secundariamente, una reducción del flujo sanguíneo renal, y en consecuencia una alteración de la función renal. Los pacientes con mayor riesgo de presentar esta respuesta son los que padecen de antemano alteraciones significativas de la función renal, insuficiencia cardíaca no compensada o cirrosis. En estos pacientes se debe considerar la monitorización de la función renal. Retención de líquidos, edema e hipertensión Como ocurre con otros fármacos con capacidad conocida para inhibir la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos, edema e hipertensión en pacientes tratados con etoricoxib. Debe tenerse cuidado en los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión, y en los que presentan edema preexistente por cualquier otra causa. Si hay evidencia clínica de deterioro en el estado de estos pacientes, se deben tomar las medidas apropiadas, incluso suspender el tratamiento con etoricoxib (11.1).

Etoricoxib puede asociarse con hipertensión más frecuente y grave que algunos otros Aines e inhibidores selectivos de la COX-2, especialmente a dosis altas. Por tanto, se debe prestar especial atención al control de la presión arterial durante el tratamiento con etoricoxib. Si la presión arterial aumenta significativamente, deberá considerarse un tratamiento alternativo (11.1).

Efectos hepáticos

Se han comunicado elevaciones de la alanino aminotransferasa (ALT) y/o la aspartato aminotransferasa (AST) (aproximadamente tres o más veces el límite superior de la normalidad) en aproximadamente el 1 % de los pacientes en ensayos clínicos tratados hasta durante un año con etoricoxib 60 y 90 mg al día. Cualquier paciente con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática, o del que se haya obtenido una prueba funcional hepática anómala, debe ser vigilado. Si aparecen signos de insuficiencia hepática, o si se detectan pruebas funcionales hepáticas anómalas persistentes (tres veces el límite superior de la normalidad), se debe interrumpir el tratamiento con etoricoxib (11.1).

General

Si durante el tratamiento, los pacientes empeoran en cualquiera de las funciones del organismo descritas anteriormente, se deberán tomar las medidas apropiadas y se deberá considerar la interrupción del tratamiento con etoricoxib. Debe mantenerse la adecuada supervisión médica cuando etoricoxib se utiliza en ancianos y en pacientes con disfunción renal, hepática o cardíaca (11.1).

Se debe tener precaución cuando se inicie el tratamiento con etoricoxib en pacientes con deshidratación. Es aconsejable rehidratar a los pacientes antes de empezar el tratamiento con etoricoxib. En asociación con el uso de Aines y algunos inhibidores selectivos de la COX-2, durante la vigilancia después de la comercialización, se han comunicado muy raramente reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estos acontecimientos pronto en el transcurso del tratamiento con la aparición del acontecimiento produciéndose en la mayoría de los casos a lo largo del primer mes de tratamiento. En pacientes recibiendo etoricoxib, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves (como anafilaxia y angioedema). Se ha asociado a algunos inhibidores selectivos de la COX-2 con un mayor riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con antecedentes de alergia a

cualquier fármaco. Etoricoxib debe dejar de administrarse a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier signo de hipersensibilidad. Etoricoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación. Se debe tener precaución cuando se administra concomitantemente etoricoxib con warfarina u otros anticoagulantes orales (11.1).

No se recomienda el uso de etoricoxib, como el de cualquier especialidad farmacéutica con capacidad conocida para inhibir la ciclooxigenasa/síntesis de prostaglandina, en mujeres que intenten concebir. Los comprimidos de ARCOXIA contienen lactosa. No deben tomar este medicamento los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, intolerancia a la lactosa o absorción insuficiente de glucosa-galactosa (11.1).

Interacción Con Otros Medicamentos Y Otras Formas De Interacción

Interacciones farmacodinámicas Anticoagulantes orales: en sujetos estabilizados con un tratamiento crónico con warfarina, la administración de 120 mg diarios de etoricoxib se asoció a un aumento aproximado del 13 % del índice de tiempo de protrombina INR (International Normalised Ratio). Por consiguiente, en los pacientes tratados con anticoagulantes orales debe monitorizarse minuciosamente el tiempo de protrombina INR, especialmente en los primeros días cuando la terapia con etoricoxib se inicie o la dosis de etoricoxib se cambie. Diuréticos, inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II: los Aines pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros fármacos antihipertensivos. En algunos pacientes con función renal comprometida (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes ancianos con la función renal comprometida), la administración conjunta de un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede dar lugar a un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que es generalmente reversible. Estas interacciones se deben considerar en pacientes que toman etoricoxib concomitantemente con inhibidores de la ECA

o antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Por tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en ancianos (11.1).

Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la vigilancia de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante, y, en lo sucesivo, periódicamente. Ácido acetil salicílico: en un estudio en sujetos sanos, en el estado de equilibrio, etoricoxib 120 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la actividad antiplaquetaria del ácido acetil salicílico (81 mg una vez al día). Etoricoxib puede utilizarse concomitantemente con ácido acetil salicílico a las dosis utilizadas para la profilaxis cardiovascular (dosis baja de ácido acetil salicílico). Sin embargo, la administración concomitante de dosis bajas de ácido acetil salicílico con etoricoxib puede dar lugar a un índice mayor de úlceras gastrointestinales u otras complicaciones en comparación con el uso de etoricoxib solo. No se recomienda la administración concomitante de etoricoxib con dosis de ácido acetil salicílico superiores a las de la profilaxis cardiovascular o con otros Aines. Ciclosporina y tacrolimo: aunque esta interacción no se ha estudiado con etoricoxib, la administración conjunta de ciclosporina o tacrolimo con cualquier AINE puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina o tacrolimo. Debe monitorizarse la función renal cuando etoricoxib y cualquiera de estos fármacos se usan en combinación (11.1).

Etoricoxib 120 mg no tuvo efecto, pero en el otro estudio, etoricoxib 120 mg aumentó las concentraciones plasmáticas de metotrexato en un 28% y redujo el aclaramiento renal de metotrexato en un 13%. Se recomienda la adecuada monitorización por toxicidad relacionada con metotrexato cuando se administra concomitantemente etoricoxib y metotrexato. Anticonceptivos orales: Etoricoxib 60 mg administrado concomitantemente con un anticonceptivo oral que contenga 35 mcg de etinilestradiol (EE) y 0,5 a 1 mg de noretisterona durante 21 días aumentó el ABC₀-24h del estado de equilibrio del EE en un 37%. Etoricoxib 120 mg administrado con el mismo anticonceptivo oral, concomitantemente o separados por 12 horas, aumentó el ABC₀-24h del estado de equilibrio del EE del 50 al 60%.

Debe considerarse este aumento en la concentración de EE cuando se elija un anticonceptivo oral para utilizar con etoricoxib. Un aumento en la exposición de EE puede incrementar la incidencia de acontecimientos adversos asociados a anticonceptivos orales (p. ej., acontecimientos tromboembólicos venosos en mujeres de riesgo) (11.1).

Efecto De Etoricoxib Sobre Fármacos Metabolizados Por Sulfotransferasas

Etoricoxib es un inhibidor de la actividad de la sulfotransferasa humana, particularmente la SULT1E1, y ha demostrado que aumenta las concentraciones séricas de etinilestradiol. Mientras que el conocimiento sobre los efectos de múltiples sulfotransferasas actualmente es limitado y las consecuencias clínicas para muchos fármacos todavía están siendo investigadas, puede ser prudente tener precaución cuando se administre concomitantemente etoricoxib con otros fármacos que sean metabolizados principalmente por sulfotransferasas humanas (p. ej., salbutamol oral y minoxidil) (11.1).

Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por isoenzimas del CYP En base a los estudios *in vitro*, no cabe esperar que etoricoxib inhiba los citocromos P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. En un estudio en sujetos sanos, la administración diaria de etoricoxib 120 mg no alteró la actividad del CYP3A4 hepático determinado por la prueba del aliento con eritromicina. *Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de etoricoxib* La vía principal del metabolismo de etoricoxib es dependiente de las enzimas CYP. El CYP3A4 parece contribuir al metabolismo de etoricoxib *in vivo*. Los estudios *in vitro* indican que el CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19 también pueden catalizar la principal vía metabólica, pero cuantitativamente sus funciones no se han estudiado *in vivo*. Ketoconazol: ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, administrado a dosis de 400 mg una vez al día durante 11 días a voluntarios sanos, no tuvo ningún efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética de la dosis única de 60 mg de etoricoxib (aumento del ABC del 43%). Rifampicina: la administración conjunta de etoricoxib con rifampicina, un inductor potente de las enzimas del

CYP, produjo una disminución del 65% en las concentraciones plasmáticas de etoricoxib. Esta interacción puede producir la recaída de los síntomas cuando etoricoxib se administra conjuntamente con rifampicina. Mientras que esta información puede sugerir un aumento de la dosis, no se han estudiado dosis de etoricoxib superiores a las mencionadas para cada indicación en combinación con rifampicina y por tanto no se recomiendan. Antiácidos: los antiácidos no afectan a la farmacocinética de etoricoxib de forma clínicamente relevante (11.1).

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No se recomienda el uso de etoricoxib, como el de cualquier fármaco con capacidad conocida para inhibir la COX-2, en mujeres que intenten concebir. No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a etoricoxib. Los estudios en animales han demostrado toxicidad sobre la reproducción. Se desconoce la posibilidad de riesgo humano en el embarazo. Etoricoxib, al igual que otras especialidades farmacéuticas que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede causar inercia uterina y cierre prematuro del conducto arterioso durante el último trimestre. Etoricoxib está contraindicado en el embarazo. Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con etoricoxib (11.1).

Lactancia

Se desconoce si etoricoxib se excreta por la leche humana. Etoricoxib se excreta en la leche de ratas lactantes. Las mujeres que usen etoricoxib no deben alimentar al pecho (11.1).

Efectos Sobre La Capacidad Para Conducir y Utilizar Maquinaria.

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, los pacientes que presenten mareo, vértigo o

somnolencia mientras toman etoricoxib deben evitar la conducción de vehículos y el manejo de maquinaria (11.1).

Reacciones Adversas

La seguridad de etoricoxib fue evaluada en ensayos clínicos en aproximadamente 4.800 individuos, incluyendo aproximadamente 3.400 pacientes con artrosis, artritis reumatoide o lumbago crónico (aproximadamente 600 pacientes con artrosis o artritis reumatoide fueron tratados durante un año o más). En estudios clínicos, el perfil de reacciones adversas fue similar en pacientes con artrosis o artritis reumatoide tratados con etoricoxib durante 1 año o más. En un estudio clínico de artritis gotosa aguda, se administró a los pacientes etoricoxib 120 mg una vez al día durante ocho días. El perfil de acontecimientos adversos en este estudio fue similar en términos generales al comunicado en los estudios combinados de artrosis, AR y lumbago crónico (11.1).

En estudios clínicos realizados en pacientes tratados con 60 mg o 90 mg de etoricoxib durante un período de hasta 12 semanas o en la experiencia tras la comercialización, se comunicaron las siguientes reacciones adversas, con una incidencia mayor que placebo en pacientes con artrosis, artritis reumatoide o lumbago crónico: [Muy frecuentes (>1/10) Frecuentes (>1/100, <1/10) Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100) Raras (>1/10.000, <1/1.000) Muy raras (<1/10.000) *incluyendo casos aislados*] Infecciones e infestaciones: *Poco frecuentes*: gastroenteritis, resfriado, infección urinaria. Trastornos del sistema inmune: *Muy raras*: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema, reacciones anafilácticas/anafilactoides (11.1).

Trastornos del metabolismo y nutrición:

Frecuentes: edema/retención de líquidos. *Poco frecuentes*: aumento o descenso del apetito, ganancia de peso (11.1).

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental. *Muy raras:* confusión, alucinaciones (11.1).

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: mareos, cefalea. *Poco frecuentes:* disgeusia, insomnio, parestesia/hipoestesia, somnolencia (11.1).

Trastornos oculares:

Poco frecuentes: visión borrosa (11.1).

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuentes: tinnitus (11.1).

Trastornos cardíacos:

Poco frecuentes: insuficiencia cardíaca congestiva, cambios no específicos del ECG, infarto de miocardio (11.1).

Trastornos vasculares:

Frecuentes: hipertensión. *Poco frecuentes:* rubefacción, accidente cerebrovascular. *Muy raras:* crisis hipertensivas (11.1).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: tos, disnea, epistaxis. *Muy raras:* broncoespasmo (11.1).

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: trastornos gastrointestinales (p. ej., dolor abdominal, flatulencia, pirosis), diarrea, dispepsia, molestias epigástricas, náuseas. *Poco frecuentes:* distensión abdominal, reflujo ácido, cambio en el patrón del movimiento intestinal, estreñimiento, boca seca, úlcera gastroduodenal, síndrome de colon irritable, esofagitis, úlcera bucal, vómito. *Muy raras:* úlceras pépticas incluyendo perforación y hemorragia gastrointestinal (principalmente en ancianos) (11.1).

Trastornos hepatobiliares:

Muy raras: hepatitis (11.1).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: equimosis, edema facial, prurito, erupción. *Muy raras:* urticaria, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (11.1).

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo:

Poco frecuentes: calambre/espasmo muscular, artromialgias/rigidez musculoesquelética. En base al análisis de los estudios clínicos a largo plazo, controlado con placebo y con sustancia activa, se ha asociado a los inhibidores selectivos de la COX-2 con un mayor riesgo de acontecimientos arteriales y trombóticos graves, incluyendo infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. El aumento absoluto del riesgo para estos acontecimientos es poco probable que supere, basado en los datos existentes, el 1% al año (poco frecuente) (11.1).

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: proteinuria. *Muy raras:* insuficiencia renal, incluyendo fallo renal, normalmente reversible después de la interrupción del tratamiento (11.1).

Trastornos generales y en el lugar de administración:

Frecuentes: astenia/fatiga, síndrome seudogripal. *Poco frecuentes:* dolor torácico (11.1).

Sobredosis

Durante los ensayos clínicos no se han comunicado casos de sobredosis con etoricoxib. En estudios clínicos, la administración de dosis únicas de etoricoxib de hasta 500 mg y de dosis múltiples de hasta 150 mg/día durante 21 días no produjo toxicidad significativa. En caso de sobredosis es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, p. ej., retirar el medicamento no absorbido del tracto GI, utilizar la monitorización clínica e instaurar un tratamiento de apoyo si es

necesario. Etoricoxib no es dializable por hemodiálisis; se desconoce si puede serlo por diálisis peritoneal (11.1).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas.

Grupo farmacoterapéutico: productos antiinflamatorios y antirreumáticos, *no* esteroideos, coxibes. Etoricoxib es un inhibidor por vía oral, selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) dentro del intervalo de dosis terapéuticas. A lo largo de estudios clínicos de farmacología, ARCOXIA produjo una inhibición dosis dependiente de la COX-2 sin inhibir la COX-1 a dosis de hasta 150 mg al día. Etoricoxib no inhibió la síntesis gástrica de prostaglandinas y no tuvo efecto sobre la función plaquetaria. La ciclooxigenasa es responsable de la síntesis de prostaglandinas. Se han identificado dosisoformas, la COX-1 y la COX-2. Se ha demostrado que la COX-2 es la isoforma de la enzima que resulta inducida por los estímulos proinflamatorios y ha sido propuesta como principal responsable de la síntesis de los mediadores prostanoideos del dolor, la inflamación y la fiebre. La COX-2 también interviene en la ovulación, la implantación y el cierre del conducto arterioso, la regulación de la función renal y en las funciones del sistema nervioso central (inducción de la fiebre, percepción del dolor y función cognoscitiva). También puede intervenir en la cicatrización de la úlcera. Se ha identificado la COX-2 en los tejidos que rodean las úlceras gástricas en el hombre pero no se ha establecido su relevancia en la cicatrización de las úlceras. Se trató aproximadamente a 3.100 pacientes con etoricoxib 60 mg al día durante 12 semanas o más. No hubo ninguna diferencia discernible en la tasa de acontecimientos cardiovasculares trombóticos graves entre los pacientes tratados con etoricoxib 60 mg, placebo o Aines diferentes de naproxeno. No obstante, la tasa de estos acontecimientos fue mayor en los pacientes tratados con etoricoxib en comparación con los que recibieron naproxeno 500 mg dos veces al día. (11.1).

Los inhibidores de la COX-2 reducen la formación de prostaciclina sistémica (y por tanto, posiblemente la endotelial) sin afectar al tromboxano plaquetario. No se ha establecido la relevancia clínica de estas observaciones. Un estudio de aproximadamente 7.100 pacientes con artrosis comparó la tolerabilidad gastrointestinal de etoricoxib 90 mg (1,5 veces la dosis recomendada para la artrosis) con diclofenaco 150 mg. Los pacientes fueron tratados durante una media de 11 meses. En el estudio se permitió el uso de fármacos gastroprotectores y de dosis bajas de ácido acetil salicílico. A continuación se resumen los datos de seguridad gastrointestinal y cardiovascular (11.1).

Resultados de tolerabilidad y seguridad gastrointestinal: etoricoxib se asoció con un índice estadística y significativamente inferior de retiradas de pacientes debidas a un criterio de valoración combinado predefinido de acontecimientos adversos gastrointestinales clínicos y acontecimientos adversos de laboratorio, relacionados con pruebas funcionales hepáticas elevadas, en comparación con diclofenaco. La incidencia de acontecimientos gastrointestinales clínicos que condujeron a la retirada fue estadística y significativamente inferior para etoricoxib frente a diclofenaco (7,1 % frente a 9,1%, respectivamente). (11.1).

Propiedades Farmacocinéticas.

Absorción: administrado por vía oral, etoricoxib se absorbe bien. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 100 %. Tras administrar 120 mg una vez al día hasta alcanzar el estado de equilibrio, la concentración plasmática máxima (media geométrica C_{max} = 3,6 $\mu\text{g/ml}$) se observó aproximadamente 1 hora (T_{max}) después de la administración a adultos en ayunas. La media geométrica del área bajo la curva (ABC_{0-24h}) fue de 37,8 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$. La farmacocinética de etoricoxib es lineal en el rango de dosis clínica. Dosis con alimentos (una comida rica en grasas) no tuvieron efecto sobre el grado de absorción de etoricoxib después de la administración de una dosis de 120 mg. El índice de absorción se vio afectado, resultando en un descenso del 36% en la

C_{max} y en un aumento en el T_{max} a las 2 horas. Estos datos no se consideran clínicamente significativos. En ensayos clínicos, etoricoxib se administró sin tener en consideración la ingesta de alimento (11.1).

Distribución: Etoricoxib se une a proteínas plasmáticas humanas en aproximadamente un 92 % en el rango de concentraciones de 0,05 a 5 µg/ml. El volumen de distribución (V_{dss}) en el estado de equilibrio es de unos 120 litros en seres humanos. Etoricoxib atraviesa la placenta en ratas y conejos, y la barrera hematoencefálica en ratas (11.1).

Metabolismo: Etoricoxib es intensamente metabolizado, de forma que < 1% de una dosis se recupera en orina como fármaco original. La principal vía metabólica para formar el 6'-hidroximetil derivado es la catalizada por las enzimas del CYP. La CYP3A4 parece contribuir al metabolismo de etoricoxib *in vivo*. Los estudios *in vitro* indican que la CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19 también pueden catalizar la principal vía metabólica, pero cuantitativamente sus funciones no se han estudiado *in vivo*. Se han identificado cinco metabolitos en el hombre. El principal metabolito es el derivado de etoricoxib ácido 6'-carboxílico, formado por la posterior oxidación del 6'-hidroximetil derivado. Estos metabolitos principales no demuestran actividad medible, o son sólo débilmente activos como inhibidores de la COX-2. Ninguno de estos metabolitos inhibe la COX-1 (11.1).

Eliminación tras la administración por vía intravenosa de una dosis radiomarcada de 25 mg de etoricoxib a sujetos sanos, se recuperó el 70 % de la radiactividad en orina, y el 20% en heces, principalmente como metabolitos. Menos del 2% se recuperó como fármaco sin metabolizar. La eliminación de etoricoxib se produce casi exclusivamente por el metabolismo, seguido por la eliminación renal. Las concentraciones de etoricoxib alcanzan el estado de equilibrio en un plazo de siete días tras la administración de una dosis única diaria de 120 mg, con un cociente de acumulación de aproximadamente 2, que corresponde a una semivida de unas 22 horas. Se calcula que el aclaramiento plasmático después de una dosis

intravenosa de 25 mg es de aproximadamente unos 50 ml/min. *Características en los pacientes Ancianos:* la farmacocinética en los ancianos (65 años de edad o más) es similar a la de personas jóvenes (11.1).

Sexo: la farmacocinética de etoricoxib es similar entre varones y mujeres (11.1)

Insuficiencia hepática: los pacientes con disfunción hepática leve (puntuación 5-6 en la clasificación de Child-Pugh) que recibieron una dosis diaria de 60 mg de etoricoxib presentaron un ABC medio aproximadamente un 16% superior al de sujetos sanos a los que se les administró la misma dosis. Los pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación 7-9 en la clasificación de Child-Pugh) que recibieron una dosis de 60 mg de etoricoxib cada dos días tuvieron un ABC medio similar al de los sujetos sanos a los que se les administraron 60 mg de etoricoxib una vez al día. No hay datos clínicos ni farmacocinéticos en pacientes con disfunción hepática grave (puntuación ≥ 10 en la clasificación de Child-Pugh) (11.1).

Insuficiencia renal: la farmacocinética de una dosis única de 120 mg de etoricoxib en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave y pacientes con enfermedad renal en fase Terminal tratados con hemodiálisis no fue significativamente diferente de la correspondiente a sujetos sanos. La hemodiálisis no contribuyó significativamente a la eliminación (aclaramiento con diálisis aproximadamente 50 ml/min) (11.1).

Pacientes pediátricos: no se ha estudiado la farmacocinética de etoricoxib en pacientes pediátricos (< 12 años de edad). En un estudio farmacocinético (n=16) realizado en adolescentes (edad de 12 a 17), la farmacocinética en adolescentes que pesan de 40 a 60 kg a los que se les administraron 60 mg de etoricoxib una vez al día y adolescentes >60 kg a los que se les administraron 90 mg de etoricoxib una vez al día fueron similares a la farmacocinética en adultos a los que se les administraron 90 mg de etoricoxib una vez al día. No se ha establecido la seguridad y eficacia de etoricoxib en pacientes pediátricos (11.1).

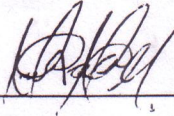
Datos Preclínicos Sobre Seguridad.

En estudios preclínicos, se ha demostrado que etoricoxib no es genotóxico. Etoricoxib no fue cancerígeno en ratones. Las ratas desarrollaron adenomas hepatocelulares y de las células foliculares del tiroides a >2 veces la dosis diaria humana [90 mg] basada en la exposición sistémica cuando se administraron diariamente durante aproximadamente dos años. Los adenomas hepatocelulares y de las células foliculares del tiroides observados en ratas se consideran una consecuencia del mecanismo específico de las ratas relacionado con la inducción de la enzima hepática CYP. No se ha demostrado que etoricoxib cause inducción de la enzima hepática CYP3A en humanos (11.1).

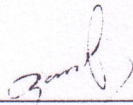
En la rata, la toxicidad gastrointestinal de etoricoxib aumentó con la dosis y el tiempo de exposición. En el estudio de toxicidad de 14 semanas, etoricoxib causó úlceras gastrointestinales a exposiciones superiores a las observadas en el hombre a la dosis terapéutica. En el estudio de toxicidad de 53 y 106 semanas, también se observaron úlceras gastrointestinales a exposiciones comparables a las observadas en el hombre a la dosis terapéutica. En perros, se observaron anomalías renales y gastrointestinales a exposiciones elevadas. Etoricoxib no fue teratógeno en estudios de toxicidad sobre la reproducción realizados en ratas a 15 mg/kg/día (esto representa aproximadamente 1,5 veces la dosis diaria humana [90 mg] basada en la exposición sistémica) (11.1).

DATOS FARMACÉUTICOS**Lista de Excipientes.**

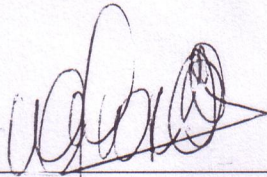
Núcleo: Fosfato de calcio hidrogenado (anhidro), croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, celulosa microcristalina. *Recubrimiento del comprimido:* Cera de carnauba, lactosa monohidrato, hipromelosa, dióxido de titanio (E-171), triacetato de glicerol. Los comprimidos de 60 y 120 mg también contienen laca Carmín índigo (E-132) y óxido de hierro amarillo (E-172) (11.1).



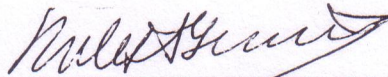
Br. David Antonio Arrazola Sagastume
Autor



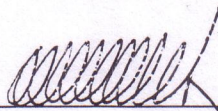
Licda. Raquel Pérez Obregón
Asesora



Licda. Wendy Flores
Revisora



Lic. Estuardo Serrano Vives
Director



Lic. Oscar Manuel Cobar Pinto, PhD
Decano