

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Papel del rofecoxib en terapéutica. Actualización

Cárdenas Viedma S¹, Guerrero García F J², Gálvez Ibáñez M¹.

¹ Médico de Familia, ² Residente de Medicina Familiar.

INTRODUCCIÓN

Entre 1989 y 1992 se publicaron los primeros datos que sugerían la existencia de dos tipos diferentes de *ciclooxigenasa* (COX): la COX-1, un enzima constitutivo presente de forma continua en prácticamente todas las células humanas y la COX-2 que se produce mediante inducción por determinados estímulos (entre ellos, algunos de los mediadores químicos de la inflamación) en varios tipos celulares, como los macrófagos.

El rofecoxib es un fármaco comercializado en España para la indicación de "alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis". La artrosis afecta al 60-80% de la población mayor de 65 años. Se estima que en todo el país lo consumen unos 4 millones de personas, de los cuales un 30-40% son mayores de 65 años¹.

Se le clasifica dentro del grupo terapéutico M01AH, al que pertenecen los antiinflamatorios no esteroideos, y dentro de este grupo al de los inhibidores selectivos de la COX-2 (COXIB). Este grupo de fármacos constituyen uno de los grupos terapéuticos más utilizados en nuestro país. Son eficaces en el alivio sintomático de la artrosis (dolor o rigidez), pero no modifican el curso clínico de la misma.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AINES

Los AINES actúan inhibiendo la COX, inhibiendo así la producción de prostaglandinas (PG) a partir del ácido araquidónico. Como ya se ha dicho, existen dos isoformas de la COX, la COX-1 que se expresa en casi todo el organismo y es responsable entre otras funciones de la integridad de la mucosa intestinal, y la COX-2 que se expre-

sa fundamentalmente en respuesta a estímulos inflamatorios y es responsable de la producción de PG que participan en la inflamación².

El rofecoxib tiene una marcada selectividad hacia la COX-2, en relación a la COX-1. De hecho, el fármaco carece de actividad inhibitora sobre COX-1 a dosis de hasta 1000 mgs, en tanto que a dosis terapéuticas (12,5-25 mgs) es capaz de bloquear un 70% de las COX-2.

Los inhibidores de la COX-2 no actúan sobre la agregación plaquetaria.

Son fármacos que al igual que los AINES no selectivos, deben de utilizarse con precaución en los pacientes hipertensos, afectados de insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal media o moderada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Con la ayuda del CADIME (Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos) y de la propia búsqueda bibliográfica llevada a cabo por nosotros mismos en la base de datos MEDLINE, a través de PUBMED, recopilamos la información consultada para la elaboración de esta revisión.

El CADIME consultó para nosotros las siguientes bases de datos:

- IOWA DRUG INFORMATION SERVICE (IDIS) CD ROM: Artículos de unas 200 revistas biomédicas internacionales. 1966-2001 (hasta noviembre).
- MEDLINE CD ROM (Silver Platter®): Abstracts y/o referencias bibliográficas de unas 3.400 revistas biomédicas internacionales. 1997-2001 (hasta diciembre).
- PubMed - MEDLINE Internet (National Library of Medicine): Abstracts y/o referencias bibliográficas de unas 3.400 revistas biomédicas internacionales. 1966-2002.
- EMBASE: Drugs & Pharmacology CD ROM (Silver Platter®): Abstracts y/o referencias bibliográficas de unas 3.500 revistas biomédicas internacionales. 1995-2001 (hasta diciembre).
- EMBASE: Pharmacy CD ROM (Silver Platter®): Abstracts y/o referencias bibliográficas de unas 3.600 revistas biomédicas internacionales. 2000-2001 (hasta diciembre).
- REACTIONS CD ROM (Silver Platter®): Abstracts sobre reacciones adversas de medicamentos de unas 1.900 revistas biomédicas internacionales: 1983-2001 (hasta diciembre).
- PROQUEST HEALTH & MEDICAL COMPLETE®: Alrededor de 400

Recibido el 09-05-2002; aceptado para su publicación el 15-05-2002.

Medicina de Familia (And) 2002; 2: 123-126

revistas de medicina, salud pública y administración sanitaria (350 con texto completo) del área anglosajona.

– INDICE MÉDICO ESPAÑOL (IME) CD ROM (Universidad de Valencia - CSIC):

Referencias bibliográficas de unas 260 revistas biomédicas españolas: 1973-2001 (hasta noviembre).

– FICHEROS CADIME. Índices de boletines y revistas biomédicas españolas e internacionales no indizadas en las anteriores Bases de Datos (1997-99).

Los tipos de estudio, tamaño de la muestra, duración del seguimiento, comparación o no con placebo, así como otras variables de interés de los estudios que se citan en esta revisión, pueden ser consultados por el lector en la bibliografía que se aporta.

ESTUDIOS DE EFICACIA DE ROFECOXIB

En cuanto al alivio del dolor en la artrosis los estudios muestran niveles altos de efectividad y seguridad al compararlo con diclofenaco, ibuprofeno, paracetamol en diferentes ensayos clínicos^{3,4,5,6}.

En el primero de los trabajos³, comparación con Diclofenaco, se siguen durante un año a 784 pacientes diagnosticados de artrosis de cadera o rodilla, randomizados en tres grupos; 12,5 y 25 mgs de rofecoxib al día en dosis única y 50 mgs de diclofenaco tres veces al día. La eficacia clínica de rofecoxib, aún a dosis de 12,5 mgs día, fue equiparable a la de diclofenaco.

En el segundo⁴ se compara la eficacia de 12,5 y 25 mgs/día de rofecoxib con 800 mgs de ibuprofeno 3 veces al día en un ensayo clínico con 736 pacientes diagnosticados de artrosis, seguidos durante 6 semanas y en otro ensayo se compara con 50 mgs de diclofenaco tres veces al día, en 693 pacientes, seguidos durante un año. Una única dosis de rofecoxib, aún a 12,5 mgs día es equiparable a las multidosas de los otros dos productos.

En el tercer ensayo⁵ se siguieron durante 6 semanas a 809 pacientes afectados de artrosis, con el fin de comparar la eficacia de 12,5 y 25 mgs de rofecoxib una vez al día con 800 mgs de ibuprofeno tres veces al día, con resultados equiparables a los estudios anteriores.

En el otro ensayo clínico⁵, se siguieron 382 pacientes afectados de artrosis de rodilla durante seis semanas. Los pacientes se dividieron en 4 grupos: rofecoxib 12,5 mgs/día, rofecoxib 25 mgs/día, celecoxib 200 mgs/día y paracetamol 4 gramos al día. El grupo de rofecoxib 25 mgs día presentó la mayor eficacia clínica respecto a los otros tres grupos de comparación.

Rofecoxib ha mostrado una eficacia comparable a la de Ibuprofeno^{7,8} y superior a celecoxib⁴ en dos ensayos clínicos que trataban de medir su papel en la analgesia aguda (dolor dental postoperatorio). La dosis recomendada en el manejo del dolor agudo es de 50 mgs/día⁹. La duración del efecto analgésico fue superior a del Ibuprofeno.

El efecto analgésico de rofecoxib a dosis de 50 mgs fue superior a la de la asociación codeína (60mgrs) más paracetamol (600 mgrs) en el manejo del dolor inflamatorio en un ensayo clínico que incluía a 393 pacientes¹⁰.

Rofecoxib fue similar a naproxeno sódico en el alivio del dolor tras cirugía ortopédica¹¹ y en el manejo de la dismenorrea¹², en dos ensayos clínicos diferentes.

Su actividad antipirética es comparable a la de diclofenaco o ibuprofeno¹³.

ESTUDIOS DE SEGURIDAD GASTROINTESTINAL DE ROFECOXIB

La endoscopia en sujetos sanos muestra que el rofecoxib (MK-0966), a dosis supratrapéuticas (8 a 10 veces las dosis terapéuticas habituales) produce un daño menor en la mucosa gástrica que el Ibuprofeno o la Aspirina a sus dosis habituales¹⁴.

También en sujetos sanos las pérdidas de sangre fueron menores en los pacientes que tomaron rofecoxib (incluso 2 a 4 veces sus dosis terapéuticas) que en los que tomaron ibuprofeno, y fueron equiparables a las pérdidas de los que tomaron placebo¹⁵. En sujetos sanos, rofecoxib altera tanto como el placebo la permeabilidad intestinal (lo que se considera el primer paso en la cadena de inicio de la enteropatía inducida por AINES)¹⁶.

Estudios endoscópicos a largo plazo en pacientes con artrosis han mostrado que, comparado con ibuprofeno, la seguridad gastrointestinal (menor presencia de erosiones o ulceraciones gastrointestinales) de rofecoxib es notoriamente superior^{17,18,19}.

En 8 ensayos clínicos llevados a cabo entre 1996 y 1998 en pacientes con artrosis, comparado con ibuprofeno, diclofenaco y nabumetona, rofecoxib presentó una menor incidencia de perforaciones, úlceras o sangrado gastrointestinal²⁰. Los abandonos del tratamiento también fueron menores en el grupo de rofecoxib²¹. Los efectos adversos gastrointestinales también fueron menores al compararlo con naproxeno en pacientes afectados de artritis reumatoide²².

SEGURIDAD CARDIOVASCULAR

Un metaanálisis publicado en JAMA en 2001 encontró que los pacientes tratados con naproxeno presentan un número menor de eventos cardiovasculares que los tratados con algún inhibidor de la COX-2²³. Estos resultados no se confirman si lo que se comparan son los eventos cardiovasculares aparecidos en el grupo de los inhibidores de la COX-2 versus el resto de los AINES. La razón es que el naproxeno, a dosis de 500 mgs dos veces al día, tiene un efecto antiagregante similar al de la aspi-

rina, y por tanto presenta un efecto cardioprotector. Esta circunstancia no se da en el resto de los AINES, hasta el punto que los pacientes con un riesgo cardiovascular alto que toman un AINE diferente al naproxeno deben recibir, al mismo tiempo, medicación antiagregante^{24,25}.

FARMACOECONOMÍA Y USO RACIONAL. ESTUDIOS DE COSTO-EFECTIVIDAD

En un estudio basado en un modelo de decisión analítica, sufragado por el Ministerio de Salud de Ontario (Canadá) se llega a la conclusión que en los pacientes artrósicos mayores de 65 años, el rofecoxib representa una buena alternativa frente al resto de los AINES pues aunque su precio es mayor, lo compensa con la disminución de la medicación antiulcerosa y de complicaciones gastrointestinales^{26,27}.

Otro estudio llevado a cabo también en Canadá, con otro modelo de análisis (Modelo de Markov) encuentra que, desde el punto de vista económico, incluyendo en el análisis variables de coste y de calidad de vida, el rofecoxib es una alternativa económicamente atractiva en pacientes de edad (*elderly patients*) de alto riesgo gastrointestinal²⁸.

Otra evaluación económica sobre el uso de rofecoxib u otros AINES en la artrosis de rodilla, llevado a cabo, en este caso en los Estados Unidos, encuentra que la primera alternativa debe ser el paracetamol, la segunda el ibuprofeno y la tercera el rofecoxib²⁹, ello en función de la severidad del dolor y del número de efectos adversos gastrointestinales que se prevea evitar según el riesgo medio del paciente.

CONCLUSIONES

Para concluir utilizaremos en primer lugar las palabras de otros autorizados autores y revistas. El primero, un artículo de revisión aparecido en la prestigiosa revista *Drugs*³⁰ concluye que:

“Rofecoxib es al menos tan efectivo como los AINES tradicionales en el alivio del dolor, tanto agudo como crónico. Rofecoxib proporciona una alternativa a los AINES tradicionales en el alivio del dolor en los pacientes artrósicos. Los datos iniciales con pacientes afectados de dismenorrea y dolor postoperatorio son prometedores, pero se necesitan más ensayos clínicos para confirmar su lugar en estas indicaciones. Rofecoxib ha mostrado también eficacia en grandes ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide y es probable que llegue a ser una aportación de gran valor al actual arsenal terapéutico en esta población. De manera importante, Rofecoxib se asocia con una menor incidencia de efectos adversos gastro-

intestinales que los AINES clásicos, haciendo de esta droga, una opción terapéutica de primera opción en los pacientes en riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales o en pacientes con afecciones crónicas que requieran tratamientos de larga duración.”

En nuestro país¹, en un trabajo que fue el resultado de un grupo de consenso en el que se encontraban representadas la sociedad española de Reumatología, la Sociedad Española de Medicina de Familia y el Ministerio de Sanidad, a través de la Agencia Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y del Centro de Información de Medicamentos, se llegó a las siguientes conclusiones:

“– El rofecoxib es un nuevo AINE, inhibidor selectivo de la COX-2, indicado para el alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis.

– En ensayos clínicos ha mostrado una eficacia comparable a dosis antiinflamatorias equipotentes de otros AINES, como ibuprofeno o diclofenaco.

– Ha mostrado una incidencia significativamente menor que otros AINES de efectos adversos gastrointestinales graves (perforaciones, úlceras sintomáticas, hemorragias), mientras que la diferencia apenas fue relevante para dispepsia.

– Su uso debe limitarse a pacientes con factores de riesgo de desarrollar toxicidad gastrointestinal por AINES.

– El rofecoxib en monoterapia supone una alternativa a la asociación de AINE+gastroprotector en pacientes de riesgo.”

Por nuestra parte concluimos que:

Rofecoxib estaría indicado en los pacientes afectados de artrosis, a) con historia de úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal, b) o con terapia concomitante con anticoagulantes, antiagregantes o corticoides y c) en mayores de 65 años, es especial si concurren otros factores de riesgo.

AGRADECIMIENTOS

A D. José María Recalde Manrique, especialista en Documentación e información de medicamentos del CADIME, quien con tanta amabilidad como profesionalidad nos proporcionó los resultados de su búsqueda sobre los estudios de costo-efectividad con rofecoxib.

Al grupo MSD por las facilidades dadas al proporcionarnos cuanto información se le solicitó.

NOTA: Las personas o entidades citadas en esta sección de “agradecimientos” no tienen por qué compartir las conclusiones de nuestro trabajo. Estas son sólo responsabilidad de los autores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvaro-Gracia Álvaro JM, González Enríquez J, Ramírez Arrizabala R, Sanmartí Sala R, Villasante C, Ferré de la Peña P. Uso Racional de rofecoxib. *Aten Primaria* 1999; 26: 633-655.

2. Brooks P, Emery P, Evans JF, Fenner H, Hawkey CJ, Patrono C, et al. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatology* 1999; 38: 779-788.
3. Cannon GW, Caldwell JR, Holt P, McLean B, Seidemberg B, Bolognese J, et al. Rofecoxib a specific inhibitor of Cyclooxygenase2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 978-987.
4. Saag K, van der Heijde D, Fisher Ch, Samara A, DeTora L, Bolognese J, et al. Rofecoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, shows sustained efficacy, comparable with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arch Fam Med* 2000; 9: 1124-1134.
5. Day R, Morrison B, Luza A, Castaneda O, Strugberg A, Nahir M, et al. A randomized trial of efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1781- 1787.
6. Geba G, Weaver AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ. Efficacy of Rofecoxib, Celecoxib, and Acetaminophen in Osteoarthritis of the knee. *JAMA* 2002; 287: 64-71.
7. Morrison, BW, Christensen S, Yuan W, Brown J, Amlani S, Seidemberg B. Analgesic efficacy of the cyclooxygenase-2-specific inhibitor rofecoxib in post-dental surgery pain: a randomized, controlled trial. *Clin Ther* 1999; 21: 943-953.
8. Malmstrom K, Daniels S, Kotey P, Seidemberg BC, Desjardins PJ. Comparison of rofecoxib and celecoxib, two cyclooxygenase-2 inhibitors in postoperative dental pain: a randomized, placebo and active-comparator controlled clinical trial. *Clin Ther* 1999; 21:1653-1663.
9. Morrison, BW, Fricke J, Brown J, Yuang W, Kotey P, Mehlich D. The optimal analgesic dose of rofecoxib. Overview of six randomized trials. *Journal of the American Dental Association* 2000; 131: 1729-37.
10. Chang DJ, Fricke J, Bird SR, Bohidar NR, Dobbins TW, Geba GP. Rofecoxib versus Codeine/ Acetaminophen in Postoperative Dental Pain: A double Blind, Randomized, Placebo-and Active Comparator-Controlled Clinical Trial. *Clin Ther* 2001; 23: 1446-1455.
11. Reicin, A, Brown J, Jove M, Andrade JR, Bourne M, Krupa D, et al. Efficacy of single-dose and multiple dose rofecoxib in the treatment of post-orthopedic surgery pain. *Am J Orthopedics* 2001; 1: 40-48.
12. Morrison BW, Daniels SE, Kotey P, Kantu M, Seidemberg B. Rofecoxib, a specific cyclooxygenase- 2 inhibitor, in primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 504-8.
13. Swartz JI, Chan CHC, Mukhopadhyay S, McBride KJ, Jones TM, Adcock S, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition by rofecoxib reverses naturally occurring fever in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65:653-60.
14. Lanza, FL, Rack MR, Simon TJ, Quan H, Bolognese JA, Hoover ME, et al. Specific inhibition of cyclooxygenase-2, with MK-0966 is associated with less gastroduodenal damage than either aspirin or ibuprofen. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 761-767.
15. Hunt, RH, Bowen B, Mortensen E, Simon TH, James C, Cagliola A, et al. A randomized trial measuring fecal blood loss after treatment with rofecoxib, ibuprofen or placebo in healthy subjects. *Am J Med* 2000; 109: 201-206.
16. Sighorsson G, Crane R, Simon T, Hoover M, Bolognese J, Bjarnason I. COX-2 inhibition with rofecoxib does not increase intestinal permeability in healthy subjects: a double blind crossover study comparing rofecoxib with placebo and indomethacin. *Gut* 2000; 47: 527-532.
17. Laine L, Harper, S, Simon T, Bath R, Johanson J, Schwartz H, et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Gastroenterology* 1999; 117: 776- 783.
18. Hawkey CH, Laine L, Simon T, Beaulieu A, Maldonado-Cocco J, Acevedo E, et al. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. A Randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism* 2000; 43: 370-377.
19. Hawkey CJ, Laine L, Harper SE, Quan HUI, Bolognese JA, Mortensen E. Influence of risk factors on endoscopic and clinical ulcers in patients taking rofecoxib or ibuprofen in two randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:1593-1601.
20. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, Harper SE, Zhao PL, Quan H, et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999; 282: 1929-1933.
21. Watson DJ, Harper SE, Zhao PL, Quan H, Bolognese J, Simon TJ. Gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor rofecoxib compared with nonselective COX -1 and COX- 2 inhibitors in osteoarthritis *Arch Intern Med* 2000; 160: 2998-3003.
22. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-8.
23. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954-959.
24. Konstam MA, Weir MR, Reicin A, Shapiro D, Sperling R, Barr E, et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of Rofecoxib. *Circulation* 2001; 104:r15-r23.
25. Reicin AS, Shapiro D, Sperling RS, Barr E, Yu Q. Comparison of cardiovascular thrombotic events in patients with osteoarthritis treated with rofecoxib versus nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs (Ibuprofen, Diclofenac and Nabumetone). *Am J Cardiol* 2002; 89: 204-209.
26. Marshall JK, Pellissier JM, Attard CL, Kong SX, Marentette MA. Incremental cost-effectiveness analysis comparing Rofecoxib with Nonselective NSAID in Osteoarthritis. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 1039-1049.
27. Pellissier JM, Straus WL, Watson DJ, Kong SX, Harper SE. Economic evaluation of rofecoxib versus nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of osteoarthritis. *Clin Ther* 2001; 23: 1061-79.
28. Maetzel A, Krahn M, Naglie G. The cost-effectiveness of celecoxib and rofecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44 Supplement:S310.
29. Kamath C, Maradit-Kremers H, Vannes DJ, O'Fallon WM, Gabriel SE. Cost-effectiveness of alternative drug therapies in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44 Supplement: S158.
30. Matheson AJ, Figgitt DP. Rofecoxib. A review of its use in the management of osteoarthritis, acute pain and rheumatoid arthritis. *Drugs* 2001; 61: 833-865.