BOLETIN N°7

**ROFECOXIB**: **FARMACOVIGILANCIA, EFECTOS ADVERSOS Y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS GENERALES**

*(Julio 2001)*

Viviana Correa Salde, Adriana Pastore, Elena Vega y Nancy Solá

Centro de Información de Medicamentos

Departamento de Farmacia - Facultad de Ciencias Químicas

Universidad Nacional de Córdoba

INTRODUCCIÓN

Rofecoxib es un antiinflamatorio no esteroideo, inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), indicado para aliviar los signos y síntomas de osteoartritis y para el tratamiento de la dismenorrea o el dolor agudo. Debido a la especificidad de rofecoxib para la COX-2, tiene menor potencial para causar gastropatía y riesgo de sangrado gastrointestinal; sin embargo se han informado casos de sangrado y obstrucción gastrointestinal en pacientes que recibieron rofecoxib en ensayos clínicos.1

La FDA actualmente exige realizar las advertencias en el prospecto del rofecoxib con respecto al riesgo de ulceración, sangrado y perforación gastrointestinal. Esta advertencia también nota la falta de estudios prospectivos a largo plazo, que se exigen para determinar la incidencia de efectos adversos clínicamente significativos y serios comparados con los Antiinflamatorios no Esteroideos (AINEs) tradicionales. Rofecoxib fue aceptado por la FDA el 21 de mayo de 1999.1

En el Programa de Monitoreo de Reacciones Adversas de Canadá (Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Programme –CADRMP) se recibieron algunas notificaciones espontaneas que describían reacciones adversas asociadas con el uso de rofecoxib en dosis utilizadas dentro del rango recomendado. Entre ellas se encuentran efectos adversos gastrointestinales, reacciones adversas cardiovasculares, desórdenes urinarios y metabólicos y casos fatales.2

La Agencia de Productos Médicos de Suecia (MPA por sus siglas en inglés) recomendó que se apliquen las mismas precauciones y contraindicaciones que para otros AINEs particularmente en pacientes con úlcera péptica activa, sangrado gastrointestinal, insuficiencia cardíaca severa y una historia clínica de insuficiencia cardíaca, hipertensión o edema.3

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) no ha tomado ninguna medida al respecto.4

FARMACOVIGILANCIA

Canadá. Rofecoxib: un año de revisión.

Rofecoxib es el segundo inhibidor selectivo de la COX-2 disponible en Canadá, y fue aprobado para la venta en octubre de 1999 para el tratamiento de los síntomas y signos agudos y crónicos de la osteoartritis, alivio del dolor en adultos y tratamiento de la dismenorrea primaria.2

Desde el 25 de octubre de 1999, al 23 de noviembre de 2000, se recibieron en el CADRMP 151 notificaciones espontáneas que describían 417 reacciones adversas asociadas con el uso de rofecoxib. De los 151 informes, 91 fueron clasificados como serios (56 mujeres, 29 varones, 6 de sexo desconocido); las edades variaron de 32 a 94 años, con un 48% de los pacientes de 65 años o mayores. Se informaron cinco muertes asociadas al uso del rofecoxib, donde el fármaco pudo ser causa contribuyente. Las causas de muerte incluidas fueron: desconocidas (2); insuficiencia cardiaca, causa de la muerte desconocida (1); úlcera duodenal hemorrágica (1); e infarto agudo de miocardio y úlcera duodenal perforada (1). Las edades de los 5 pacientes estuvieron comprendidas entre los 70 a 91 años.2

De los 151 informes recibidos, 62 (41,1%) implicaron efectos adversos gastrointestinales presumiblemente por rofecoxib, con 109 reacciones adversas conocidas. Aunque los inhibidores selectivos COX-2 se asocian a una reducción de efectos adversos gastrointestinales, los médicos deben recordar que estos medicamentos todavía tienen un riesgo asociado de toxicidad gastrointestinal.2

El CADRMP recibió 25 informes (16,6%) que implicaban reacciones cardiovasculares sospechadas al rofecoxib. De éstos, 7 casos fueron de paro cardíaco. En cada uno de los casos señalados los pacientes tenían factores de riesgo conocidos. Seis pacientes requirieron internación en hospital; la información sobre el séptimo paciente no se pudo obtener. En 5 casos, los síntomas aparecieron en el plazo de 3 semanas después del comienzo del tratamiento. Todas las dosis utilizadas estaban dentro del rango recomendado.2

Se recibieron 31 informes (20,5%) que relataban desórdenes urinarios y metabólicos asociados al uso del rofecoxib. Cinco implicaron insuficiencia renal aguda. En pacientes con disfunción renal, las prostaglandinas renales sirven como moduladores fisiológicos para mantener la perfusión renal, disminuyendo la resistencia vascular y dilatando el lecho vascular. Además están implicadas en la homeostasis del sodio, potasio y agua. Al inhibir la síntesis renal de prostaglandinas, los AINEs pueden por lo tanto, tener un efecto deletéreo en la función renal.2

Para reducir al mínimo el riesgo de padecer un efecto adverso cardiovascular o renal, la monografía del producto advierte al médico que tenga precaución cuando prescribe un inhibidor selectivo de la COX-2 a pacientes con retención de líquidos, hipertensión, paro cardíaco, disfunción ventricular izquierda, deterioro de la función renal, insuficiencia hepática, depleción de volumen (deshidratación, diuresis, hemorragia), aquellos pacientes que tomen diuréticos o Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) y ancianos. También, debe advertirse a los pacientes que estén alertas de los síntomas de Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC) y disfunción renal tales como hinchazón de los miembros inferiores o sensación de falta de aire.2

En el momento de la comercialización, el perfil de seguridad de ningún fármaco está completo, pero con el correr del tiempo y el uso por la población general éste se conoce mejor. Se solicita a los profesionales de la salud que informen a las autoridades sanitarias de cualquier sospecha de reacciones adversas asociadas a rofecoxib.2

Rofecoxib: Toxicidad renal grave documentada.

En la edición del Lancet del 16 de junio se presenta en una carta de investigación, el primer caso de toxicidad renal grave documentado asociado al uso del rofecoxib.5

El caso fue confirmado mediante biopsia. Los autores señalan que si bien existían datos previos sobre algunos casos dudosos informados al laboratorio productor, los posibles efectos nefrotóxicos de los inhibidores de la COX-2 no habían sido claramente descriptos hasta el momento.5

El caso presentado refiere una insuficiencia renal reversible debido a nefritis tubulointersticial aguda que experimentó una mujer hipertensa, con asma y osteoartritis que tomaba rofecoxib. El efecto secundario revirtió tras suspender la medicación. 5

También señalan que en este caso la disminución de la síntesis renal de prostaglandinas pudo no haber sido el principal mecanismo, ya que este tipo de nefritis es por naturaleza idiosincrásica y de mecanismo inmunológico, probablemente hipersensibilidad mediada por células. La paciente solo tomaba otro fármaco, enalapril, del que no existen evidencias de toxicidad renal y para el cual la reexposición fue negativa, aunque su uso conjunto con rofecoxib pudo contribuir a agravar el proceso.                                                                                                                             Concluyen que esta complicación estaba directamente asociada a la ingesta del fármaco.5

Se concluye que para el uso de los inhibidores de la COX-2 se requiere adoptar las mismas precauciones renales que con los antiinflamatorios clásicos, ya que pueden deteriorar de forma transitoria la función renal en pacientes con insuficiencia en este órgano o con problemas cardiacos y hepáticos. La frecuencia de este efecto adverso es desconocida y deberá establecerse a través de nuevos estudios y de una farmacovigilancia intensiva.5

Rofecoxib y Celecoxib: Perfil de riesgo similar a otros AINEs.

La MPA de Suecia advirtió que el rofecoxib y el celecoxib parecen tener un perfil de riesgo similar a otros AINEs en pacientes con factores de riesgo (como edad avanzada) para efectos adversos como retención de líquidos, hipertensión, ICC y disfunción renal. Así la agencia recomendó que se apliquen las mismas precauciones y contraindicaciones que para otros AINEs particularmente en pacientes con úlcera péptica activa, sangrado gastrointestinal, insuficiencia cardíaca severa y una historia clínica de insuficiencia cardíaca, hipertensión o edema. Hasta septiembre de 2000 no se habían notificado casos de reacciones tromboembólicas en Suecia, pero sin embargo sí en otros países , principalmente en pacientes con factores de riesgo cardiovascular. Otro tipo de reacciones adversas se han registrado en Suecia con estos fármacos, incluyendo 6 casos fatales.3

En Argentina la A.N.M.A.T. y El Departamento de Farmacovigilancia de esta Administración, no han realizado, hasta el momento, ninguna advertencia, ni modificaciones en el prospecto.4

**REACCIONES ADVERSAS**

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabla Nº1: Reacciones Adversas de Rofecoxib 1 , 6** | |
| *• anemia*  *• anorexia*  *• astenia/fatiga*  *• aumento de peso*  *• depresión*  *• disminución de la agudeza mental*  *• distensión abdominal*  *• dolor abdominal*  *• dolor de cabeza*  *• dolor torácico*  *• calambres musculares*  *• colecistitis*  *• constipación*  *• dermatitis atópica*  *• diarrea*  *• disnea*  *• dispepsia*  *• edema y retención de líquidos*  *• elevación de enzimas hepáticas*  *• esofagitis*  *• estomatitis*  *• fiebre*  *• flatulencia*  *• gastritis*  *• hemorroides* | *• hepatotoxicidad*  *• hipertensión*  *• ictericia*  *• insomnio*  *• insuficiencia cardíaca*  *• insuficiencia hepática*  *• mareo*  *• melena*  *• náusea*  *• nefrotoxicidad*  *• obstrucción GI*  *• pancreatitis*  *• perforación GI*  *• reacción anafiláctica*  *• reflujo esofágico/ácido*  *• sangrado GI*  *• sarpullido (rash maculopapular)*  *• somnolencia*  *• tinitus*  *• úlceras bucales*  *• úlcera esofágica*  *• úlcera péptica*  *• urticaria*  *• vértigo*  *• vómito* |

Se han informado tres casos de sangrado gastro-intestinal (GI) serio y un caso de obstrucción GI en pacientes con osteoartritis que recibieron rofecoxib en ensayos clínicos de pre-comercialización.

Los ensayos clínicos de pre-comercialización demostraron que la incidencia de úlcera GI observada por endoscopía es menor que la observada para AINEs no-selectivos, como ibuprofeno. Dos ensayos endoscópicos idénticos (placebo-control), compararon al rofecoxib con el ibuprofeno por más de seis meses y con más de 1400 pacientes con osteoartritis (con edad mayor a 50 años) sin presentar úlcera por endoscopía. El estudio permitió la inclusión de pacientes con alto riesgo de complicaciones GI tales como pacientes de más de 65 años y pacientes con historia clínica previa de perforación GI superior, ulceración y sangrado; sin embargo, los pacientes que consumen aspirina fueron excluidos. Ambos ensayos informaron estadísticamente una incidencia menor de úlceras gastro-duodenales, observadas por endoscopía, para rofecoxib comparada con ibuprofeno. La incidencia de ulceración por endoscopía fue de 4,1-5,3% para el rofecoxib con 25 mg/día, 7,3-8,8% para rofecoxib con 50 mg/día, 27,7-29,2% para ibuprofeno con 2400 mg/día y 5,1-9,9% para el placebo. La correlación entre resultados obtenidos por endoscopía y efectos adversos GI no se han establecido totalmente. Se requerirá de estudios prospectivos a largo plazo para determinar la incidencia clínicamente significativa de los efectos adversos a nivel GI superior utilizando rofecoxib. 1

Durante los ensayos de pre-comercialización las reacciones adversas gastrointestinales más comunes (>2%) de rofecoxib con dosis de 12,5-25 mg/día fueron complicaciones de leves a moderadas que incluyeron diarrea (6,5%), náusea/vómito (5,2%), dispepsia (3,5%), y dolor abdominal (3,4%). Los efectos GI menos comunes (incidencia >0,1-1,9%) que ocurrieron con el rofecoxib sin reparar en una causalidad incluyen: anorexia, colecistitis, estreñimiento, esofagitis, flatulencia, gastritis, gastroenteritis, enfermedad de reflujo gastroesofágica (GERD), hemorroides, melena, pancreatitis, úlcera péptica, estomatitis, y vómito. Los AINEs en general pueden causar ulceración esofágica. La dosis diaria de 50 mg de rofecoxib evaluada durante los ensayos de osteoartritis de pre-comercialización era asociada con una alta incidencia de efectos adversos GI (dolor abdominal, dolor epigástrico, acidez gástrica, náusea, y vómito). Se ha demostrado que las úlceras GI superiores, el sangrado y la perforación GI causados por AINEs, pueden ocurrir en el 1%, aproximadamente, de los pacientes tratados durante 3-6 meses, y cerca del 2-4% de los pacientes tratados durante un año. Ni siquiera la terapia de AINEs a corto plazo se encuentra sin este riesgo. No está claro, cómo el porcentaje asociado con el sangrado GI de AINEs tradicionales se aplica al rofecoxib. En 3357 pacientes que recibieron rofecoxib, durante ensayos clínicos controlados de pre-comercialización de 6 semanas a 1 año de duración (la mayoría >=6 meses de estudio) con una dosis diaria de 12,5-50 mg; dos pacientes presentaron significativo sangrado GI superior a los 3 meses, un paciente desarrolló obstrucción GI dentro de los 6 meses, y un paciente presentó sangrado GI superior, a los 12 meses de iniciar las dosis. Aproximadamente al 23% de estos 3357 pacientes participaron en estudios donde se les exigió que no presentaran úlceras observadas por medio de endoscopía. Por lo tanto no está claro si la población del estudio es representativa de la población general. Los pacientes que reciben rofecoxib y los profesionales de la salud, deben monitorear los signos y síntomas de perforación, ulceración y sangrando GI, incluso en ausencia de los síntomas de afección del tracto GI anteriormente descriptos. La experiencia con la terapia crónica de AINEs en personas ancianas y pacientes debilitados hace pensar en el mayor potencial para desarrollar efectos adversos GI serios.1

De los pacientes que recibieron rofecoxib en ensayos clínicos de osteoartritis, 1455 eran de 65 años de edad o mayores y 460 eran de 75 años o mayores. No se observó ninguna diferencia sustancial en la seguridad y efectividad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. La mayor sensibilidad de algunos pacientes mayores no se puede tomar como regla general. El ajuste de la dosificación en ancianos no es necesario, sin embargo la terapia con rofecoxib debe comenzarse con la dosis recomendada más baja. En un estudio clínico controlado de 6 semanas, rofecoxib fue administrado en dosis de 12,5 a 25mg diarios a 174 pacientes con osteoartritis, de 80 años de edad o mayores. El perfil de seguridad en esta población mayor, fue similar a la de los pacientes más jóvenes. Debido al mayor potencial de efectos adversos GI serios en pacientes ancianos que reciben AINEs, éstos deberían ser supervisados estrictamente, especialmente los pacientes mayores que reciben terapia crónica o altas dosis de rofecoxib.1

En un 15% de los pacientes que consumen AINEs pueden encontrarse enzimas hepáticas ligeramente elevadas (valores límites). Aproximadamente, en el 1% de los pacientes incluidos en ensayos clínicos de AINEs, se han observado elevaciones notables de las enzimas ALT o AST (aproximadamente tres o más veces por encima del límite superior normal). Estas anormalidades de laboratorio pueden progresar, pueden permanecer inalteradas, o pueden tener cambios transitorios con la continuidad de la terapia. Se han reportado casos raros de reacciones hepáticas severas, incluyendo ictericia, hepatitis fulminante fatal, necrosis de hígado e insuficiencia hepática (algunos con resultados fatales) asociadas con el uso de AINEs. En los ensayos clínicos controlados con rofecoxib, la incidencia de elevaciones a valores límites de las pruebas hepáticas, a dosis de 12,5 y 25 mg diarios, fue comparable a la incidencia observada con el ibuprofeno y más baja que la observada para diclofenac. En los ensayos (placebo-control), aproximadamente el 0,5% de los pacientes que tomaron rofecoxib (12,5 o 25 mg una vez al día) y el 0,1% de los pacientes que recibieron placebo tuvieron elevaciones notables de ALT o AST. En pacientes con síntomas y signos que sugieren disfunción hepática, o en quienes se ha obtenido una prueba hepática anormal, debe controlarse cuidadosamente para evidenciar el desarrollo de una reacción hepática más severa durante la terapia con rofecoxib. El uso de rofecoxib no está recomendado en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa. Si los síntomas y signos clínicos son consecuentes con el desarrollo de enfermedad hepática, o si hay manifestaciones sistémicas (tales como eosinofilia, rash, etc.) debe discontinuarse el uso de rofecoxib.1

En algunas ocasiones, se observa anemia en los pacientes a los que se les administra rofecoxib. Los pacientes que reciben tratamientos con rofecoxib por largo tiempo deben controlar el valor de hemoglobina y hematocrito, para detectar cualquier signo o síntoma de anemia o pérdida de sangre. Rofecoxib generalmente no afecta el número de plaquetas, el tiempo de protrombina (PT), o el tiempo parcial de tromboplastina (PTT) y no inhibe la agregación plaquetaria a la dosis indicada.1

No se han informado reacciones anafilácticas con rofecoxib durante los ensayos de pre-comercialización. Sin embargo, los pacientes con hipersensibilidad a salicilatos son de alto riesgo para desarrollar reacciones alérgicas a AINEs en general. Raramente se reportó urticaria (>0,1-1,9 %) en los pacientes que reciben rofecoxib. A los pacientes que desarrollan urticaria, broncoespasmo u otros signos o síntomas de una reacción anafiláctica se les debe aconsejar la búsqueda inmediata de medidas de emergencia.1

Los efectos comunes de rofecoxib (2,0% o mayor), con una incidencia mayor que el placebo (sin tener en cuenta la causalidad), incluyen: vértigo (3,0% contra el placebo 2,2%), sinusitis (2,7% vs. 2,0%), dolor de espalda (2,5% vs. 1.9%), fatiga (astenia) (2,2% contra el placebo 1,0%), y bronquitis (2,0% vs. 0,8%).1

Efectos adversos que ocurrieron infrecuentemente (0,1-1,9%) pero que son consistentes con la farmacología de AINEs, incluyen: dolor de cabeza, rash maculopapular, dermatitis, y cambios en el apetito (anorexia).1

Edema de las extremidades inferiores (3,7%) e hipertensión (3,5%) fueron relativamente frecuentes en pacientes que recibieron 12,5-25 mg diarios de rofecoxib en ensayos de pre-comercialización. La incidencia de efectos adversos renales (hipertensión y edema periférico) se incrementan con la dosificación diaria crónica por encima de 12,5-25 mg (el rango de dosificación indicado para la osteoartritis). La dosis diaria de 50 mg de rofecoxib evaluada durante los ensayos de pre-comercialización en osteoartritis, fue asociada con una mayor incidencia de edema de las extremidades inferiores (6,3%) e hipertensión (8,2%). En pacientes que tomaron el rofecoxib también se han descrito: retención de líquidos (>0,1 a 1,9%), aumento de peso (>0,1 a 1,9%) e insuficiencia cardíaca congestiva (<0,1%).1

Las reacciones adversas serias raras (<0,1%) (sin una relación causal) y no relacionada a la farmacología conocida de rofecoxib incluyen: el accidente cerebrovascular (apoplejía), trombosis venosa profunda, infarto de miocardio, embolia pulmonar, ataque isquémico transitorio, angina inestable, colitis, neoplasma maligno colónico, linfoma, neoplasma maligno de pecho, neoplasma maligno de próstata, y urolitiasis.1

Se trataron aproximadamente mil pacientes con rofecoxib en estudios de analgesia. En los estudios de dolor post-quirúrgico dental, todos los pacientes recibieron una dosis única. En los estudios de dismenorrea primaria las pacientes pueden haber tomado más de 3 dosis diarias de rofecoxib, y en los estudios de dolor post-quirúrgico ortopédico se prescribieron dosis diarias de rofecoxib durante cinco días. El perfil de efectos adversos en los estudios de analgesia fue generalmente similar al informado en los estudios de la osteoartritis. Una experiencia adversa adicional (>=2%) con el rofecoxib en los estudios de dolor post-quirúrgico dental incluyó: alveolitis posterior a la extracción dental. En 110 pacientes tratados con rofecoxib (edad media aproximada de 65 años) en el estudio del dolor post-quirúrgico ortopédico, las experiencias adversas reportadas más comúnmente (sin tener en cuenta la causalidad) fueron: estreñimiento, fiebre, y náusea.1

En los estudios clínicos realizados en pacientes tratados con 12,5 mg o 25 mg de rofecoxib durante un período de hasta 6 meses se comunicaron las siguientes reacciones adversas relacionadas con el fármaco, con una incidencia mayor que placebo.

- Sistémicos/localización no especificada: Ocasionalmente (1-9%): edema/retención de líquidos, dolor abdominal, mareo. Rara vez (<1%) astenia/fatiga, distensión abdominal, dolor torácico.

- Cardiovasculares: (1-9%) hipertensión.

- Gastrointestinales: (1-9%) pirosis, molestias epigástricas, diarrea, náuseas, dispepsia. Rara vez (<1%) estreñimiento, úlceras bucales, vómitos, síntomas de gas digestivo, reflujo ácido.

- Sistema nervioso: (1-9%) cefalea. (<1%) insomnio, somnolencia, vértigo, depresión, disminución de la agudeza mental.

- Piel y anejos cutáneos: (1-9%) prurito. (<1%) erupción, dermatitis atópica. Además, se han comunicado raramente reacciones de hipersensibilidad leves durante estudios clínicos.

- Oftálmicos/ORL: (<1%) tinnitus.

- Metabolismo y nutrición: (<1%) ganancia de peso.

- Musculoesquelético: (<1%) calambres musculares.

- Aparato respiratorio: disnea.

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas graves asociadas con el uso de AINEs y no pueden ser excluidas para rofecoxib: nefrotoxicidad incluyendo nefritis intersticial, síndrome nefrótico y fallo renal; hepatotoxicidad incluyendo fallo hepático y hepatitis; toxicidad gastrointestinal incluyendo perforación, ulceración y hemorragia; toxicidad relacionada con la sobrecarga de líquidos incluyendo insuficiencia cardíaca e insuficiencia ventricular izquierda; reacciones adversas cutáneo-mucosas y reacciones cutáneas graves. Al igual que con los AINEs, también pueden producirse reacciones alérgicas más graves que incluyen reacciones anafilácticas/anafilactoides, sin exposición previa a rofecoxib.6

CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS

   **DENOMINACIÓN QUÍMICA** 4-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-fenil-2(5H)-furanona6

   **COMPOSICIÓN CUANTITATIVA** H 4.45% C 64.95% O 20.35% S 10.20% 6

   **FÓRMULA EMPÍRICA** C17H14O4S 6

   **PESO MOLECULAR** 314,36 6

   **ACTIVIDADES FARMACOLÓGICAS**

[Inhibidor de la síntesis de prostaglandinas (ciclooxigenasa 2)](file:///A:\farma\scripts\bot.dll?accion=40&actual=16&cact0=20&clasecod2=2-4900&por=nombre&valor=rofecoxib&clase=1&clase=2&clase=3&clase=4&clas=2&codigo=4900&anterior=14&anterior=1&anterior=0)

A[ntiinflamatorio](file:///A:\farma\scripts\bot.dll?accion=40&actual=16&cact0=206&clasecod2=2-4900&por=nombre&valor=rofecoxib&clase=1&clase=2&clase=3&clase=4&clas=2&codigo=4900&anterior=14&anterior=1&anterior=0) A[nalgésico](file:///A:\farma\scripts\bot.dll?accion=40&actual=16&cact0=217&clasecod2=2-4900&por=nombre&valor=rofecoxib&clase=1&clase=2&clase=3&clase=4&clas=2&codigo=4900&anterior=14&anterior=1&anterior=0) A[ntipirético](file:///A:\farma\scripts\bot.dll?accion=40&actual=16&cact0=221&clasecod2=2-4900&por=nombre&valor=rofecoxib&clase=1&clase=2&clase=3&clase=4&clas=2&codigo=4900&anterior=14&anterior=1&anterior=0)6

   **DESCRIPCIÓN:**

Rofecoxib es un AINE, inhibidor selectivo de la COX-2, indicado para relevar los signos y síntomas de osteoartritis y para el tratamiento de la dismenorrea o el dolor agudo. Comparado al celecoxib, otro inhibidor selectivo de la COX-2, al rofecoxib le falta una cadena sulfonamida y no es principalmente dependiente de las enzimas CP450 para el metabolismo. Rofecoxib demuestra la eficacia comparable a otros AINEs no selectivos (por ejemplo el ibuprofeno y diclofenac) en los pacientes con osteoartritis ó dolor agudo. Rofecoxib exhibe acción antiinflamatoria, analgésica, y antipirética pero no inhibe la agregación plaquetaria. Debido a la especificidad de rofecoxib para la COX-2, tiene menor potencial para causar gastropatía y riesgo de sangrado gastrointestinal; sin embargo en ensayos clínicos se han informado casos de sangrado y obstrucción gastrointestinal en pacientes que recibieron rofecoxib. Aunque se ha supuesto que el antagonismo de la ciclooxigenasa COX-1 puede contribuir a los efectos adversos renales de AINEs, los ensayos clínicos han mostrado los efectos renales adversos similares con el rofecoxib y AINEs no selectivos. 6

   ACCIÓN Y MECANISMO

Analgésico, antiinflamatorio y antipirético, inhibidor selectivo de la COX-2. La ciclooxigenasa es responsable de la síntesis de prostaglandinas. Se han identificado dos isoformas, la COX-1 y la COX-2. La COX-1 se expresa constitutivamente en ciertos tejidos incluyendo estómago, intestinos, riñones, y en las plaquetas; por el contrario, la COX-2 se expresa constitutivamente en un número limitado de tejidos, incluyendo el cerebro, el riñón, y aparato reproductor. 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 prostanoides del dolor, la inflamación y la fiebre. La evidencia sugiere que la COX-2 interviene en la ovulación, la implantación y el cierre del conducto arterioso, y en las funciones del sistema nervioso central (inducción de la fiebre, percepción del dolor, función cognoscitiva). La COX-2 puede intervenir en la cicatrización de la úlcera en animales de experimentación y, aunque se ha identificado en los tejidos que rodean las úlceras gástricas en el hombre, no se ha establecido su relevancia en la cicatrización de las úlceras en seres humanos.

Rofecoxib produjo una inhibición de la COX-2 dosis-dependiente con dosis diarias de 12,5mg y 25mg inhibiendo la COX-2 en ~70% y del 95% a dosis diarias de 375 mg y una dosis única de 1.000 mg. No hubo inhibición de la COX-1 relacionada con la dosis en comparación con placebo. Rofecoxib no inhibió la síntesis gástrica de prostaglandinas y no tuvo efecto sobre la función plaquetaria.6

   **FARMACOCINETICA**

Vía oral: La biodisponibilidad oral es del 93%. La concentración plasmática máxima (Cmax = 0,305 µg/ml) se observó aproximadamente entre las 2 a 4 horas (Tmáx) de 25 mg/día. Los alimentos no afectan a la farmacocinética de rofecoxib. Su grado de unión a proteínas plasmáticas es 85%. El volumen de distribución (Vdss) es de unos 100 litros (aproximadamente 1,55 l/kg). Rofecoxib atraviesa la placenta en ratas y conejos, y la barrera hematoencefálica en ratas. Rofecoxib es intensamente metabolizado en el hígado, de forma que el 1% de una dosis se elimina con la orina y el 14% en heces en forma inalterada. La principal vía metabólica es la reducción hepática, para producir cis- y trans-dihidro rofecoxib (como hidroxiácidos). Los metabolitos carecen de efectos inhibidores de la COX-2. Los metabolitos se eliminan primariamente por vía renal. El 72 % del total de la dosis es recuperado en la orina como metabolitos. La vida media efectiva es de 17 horas. Se calcula que el aclaramiento plasmático aparente es de unos 120 ml/min para una dosis de 25 mg.

La farmacocinética en los ancianos (65 años de edad o más) es similar a la de personas jóvenes. La exposición sistémica es 30 % mayor en los ancianos que en los jóvenes.

- Insuficiencia hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación 7-9 en la clasificación de Child-Pugh) tuvieron un ABC medio aproximadamente un 69 % mayor que los sujetos sanos que recibieron la misma dosis. No hay datos clínicos ni farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación > 9 en la clasificación de Child-Pugh).

- Insuficiencia renal: la farmacocinética en pacientes con insuficiencia 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.6

   **INDICACIONES**

- Artrosis: Alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis.6

   **POSOLOGÍA**

Adultos, oral: inicialmente 12,5 mg/24 h. Algunos pacientes pueden obtener beneficio adicional aumentando la dosis a 25 mg/24 h. Dosis máxima aconsejada, 25 mg/24 h. Dosis superiores a 25 mg/día, aumentan el riesgo de síntomas gastrointestinales, edema o hipertensión.

- Ancianos: se aconseja vigilancia clínica al aumentar la dosis diaria de 12,5 mg a 25 mg.

- Insuficiencia renal: no es necesario realizar ajuste de dosis en los pacientes con aclaramiento de creatinina de 30-80 ml/min.

- Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación 5-6 en la clasificación de Child-Pugh), no debe superarse la dosis más baja recomendada de 12,5 mg una vez al día.

- Uso en pediatría: su uso no está indicado en niños.

- Normas para la correcta administración: puede tomarse independientemente de las comidas, con o sin alimento.6

|  |  |
| --- | --- |
| ***Tabla Nº2:*** ***Contraindicaciones y Precauciones de Rofecoxib*** 1 | |
| *• alcoholismo*  *• ancianos*  *• anemia*  *• asma*  *• deshidratación*  *• deterioro renal*  *• edema periférico*  *• embarazo*  *• enfermedad GI*  *• fumador tabaco*  *• hipersensibilidad a salicilatos*  *• hipertensión* | *• insuficiencia cardíaca*  *• insuficiencia hepática*  *• insuficiencia renal*  *• lactancia*  *• niños*  *• perforación GI*  *• perfusión renal*  *• pólipos nasales*  *• sangrado GI*  *• terapia anticoagulante*  *• terapia con corticoides*  *• úlcera péptica*  *• urticaria* |

   CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

- Hipersensibilidad al fármaco.

- Ulcera péptica activa o con hemorragia GI.

- Insuficiencia hepática moderada o severa (puntuación 7 en la clasificación de Child-Pugh).

- Insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina estimado < 30 ml/min.

- Pacientes que hayan desarrollado signos de asma, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico o urticaria después de la administración de aspirina u otros fármacos AINEs.

- Enfermedad intestinal inflamatoria.

- Insuficiencia cardíaca congestiva severa.

Precauciones: Debe mantenerse una supervisión médica adecuada en las siguientes circunstancias:

- Perfusión renal: Las prostaglandinas renales pueden desempeñar una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. En condiciones de perfusión renal comprometida, la administración de rofecoxib puede producir una reducción de la formación de prostaglandinas y, secundariamente, una reducción del flujo 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.

- Deshidratación: Se aconseja rehidratar a los pacientes antes de iniciar el tratamiento con rofecoxib.

- Edema: Como ocurre con otros fármacos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos y edema en pacientes tratados con rofecoxib, por lo que 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.

- Ulcera, hemorragia gastrointestinal: algunos pacientes desarrollaron perforaciones, úlceras o hemorragia (PUH).

Los pacientes con historia previa de PUH y los mayores de 65 años parecieron tener un mayor riesgo de PUH.

- Insuficiencia hepática: Se han comunicado elevaciones de la ALT y/o la AST (aproximadamente tres o más veces el límite superior de la normalidad) en aproximadamente el 1 % de los pacientes. En caso de síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática, o en quien se haya obtenido un resultado anormal de las pruebas de función hepática, debe ser evaluado por si dichos resultados anormales persisten. Si se detecta que los resultados de la pruebas de función hepática se mantienen anormales (tres veces el límite superior de la normalidad), debe suspenderse el tratamiento con rofecoxib.

Rofecoxib puede enmascarar la fiebre.6

   INTERACCIONES/INTERFERENCIAS ANALÍTICAS

- Anticoagulantes orales (warfarina): la administración de 25 mg diarios de rofecoxib se asoció a un aumento aproximado del 8 % del índice de tiempo de protrombina INR (International Normalised Ratio). Se aconseja monitorización del tiempo de protrombina.

- Inhibidores de la angiotensina-convertasa (benzaprilo): observada ligera disminución del efecto antihipertensivo (promedio de aumento de la presión arterial media de 2,8 mm Hg). Al igual que con otros agentes que inhiben la ciclooxigenasa, en algunos pacientes con función renal comprometida, la administración conjunta de un IECA y rofecoxib puede dar lugar a un mayor deterioro de la función renal, que es generalmente reversible.

- Beta-bloqueantes, diuréticos: El uso concomitante de AINEs puede también reducir la eficacia antihipertensiva de los beta-bloqueantes y los diuréticos, y los otros efectos de los diuréticos. No existen datos sobre la posible interacción de rofecoxib y beta-bloqueantes o diuréticos.

- Acetilsalicílico, ácido: rofecoxib 50 mg/24 h no mostró efecto sobre la actividad antiplaquetaria de la aspirina a dosis bajas (81 mg una vez al día). Debe evitarse la administración concomitante de rofecoxib con dosis más altas de aspirina o con otros AINEs.

- Ciclosporina o tacrolimo: los AINEs puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina o tacrolimo. Debe monitorizarse la función renal cuando rofecoxib y cualquiera de estos fármacos se usan en combinación.

- Litio: la concentración plasmática de litio podría incrementarse por los AINEs. No hay datos sobre la posible interacción entre rofecoxib y litio.

- Metotrexato: ligero aumento de las concentraciones plasmáticas de metotrexato (23% de la ABC) tras dosis de rofecoxib de 75 mg/día (dosis 3 a 6 veces superior a la recomendada para la artrosis) administradas en pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato 7,5 mg a 15 mg/semana. Considerar una monitorización adecuada de la toxicidad relacionada con metotrexato.

- Citocromo CYP1A2: observada modesta inhibición del CYP1A2. Debe tenerse precaución cuando se administre rofecoxib simultáneamente con fármacos metabolizados principalmente por la CYP1A2 (p.ej. teofilina, amitriptilina, tacrina y zileutón).

- Midazolam: rofecoxib produjo una modesta inducción del metabolismo de midazolam catalizado por la CYP3A4, reduciendo el ABC de midazolam en un 30%. No cabe esperar que la farmacocinética de los fármacos que se metabolizan principalmente por la CYP3A4 se vea afectada en un grado clínicamente significativo. No obstante, debe tenerse precaución cuando se prescriban conjuntamente sustratos de la CYP3A4.

- Rifampicina: la administración concomitante de rifampicina produjo una disminución aproximada del 50% en  las concentraciones plasmáticas de rofecoxib. Por tanto, el uso de la dosis de 25 mg de rofecoxib debe considerarse cuando rofecoxib se administra conjuntamente con inductores potentes del metabolismo hepático.

No se ha observado interacción con digoxina, ketoconazol, cimetidina o los antiácidos.

- Determinaciones analíticas: Se han comunicado elevaciones de la ALT y/o la AST (aproximadamente tres o más veces el límite superior de la normalidad) en aproximadamente el 1% de los pacientes en estudios clínicos con rofecoxib. Ocasionalmente (1-9%) aumento de alanino aminotransferasa, descenso del hematócrito, aumento de aspartato aminotransferasa. Rara vez (<1%) aumento del BUN, disminución de la hemoglobina, aumento de la creatinina sérica, aumento de la fosfatasa alcalina, proteinuria, disminución de eritrocitos, disminución de leucocitos.6

   INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO

- Síntomas: No se han comunicado casos de sobredosis de rofecoxib durante los estudios clínicos. En estudios clínicos, la administración de dosis únicas de rofecoxib de hasta 1.000 mg y de dosis múltiples de hasta 250 mg/día durante 14 días no produjo toxicidad significativa. Tratamiento: 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. No es dializable por hemodiálisis; se desconoce si puede serlo por diálisis peritoneal.6

   EMBARAZO

Rofecoxib (a dosis > 2 veces la dosis diaria recomendada en seres humanos) disminuyó la supervivencia embrio/fetal en la rata. Se observó también una disminución en el diámetro del conducto arterioso relacionado con el tratamiento, hecho que se conoce que está asociado a los AINEs. No se recomienda el uso de rofecoxib, como el de cualquier fármaco con capacidad conocida para inhibir la COX-2, en mujeres que intenten concebir. Está contraindicado el uso de rofecoxib en el último trimestre del embarazo porque, al igual que otros fármacos de los que se conoce que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede causar relajación uterina y cierre prematuro del conducto arterioso. El uso de rofecoxib en mujeres embarazadas no se ha estudiado en ensayos clínicos adecuados y bien controlados y, por tanto, no se debe utilizar durante los dos primeros trimestres del embarazo a menos que el beneficio potencial para el paciente justifique el riesgo potencial para el feto.6

   MADRES LACTANTES

Rofecoxib se excreta en la leche de ratas lactantes. Se desconoce si se excreta por la leche humana. Las mujeres que usan usen este medicamento deben suspender la lactancia natural.6

   USO EN NIÑOS

No ha sido estudiado en niños.6

   USO EN ANCIANOS

Los mayores de 65 años parecen tener un mayor riesgo de perforación, úlcera y hemorragia gástrica. La administración de dosis superiores a 12,5 mg/día, se hará bajo vigilancia clínica.6

|  |  |
| --- | --- |
| ***Tabla Nº3: Nombres Comerciales disponibles en Argentina7*** | |
| ***Especialidad Medicinal (Monodroga)*** | ***Laboratorio Proveedor*** |
| *• Algioxib*  *• Antidol 12,5*  *• Antidol 25*  *• Befol*  *• Blokium Cox*  *• Coxiro*  *• Dolvan*  *• Doxtran*  *• Foldoxx*  *• Silfox*  *• Toloxane*  *• Unicalm*  *• Vioxx* | *• Dupomar*  *• Elvetium Alet*  *• Elvetium Alet*  *• Biotenk*  *• Casasco*  *• Dosa*  *• Gador*  *• Phoenix-Elea*  *• Sidus*  *• Armstrong Syncro*  *• Beta*  *• Asofarma*  *• Merck Sh.* |

**BIBLIOGRAFÍA:**

1. Base de Datos: Clinical Pharmacology 2000. [http://www.cp.gsm.com](http://www.cp.gsm.com/) (Acceso restringido).

2. Stienburg K L.Canadian ADR Newsletter April 2001; 11(2): 4-7. Referencia citada por Martín Cañás: Grupo Argentino para el Uso Racional del Medicamento [e-farmacos@usa.healthnet.org](mailto:e-farmacos@usa.healthnet.org) 6 Jun 2001 02:08:54 -0400 (EDT)

3. Information from the MPA, Vol 11, No 7, 2000, en WHO Pharmaceutical Newsletters 2001, N1. Referencia citada por Martín Cañás: Grupo Argentino para el Uso Racional del Medicamento [e-farmacos@usa.healthnet.org](mailto:e-farmacos@usa.healthnet.org) 6 Jun 2001 02:08:54 -0400 (EDT)

4. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica A.N.M.A.T. [responde@anmat.gov.ar](mailto:responde@anmat.gov.ar)

5 Rocha J L, Fernández-Alonso J. Acute tubulointerstitial nephritis associated with the selective COX-2 enzyme inhibitor, rofecoxib. Lancet 2001.357:1946-1947. Referencia citada por Martín Cañás: Grupo Argentino para el Uso Racional del Medicamento [macanas@netverk.com.ar](mailto:macanas@netverk.com.ar) 27 Jun 2001 20:35:55 -0300

6.Base de datos del medicamento del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España http://www.cof.es/bot/

7 .Manual Farmacéutico. Año XL Nº 491. Abril de 2001