

Rofecoxib

E. Cárdenas, A. Barasoain, J. Honorato

Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

1. Estructura química

Rofecoxib (MK966, MK0966) es un derivado de una furanona. Su estructura química posee un radical metilsulfónido (SO₂CH₃) y se describe como 4-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-fenil-2(5H)-furanona. Este radical lo diferencia del resto de las sulfonamidas y evita los efectos secundarios derivados de su uso crónico (Figura 1) (1).

2. Mecanismo de acción

El primer paso de la reacción de síntesis de los prostanooides, a partir del ácido araquidónico, es regulado por la enzima ciclooxigenasa (COX). Los prostanooides (prostaglandinas y leucotrienos) desempeñan de manera fisiológica importantes funciones, asegurando el correcto funcionamiento de múltiples sistemas (renal, gastrointestinal, reproductor, etc.). La inhibición de esta enzima (2) ha demostrado producir consecuencias negativas en el organismo, fundamentalmente a nivel gastrointestinal, aumentando la morbilidad de la enfermedad ulcerosa. Con el descubrimiento de dos isoformas distintas de la COX, la constitutiva (COX-1) y la inducible (COX-2), se abren nuevas posibilidades terapéuticas (3-5).

La COX-1 participa en multitud de procesos fisiológicos del organismo, mientras que la COX-2 sería responsable de los fenómenos relacionados con el dolor y la inflamación (6).

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) desarrollados hasta la fecha poseen una acción inespecífica inhibiendo ambas isoformas. El uso prolongado de estos medicamentos se ha relacionado con una elevada prevalencia de úlcera gastroduodenal así como un incremento del riesgo de perforación, hemorragia digestiva alta y otras diversas patologías (7).

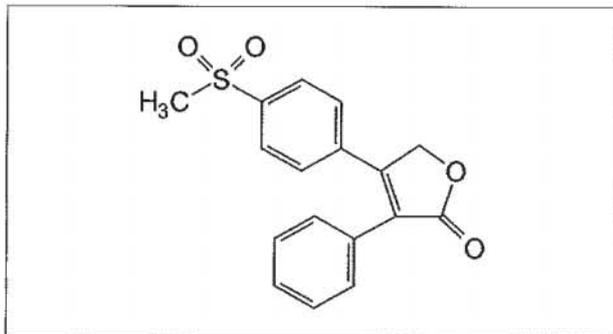
Los inhibidores selectivos de la COX-2 parecen actuar mediante la unión del fármaco a una enzima solo presente en la isoforma 2 (COX-2).

3. Farmacocinética

Después de la administración por vía oral de 25mg de rofecoxib, este presenta una concentración plasmática máxima (C_{max}) de 0,2 µg/mL al cabo de 2 a 3 horas (T_{max}). Los alimentos no interfieren de forma importante su absorción, no obstante, las comidas ricas en grasas pueden retrasarla. Similar situación ocurre en el caso de tratamiento conjunto con antiácidos. Con la administración de dosis múltiples el estado de equilibrio estacionario se alcanza a los 4 días de iniciado el tratamiento (1).

Tanto la C_{max} como el área bajo la curva (AUC) se incrementan de forma proporcional a la dosis administrada. Esta relación se pierde cuando la dosis es mayor de 50mg probablemente por la baja solubilidad de rofecoxib en medio acuoso. Su unión a pro-

Figura 1



Estructura química de rofecoxib

NUEVOS MEDICAMENTOS

teínas plasmáticas es de alrededor del 87% y su volumen de distribución es de aproximadamente 90 L. La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) es de 17 horas (1).

El metabolismo hepático de este fármaco es amplio, siendo la principal vía metabólica la de reducción por las enzimas citosólicas, originando metabolitos carentes de actividad inhibitoria de la COX. El citocromo P450 tiene un papel de menor importancia en el metabolismo de rofecoxib. Su aclaramiento plasmático es de 7,2 L/h. La eliminación se produce casi exclusivamente por metabolismo seguido de excreción renal. Se detecta una pequeña cantidad del fármaco original en orina. La excreción en heces es pequeña (1).

4. Estudios clínicos

4.1. Osteoartritis

Se han realizado una serie de estudios randomizados doble ciego en pacientes con osteoartritis de rodilla y/o cadera a los cuales se les administró rofecoxib vía oral comparándolo con diclofenaco, ibuprofeno y nabumetona (8-11).

Para el análisis de los datos obtenidos se tuvo en cuenta la dosis de cada medicamento, la intensidad del dolor al suspender el tratamiento y la presencia de dolor a pesar de la administración de paracetamol. Se evaluó la respuesta a la medicación desde el punto de vista del paciente, el estadio de la enfermedad desde el punto de vista del investigador y el dolor al caminar sobre una superficie plana de acuerdo a la escala WOMAC, que es una evaluación de la calidad de vida realizada por el mismo paciente (12).

Se concluyó que rofecoxib (12.5, 25 y 50 mg una vez al día) presentaba similar eficacia clínica que diclofenaco 50 mg tres veces al día, ibuprofeno 800 mg tres veces al día y nabumetona 1500 mg una vez al día en la mejora del dolor y el control de la rigidez. Las dosis de 25 y 50 mg fueron las más efectivas.

Además, rofecoxib (5-50 mg una vez al día), mostró mayor beneficio que placebo en la recuperación de la función locomotora ($p < 0,001$). La dosis en la que se observó mayor efecto fue la de 50mg.

4.2. Artritis reumatoide

Se realizó un estudio doble ciego randomizado de ocho semanas de duración, con un periodo de lavado de 3 a 15 días entre ambos tratamientos. Se administró rofecoxib (5, 25 o 50mg una vez al día) o pla-

cebo a 660 pacientes de 69 hospitales en los Estados Unidos. Todos los grupos de estudio presentaban similares características demográficas.

Se observó que rofecoxib, en las dosis de 25 y 50 mg, mostró una mejor respuesta clínica al compararlo con la obtenida por el grupo placebo ($p < 0,032$). La dosis de 5mg de rofecoxib no mostró mayores beneficios (13).

4.3. Dolor agudo

En un estudio doble ciego randomizado, se comparó rofecoxib y naproxeno en el control del dolor dental postoperatorio. Se observó un efecto analgésico similar al utilizar rofecoxib 50mg y naproxeno 550mg (14,15). Además, hubo mayor beneficio con ambos tratamientos al compararlos con placebo ($p < 0,009$).

Se realizó otro estudio doble ciego randomizado con rofecoxib 50mg e ibuprofeno 400 mg, también en dolor dental postoperatorio, obteniendo alivio similar con ambos tratamientos en un periodo de tiempo mucho menor al observado con placebo (16).

Por último, se realizaron dos estudios doble ciego randomizados controlados con placebo en dismenorrea primaria, utilizando una dosis inicial de rofecoxib de 50mg seguida de 25mg por día como dosis de mantenimiento. Los resultados fueron similares a los obtenidos con naproxeno (17,18).

5. Reacciones adversas

En general, rofecoxib 12.5 y 25 mg por vía oral una vez al día se tolera bien. Los efectos adversos más frecuentes que se han detectado en los ensayos clínicos han sido: diarrea, cefalea, edemas, náuseas e infección del tracto respiratorio superior. En los estudios comparativos en pacientes con osteoartritis la incidencia global de efectos adversos fue similar a la observada con ibuprofeno 800mg y diclofenaco 50mg tres veces al día (19).

Un análisis de ocho estudios clínicos en pacientes con osteoartritis, que recibían rofecoxib en dosis de 12.5 hasta 50mg por día, mostró una menor incidencia de úlceras, perforaciones gastrointestinales y sangrado digestivo comparándolos con el grupo de pacientes en tratamiento con ibuprofeno 800mg, diclofenaco 50 mg o nabumetona 500mg tres veces al día (19). Además, la incidencia de estas afecciones fue similar a la encontrada en el grupo placebo (20).

6. Interacciones

Se han hallado algunas interacciones, que no tienen repercusión clínica importante, entre rofecoxib y algunos fármacos de uso común en la práctica médica (1).

Rifampicina administrada a dosis de 600mg al día, origina una disminución del 50% de las concentraciones plasmáticas de rofecoxib, debido a la inducción de su metabolismo hepático.

Al administrar en forma conjunta rofecoxib 75 mg (tres veces la dosis máxima recomendada para osteoartritis) y metotrexate, la concentración de este último se eleva en un 23%. Además, se origina una reducción en su aclaramiento renal.

Por último, en un estudio realizado en voluntarios sanos a los que se les administraba rofecoxib 25 mg al día y al mismo tiempo warfarina (2-8,5 mg al día), se observó un incremento del 8% en el tiempo de protrombina. Se piensa que esto puede estar relacionado con una modesta inhibición del CYP1A2, por ello se debe tener cuidado con los medicamentos que utilizan principalmente esta vía metabólica (teofilina, amitriptilina, tacrina y zileuton).

7. Indicaciones

Rofecoxib está indicado en el tratamiento del dolor y alivio sintomático de los pacientes con osteoartritis (artrosis) y artritis reumatoide.

También está indicado en casos de dolor agudo (dental, dismenorrea, entre otros).

8. Precauciones y contraindicaciones

Rofecoxib está contraindicado en pacientes con úlcera péptica activa o hemorragia gastrointestinal de cualquier etiología, incluyendo enfermedad inflamatoria intestinal.

Asimismo, no se recomienda su uso en caso de disfunción hepática moderada a severa y/o aclaramiento de creatinina menor a 30 mL/min ya que las prostaglandinas pueden desempeñar una función compensatoria en el mantenimiento de la función renal.

Tampoco está recomendado durante el embarazo, lactancia o niños.

Se debe tener especial precaución en pacientes con antecedentes de asma, rinitis, pólipos nasales o angioedema tras la administración de aspirina o cualquier otro antiinflamatorio.

Por último, conviene recordar que al originar cierta retención de líquido, rofecoxib puede disminuir parcialmente el efecto de antihipertensivos que se administren en forma conjunta y/o deteriorar el estado de pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular.

9. Posología y nombre comercial

Se recomienda iniciar tratamiento con una dosis de 12,5mg al día. Esta puede incrementarse a 25 mg al día en caso de ser necesario. En ciertas ocasiones, como por ejemplo episodios de dolor agudo, la dosis efectiva puede ser de 50mg al día.

Cuando el paciente es anciano o presenta alguna alteración específica (insuficiencia renal por ejemplo), está indicado iniciar el tratamiento con la dosis de 12.5 mg e incrementarla de forma paulatina según necesidad.

El fármaco se presenta con el nombre comercial de Vioxx (MSD), en frascos de 150 mL de suspensión en las dosis de 12,5 y 25 mg por cada 5 mL y en comprimidos de 12,5 mg en blister por 28 y 25 mg en blister por 14 y 28.

NUEVOS MEDICAMENTOS

BIBLIOGRAFÍA

1. Merck and Co, Inc. Vioxx * prescribing information. New Jersey, USA, 1998.
2. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol* 1971;231:232-235.
3. Brooks P, Emery P, Evans F, et al. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatology* 1999;38:779-788.
4. Bolten WW. Scientific rationale for specific inhibition of COX-2. *J Rheumatol* 1998 May; Suppl.51: 2-7.
5. Battistini B, Botting R, Bakhle YS. COX-1 and COX-2: Toward the development of more selective NSAIDs. *DN&P* 1994;7(8):501-512.
6. Needleman P, Isakson PC. The discovery and function of COX-2. *J Rheumatol* 1997;Suppl. 49:6-8.
7. Wolfe MM. NSAIDs and the gastrointestinal mucosa. *Hosp Pract* 1996;December:37-48.
8. Ehrlich EW, Schnitzer TJ, McIlwain, et al. Effect of specific COX-2 inhibition in osteoarthritis of the knee: a 6 week double blind, placebo controlled pilot study of rofecoxib. Rofecoxib Osteoarthritis Pilot Study Group. *J Rheumatol* 1999 Nov; 26(11): 2438-47.
9. Cannon GW, Caldwell JR, Holt P, et al. Rofecoxib a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium: results of a one year, randomized, clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee and hip. Rofecoxib Phase III Protocol 035 Study Group. *Arthritis Rheum* 2000 May;43(5):978-87.
10. Day R, Morrison B, Luza A, et al. A randomized trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis. Rofecoxib/Ibuprofen Comparator Study Group. *Arch Intern Med* 2000 Jun 26;160(12):1781-7.
11. Fung HB, Kirschenbaum HL. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors for the treatment of arthritis. *Clin Ther* 1999 Jul;21(7):1131-57.
12. Bellamy N, WOMAC. Osteoarthritis Index: User's Guide. 1998.
13. Schnitzer TJ, Truitt K, Fleischmann R, et al. The safety profile, tolerability, and effective dose range of rofecoxib in treatment of rheumatoid arthritis. Phase II Rofecoxib Rheumatoid Arthritis Study Group. *Clin Ther* 1999 Oct;21(10):1688-702.
14. Mehlisch DR, Mills S, Sandler M, et al. Ex vivo assay of COX-2 inhibition predicts analgesic efficacy in post-surgical dental pain with MK-966 [abstract]. *Clin Pharmacol Ther* 1998 Feb;63:139.
15. Fricke J, Morrison BW, Fite S, et al. MK-966 versus naproxen sodium 550mg in post-surgical dental pain [abstract n° PI-7]. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65(2):119.
16. Morrison BW, Christensen S, Yuan W, et al. Analgesic efficacy of the cyclooxygenase-2-specific inhibitor rofecoxib in post dental surgery pain: a randomized trial. *Clin Ther* 1999;21(6): 943-53.
17. Brown J, Morrison BW, Bitner M, et al. The COX-2 specific inhibitor, MK-0966, is effective in the treatment of primary dysmenorrhea [abstract n° PI-5]. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65(2): 118.
18. Daniels S, Morrison BW, Cantu N, et al. Dose ranging trial effect of MK-966 in primary dysmenorrhea [abstract n° PI-6]. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65(2):118.
19. Langman M, Jensen D, Harper S, et al. Lower incidence of clinically evident upper-GI perforations, ulcers and bleeds in patients treated with rofecoxib versus nonspecific cyclooxygenase inhibitors [abstract n° G1008]. *Gastroenterology* 1999;116 Pt 2:A232.
20. Hawkey C, Laine L, Moetensen E, et al. Treatment of osteoarthritis with rofecoxib, a cyclooxygenase-2 (COX-2) specific inhibitor, was associated with a lower incidence of gastroduodenal ulcers compared to ibuprofen and was comparable to placebo treatment [abstract n° 861]. In: XIV European League Against Rheumatism Congress: 1999 Jun 6-11;Glasgow.