



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año del Deber Ciudadano"*

**MEDICAMENTOS NO CONSIDERADOS EN EL PETITORIO NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS ESENCIALES**

**DIRECCION DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS**

**Equipo de Uso Racional de Medicamentos**

**I. DATOS DE LA SOLICITUD:**

Medicamento solicitado:	Celecoxib 200mg tableta
Institución:	Hospital de Emergencias "Casimiro Ulloa"
Condicion(es) clínica(s) asociada(s):	Procesos inflamatorios agudos
Alternativas del PNME:	No consigna
Motivo de la solicitud:	Reacción adversa que determine la suspensión definitiva del medicamento e inexistencia de otra alternativa en el PNME.
Dosificación diaria:	200 mg
Vía de administración	Vía oral
Costo diario S/.	S/. 0.50
Otros Datos de la solicitud:	Duración del tratamiento: 1 a 5 días

<b>Bimestre</b>	<b>Casos estimados</b>	<b>Cantidad solicitada</b>	<b>Cantidad Adquirida</b>
Ene-Feb-Mar 2004	200	1000	1000
Abr-May-Jun 2004	200	1000	2600
Jul-Ago 2004	200	1000	1800
Set-Oct 2004	200	1000	1000
Nov – Dic 2004	400	2000	5800
Mar-Abr 2005	400	2000	4500



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año del Deber Ciudadano"*

## INFORME TECNICO Nº 06 - 2007

### Celecoxib 200mg Tableta

#### II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME:	Diclofenaco sódico 25 mg/ml x 3 ml iny Ibuprofeno 400 mg tab Naproxeno (como base) 500 mg tab
ATC/DCI: <sup>1</sup>	M01AH01: Celecoxib - Antiinflamatorio y antirreumático no Esteroideo.
DDD: <sup>1</sup>	0.2 g vía oral
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: <sup>2</sup>	No está incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Enero 2007
Condición(es) clínicas evaluadas:	Procesos inflamatorios con Dolor Agudo

#### INTRODUCCION

- La inflamación es una reacción protectora localizada, desencadenada por traumatismo o destrucción de los tejidos, que sirve para destruir, diluir o encerrar tanto al agente dañino como al tejido lesionado; se caracteriza por dolor, calor, rubor, tumor y pérdida de la función. Entonces la inflamación contribuye al dolor y disfunción motora característicos en pacientes con desordenes musculoesqueléticos como esguinces, luxaciones, rasgados, fracturas, dolores musculares, entre otros<sup>27</sup>.
- Los procesos inflamatorios que cursan con dolor agudo incluyen dolor post-operatorio (cirugía post-oral, cirugía post-ortopédica, etc.), dolor dental, dismenorrea primaria, dolor post-episiotomía, dolor en desordenes músculoesqueléticos, dolor en bursitis y tendinitis, entre otros<sup>4</sup>.
- El dolor post-operatorio como inevitable, es la percepción que tienen los pacientes antes de la operación; algunos estudios revelan que el dolor prevalece y muchas veces recibe un tratamiento deficiente en los enfermos hospitalizados. Un estudio en Estados Unidos, dio a conocer que el dolor post-quirúrgico era el mayor motivo de preocupación para el 57% de los pacientes entrevistados antes de la intervención quirúrgica; asimismo, una revisión reciente sobre el tratamiento del dolor post-operatorio halló que el dolor grave y el alivio deficiente o regular del dolor fue experimentado por al menos uno de cada cinco pacientes hospitalarios<sup>15</sup>.
- Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) que tienen propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias; son más efectivos en el alivio del dolor mediado fundamentalmente por prostaglandinas; es decir, en aquel dolor causado por la inflamación<sup>26</sup>. Asimismo, en el manejo del dolor agudo post-operatorio existe una gran variedad de opciones analgésicas disponibles, donde se incluyen AINEs como aquellos medicamentos que han demostrado ser efectivos después de procedimientos quirúrgicos ambulatorios y de cirugía menor; además, tienen un efecto analgésico limitado después de los procedimientos quirúrgicos mayores<sup>13</sup>. Sin embargo, alrededor del 60% de los pacientes responden a cualquier AINE y del 40% restante, aquellos pacientes que no responden a un tipo de AINE bien pueden responder a otro<sup>15</sup>.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año del Deber Ciudadano"*

- Una injuria frecuente del tejido blando es el esguince de tobillo, donde el objetivo del tratamiento es el alivio del dolor, reducción de la inflamación y restauración de la función normal. The American Academy of Orthopaedic Surgeons recomienda el uso de terapias no farmacológicas (como reposo, hielo, compresión y elevación) mas AINEs no selectivos de la COX-2 (como Diclofenaco, Naproxeno e Ibuprofeno) como tratamiento inicial de esguince de tobillo<sup>22</sup>.
- A diferencia de los AINEs no selectivos (AINEs-NS), los AINEs conocidos como los inhibidores selectivos de la Ciclooxygenasa-2 (IS.COX-2), entre los que se encuentra el Celecoxib, fueron elaborados para reducir la toxicidad gatrointestinal (GI)<sup>14</sup>.

## FARMACOLOGIA

- El Celecoxib es un agente analgésico, antirreumático y musculoesquelético, que suprime la producción de la Prostaglandina (PG) E2 en los sitios de inflamación, vía inhibición de la isoforma COX-2<sup>4,5</sup>. El Celecoxib es usado para aliviar el dolor moderado a severo en pacientes con dismenorrea, dolor por cirugía post-ortopédica y dolor post-cirugía dental<sup>4</sup>.
- Los sitios de expresión inducible de la COX-2 incluyen los sinoviocitos reumatoides, los macrófagos y los leucocitos polimorfonucleares<sup>14</sup>. El desarrollo de los IS.COX-2 como agentes antiinflamatorios está basado en que la COX-1 predomina en la mucosa gástrica y produce las PG protectoras, así como la COX-2 es inducida en la inflamación y lleva a dolor, inflamación y malestar<sup>4,11,12,14,16</sup>; estos medicamentos inhiben selectivamente a la isoforma inducible de prostaglandinas G y H sintetasa<sup>12</sup>. Sin embargo, los IS.COX-2 disminuyen la producción de PGI<sub>2</sub> (Prostaciclina vascular) y pueden afectar el balance entre los eicosanoides protrombóticos y antitrombóticos, al contrario de la inhibición plaquetaria permitida por los inhibidores COX-1, los IS.COX-2 no comparten esta propiedad antitrombótica saludable, pueden elevar el balance a favor de los eicosanoides protrombóticos (Tromboxano A<sub>2</sub>) e incrementar los eventos trombóticos cardiovasculares (CV)<sup>4,16</sup>.
- El inicio del efecto de Celecoxib cuando se administra por vía oral, en el tratamiento del dolor dental es 0.75 horas, mientras que la duración del efecto en el dolor dental es de 4 a 8 horas. La biodisponibilidad del Celecoxib se incrementa con los alimentos, el 97% de Celecoxib se une a proteínas plasmáticas, tiene un extenso metabolismo hepático, el 27% sufre eliminación renal y menos del 3% es eliminado sin cambios. Su vida media de eliminación es de 6 a 11 horas<sup>4</sup>.
- La dosis de Celecoxib recomendada en el tratamiento de dolor agudo es inicialmente 400mg con una dosis adicional de 200mg, si fuera necesaria en el primer día de tratamiento<sup>4</sup>.
- La Food and Drug Administration (FDA) aprobó el Celecoxib en 1998<sup>4,12</sup>. Actualmente su uso en adultos está aprobado en el tratamiento de dolor agudo; pues es eficaz en el control agudo del dolor post-operatorio con cirugía ortopédica, en el tratamiento de dolor agudo con extracción molar y en dismenorrea; observándose el alivio dentro de los 60 minutos; asimismo, el uso de Ibuprofeno está aprobado en el tratamiento del dolor en una variedad de síndromes de dolor, incluyendo dolores menores, dolor post-episiotomía y dolor dental; Naproxeno también está aprobado en el tratamiento de bursitis, tendinitis, dismenorrea y dolor<sup>4</sup>.
- Según el British National Formulary (BNF) el uso de Celecoxib solamente está aprobado para el alivio sintomático de osteoartritis y artritis reumatoidea; asimismo indica que este medicamento se debe usar específicamente en quienes tienen un alto riesgo de desarrollar úlceras gastroduodenales, perforación o sangrado y después de una valoración de riesgo CV; también indica que el Ibuprofeno tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, con pocos efectos adversos que otros AINEs-NS; considera al Naproxeno como una de las primeras



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año del Deber Ciudadano"*

elecciones porque combina buena eficacia con una baja incidencia de efectos adversos, aunque mayores que el Ibuprofeno; asimismo, el Diclofenaco sódico está indicado en el tratamiento de dolor e inflamación de desordenes musculoesqueléticos y dolor post-operatorio, posee una acción y efectos adversos similares al Naproxeno<sup>7</sup>.

- En el Perú, el principio activo Celecoxib se comercializa en la concentración de 200mg para administración por vía oral, bajo la forma farmacéutica de tableta, comprimido recubierto, cápsulas y tabletas recubiertas los cuales cuentan con 01, 01, 36 y 04 registros sanitarios vigentes, respectivamente<sup>7</sup>. También existen 06 y 78 registros sanitarios vigentes de Naproxeno 500mg tableta y Naproxeno sódico 550mg tableta, respectivamente; asimismo, existen 79 registros sanitarios vigentes de Ibuprofeno 400mg tableta y 45 registros sanitarios vigentes de Diclofenaco 75mg/3ml solución para inyección<sup>8</sup>.

## EFICACIA

- En una revisión sistemática se incluyó dos ensayos controlados aleatorios realizados en 690 pacientes adultos, a los que se les indicó una dosis de Celecoxib oral o placebo para el dolor agudo post-operatorio, en un período de 24 horas, se observó que el número necesario a tratar (NNT) para Celecoxib 200 mg comparado con el placebo fue 4.5 (IC 3.3 a 7.2); es decir que por cada 4,5 pacientes que experimentan dolor agudo moderado a grave tratados con 200 mg de Celecoxib, uno experimentará alivio del dolor de al menos un 50%, lo que no hubiera ocurrido en caso de haber recibido placebo. Este estudio concluye que el Celecoxib oral en dosis única es una opción efectiva para aliviar el dolor post-operatorio, con eficacia similar a 600/650mg de Acido Acetilsalicílico (AAS) y a 1000mg de paracetamol; asimismo se indica que se necesitan más ensayos que evalúen los hallazgos actuales con respecto a la dosis de 200mg y aporten datos para las estimaciones cuantitativas agrupadas de los efectos adversos<sup>13</sup>.
- Un metanálisis de 10 ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en 996 pacientes con dolor post-operatorio agudo de moderado a grave, obtuvo un RR de Naproxeno, para al menos un 50% de alivio del dolor durante más de cuatro a seis horas, de 4,2 (IC:95%; 2,9 a 6,0) y un NNT de 2,6 (IC:95%; 2,2 a 3,2); también, el tiempo promedio ponderado para la remedicación con Naproxeno sódico de 550mg fue de 7,6 horas; en comparación con 2,6 horas para el placebo y concluye que el Naproxeno administrado por vía oral es un analgésico efectivo para el tratamiento del dolor post-operatorio agudo en adultos<sup>15</sup>.
- Un metanálisis de 34 ensayos con 3591 pacientes, que comparó Ibuprofeno versus placebo, donde 06 compararon Diclofenaco con placebo (840 pacientes) y dos estudios compararon directamente el Diclofenaco de 50 mg y el Ibuprofeno de 400mg (130 pacientes); observó que en el dolor post-operatorio los NNT para el Ibuprofeno de 200mg fueron 3,3 (IC 95%: 2,8 a 4,0) en comparación con el placebo, para el Ibuprofeno de 400mg: 2,7 (2,5 a 3,0), para el Ibuprofeno de 600mg: 2,4 (1,9 a 3,3), para el Diclofenaco de 50mg: 2,3 (2,0 a 2,7) y para el Diclofenaco de 100mg: 1,8 (1,5 a 2,1); las comparaciones directas de Diclofenaco 50mg con Ibuprofeno 400mg no mostraron diferencias significativas entre ellos; de acuerdo a ello, se concluye que tanto el Ibuprofeno como el Diclofenaco son analgésicos eficaces para el dolor post-operatorio; por lo tanto, la elección entre ellos dependerá de la dosis, la seguridad y el costo<sup>20</sup>.
- Un estudio multicéntrico, controlado, aleatorizado y doble ciego en 306 pacientes con inicio agudo de tendinitis o bursitis, que compara la eficacia analgésica de Celecoxib 400mg seguidos por 200mg bid, Naproxeno 500mg bid o placebo bid por 14 días; observó que la satisfacción del paciente con escalas de alivio del dolor, que eran objetivo de este estudio, estuvieron significativamente mejoradas en aquellos pacientes que habían recibido Celecoxib y Naproxeno



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año del Deber Ciudadano"*

comparados con los que habían recibido placebo ( $6.0 \pm 0.35\text{mm}$ ,  $6.1 \pm 0.33\text{mm}$  vs  $4.9 \pm 0.35\text{mm}$ , respectivamente;  $P < 0.05$ ) y concluye que el Celecoxib muestra una eficacia comparable a Naproxeno, en el alivio del dolor en pacientes con tendinitis o bursitis<sup>18</sup>.

- Un estudio multicéntrico, doble-ciego, aleatorizado y con grupos paralelos, en 370 pacientes con esguince de tobillo, donde se administró Celecoxib 200mg bid o Diclofenaco SR 75mg bid; observó que al cuarto día, el dolor había disminuído 28mm y 30mm en la escala visual analógica (VAS) respectivamente, tratamiento que no tuvo diferencias significativas; concluyó que Celecoxib es tan efectivo como Diclofenaco al mejorar los síntomas del esguince de tobillo<sup>22</sup>.
- En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con 482 pacientes que experimentaron dolor moderado a severo luego de la extracción quirúrgica de las dos terceras molares recibieron una dosis oral simple de Rofecoxib 50mg, Celecoxib 400mg, Celecoxib 200mg, Ibuprofeno 400mg o placebo; se observó que Rofecoxib demostró significativamente una eficacia analgésica comparada con el Celecoxib, valorado por TOPAR8 (alivio total del dolor a las 8 horas) 17.2 vs 15.0 ( $P < 0.05$ ); además, todos los tratamientos activos produjeron significativamente mayor eficacia analgésica comparado con el placebo ( $P < 0.001$ ). Concluye que Rofecoxib provee eficacia analgésica superior a Celecoxib; asimismo la eficacia analgésica de Rofecoxib fue generalmente similar a la de Ibuprofeno, de acuerdo a TOPAR8 y al pico del alivio del dolor<sup>23</sup>.
- Celecoxib pertenece a una clase nueva de IS.COX-2, tiene alta especificidad para la enzima COX-2 a dosis terapéuticas<sup>11</sup>, produce pocos efectos adversos GI y es tan efectiva como los AINEs convencionales<sup>12</sup>. Sin embargo, son estudios limitados a corto tiempo, en sujetos saludables, los que sugieren mejor tolerabilidad GI y falta de efectos en las plaquetas con Celecoxib<sup>4</sup>.

## SEGURIDAD

- Las reacciones adversas mas frecuentes del Celecoxib son edema periférico a nivel CV, rash dérmico, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, náuseas, dolor en la espalda, mareos, cefalea, insomnio, faringitis, infecciones del trato respiratorio alto; las reacciones adversas mas serias son disritmia cardiaca ( $< 0.1\%$ ), falla cardiaca congestiva ( $< 0.1\%$ ), hipertensión ( $< 2\%$ ), infarto del miocardio ( $< 0.1\%$ ), eritema multiforme (raro), eczema (raro), síndrome de stevens-Johnson (raro), necrólisis epidermal tóxica (raro), hemorragia GI ( $< 0.1\%$ ), perforación GI ( $< 0.1\%$ ), ulcera GI, melena ( $< 2\%$ ), anemia ( $< 2\%$ ), hepatitis con pruebas de función hepática incrementada ( $> 15\%$ ), ictericia ( $< 0.1\%$ ), reacciones alérgicas ( $< 2\%$ ), accidente cerebrovascular, falla renal aguda ( $< 0.1\%$ ), nefritis intersticial ( $< 0.1\%$ ) y broncoespasmo<sup>4</sup>.
- La preocupación más importante con respecto al uso de los AINE convencionales en el período post-quirúrgico, está relacionada con la posibilidad de sangrado tanto en el lugar de la operación (debido a la inhibición de la agregación plaquetaria) como del TGI superior (especialmente en pacientes estresados por la intervención quirúrgica, ancianos, débiles o deshidratados)<sup>13</sup>. Aparte de su propiedad de aliviar el dolor, los AINEs convencionales se asocian con eventos adversos graves como hemorragia y perforación del tracto gastrointestinal superior, lesión hepática aguda, lesión renal aguda e insuficiencia cardiaca; sin embargo, tales complicaciones son más probables con el uso crónico; asimismo, los AINEs en general presentan menos riesgos si se utilizan a corto plazo, como en el tratamiento del dolor post-operatorio<sup>15</sup>.
- Los AINEs se asocian con toxicidad GI significativa que incluye el riesgo de perforaciones gastroduodenales, úlceras y hemorragias potencialmente mortales<sup>14</sup>. Los ensayos clínicos han demostrado que la terapia con AINES no selectivos fue asociada con frecuencia más significativa



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año del Deber Ciudadano"*

de importantes eventos adversos GI superior comparados con pacientes que recibieron COX-2 selectivos<sup>12</sup>.

- La isoforma COX-1 es constitutivamente expresada en la mayoría de las células, resulta en la producción de PG homeostáticas que mantienen la integridad de la mucosa GI y el flujo sanguíneo renal; también es expresada en las plaquetas y media la producción de Tromboxano A<sub>2</sub> un potente activador de plaquetas y agregador; en contraste, la isoforma COX-2 produce las PGs en los sitios inflamatorios y PGI<sub>2</sub>, el cual es un vasodilatador que inhibe la agregación plaquetaria<sup>4,11,12,14,16</sup>. Los AINEs-NS inhiben la producción de Tromboxano A<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub>, pero los IS.COX-2 disminuyen la PGI<sub>2</sub> y no afectan al Tromboxano A<sub>2</sub>, alterando el balance protrombótico y antitrombótico, lo que llevaría a un incremento en los eventos CV trombóticos<sup>4,16</sup>. La advertencia para el uso de Celecoxib es el riesgo CV, ya que puede causar un riesgo incrementado de serios eventos trombóticos CV, infarto al miocardio y accidente cerebrovascular, los cuales pueden ser fatales; sin embargo todos los AINEs pueden tener similares riesgos que pueden incrementarse con la duración de su uso<sup>7</sup>.
- El Adverse Event Reporting System reveló 144 casos trombóticos o embólicos relacionados con Celecoxib y 159 casos relacionados a Rofecoxib, de estos reportes 99 eventos embólicos o trombóticos fueron atribuidos a Rofecoxib y 102 casos a Celecoxib<sup>16</sup>.
- Muchos estudios no incluyen información de efectos adversos no GI de los AINEs, por ello se considera que el riesgo/beneficio para el uso de IS.COX 2 depende críticamente de la acumulación de otros efectos adversos no GI, donde los datos resultan controversiales, especialmente en pacientes ancianos en quienes la comorbilidad es común y en quienes los infartos son altos<sup>10</sup>.
- Un estudio aleatorizado, doble ciego realizado en 91 lugares (72 en USA, 1 en UK, 8 en Australia y 10 en Canada) con 2035 pacientes, estudió la eficacia y seguridad de Celecoxib en la prevención de adenoma y revisó la potencialidad a eventos CV serios de Celecoxib y placebo, se analizaron los datos de los pacientes en 2.8 a 3.1 años, de muerte por causas CV, siendo 7/679 pacientes en el grupo placebo (1%), comparado con 16/685 pacientes que recibieron 200 mg de Celecoxib 2v/día (2.3%, HR: 2.3; 95% IC 0.9 a 5.5) y con 23/671 pacientes que recibieron 400mg de Celecoxib 2v/día (3.4%, HR; 3.4; 95% IC, 1.4 a 7.8), estos datos llevaron a una discontinuación temprana del estudio de este medicamento, además se concluyó que el Celecoxib está relacionado con muertes de causa CV como infarto al miocardio, accidente cerebrovascular o falla cardiaca, también está asociado con un incremento de dosis de este medicamento; esto motivó que el Comité Safety Cardiovascular recomendara detener el uso de Celecoxib debido al riesgo incrementado de eventos CV<sup>19</sup>.
- Una revisión de 4 estudios controlados, aleatorizados y doble ciego con 18064 pacientes, que incluyó el estudio Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research study (VIGOR), el Celecoxib Arthritis Safety Study (CLASS) y revisó los eventos CV de dos estudios presentados a la FDA, para definir los efectos CV de los IS.COX-2 cuando son usados en AR y dolor musculoesquelético, comparado con Naproxeno, Ibuprofeno, Diclofenaco, donde 98 casos (65/4047 del grupo de Rofecoxib, 33/4029 del grupo de Naproxeno) se adjudicaron a eventos vasculares, de ellos 66 pacientes presentaron eventos adversos CV trombóticos serios (46 eventos para Rofecoxib y 20 para Naproxeno) como Infarto al miocardio, angina inestable, enfermedad isquémica y muerte súbita), con un RR: 2.38 (95% IC. 1.39-4.00), P<0.001. En el estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con 8059 pacientes recibieron Celecoxib, Ibuprofeno o Diclofenaco; en estos casos se permitió el uso de AAS (<325mg/d), se mostró que no existía una diferencia significativa en los eventos CV comparados con otros AINEs<sup>16</sup>. En contraste del estudio VIGOR, el estudio CLASS con Celecoxib no muestran un incremento significativo en la tasa de eventos CV comparado con los AINEs-NS, posiblemente debido al uso de bajas dosis de AAS o a las diferencias farmacológicas con los AINEs usados como control pues Diclofenaco e Ibuprofeno tienen significativamente menos efecto





MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año del Deber Ciudadano"*

antiplaquetario comparado con Naproxeno. Estos hallazgos sugieren un incremento potencial en los eventos CV por la presencia de IS.COX-2, por lo que se sugiere precaución en la prescripción de estos agentes en pacientes con riesgo de morbilidad CV<sup>16</sup>.

- Cuando se compararon los estudios VIGOR y CLASS en un metanálisis del US Physicians' Health Study que incluyó 48540 pacientes, donde 25133 fueron tratados con AAS y 23407 recibieron placebo, la tasa de infarto al miocardio anual en el grupo de placebo de este metanálisis fue 0.52%, mientras que la tasa de infarto al miocardio anual para los estudios VIGOR y CLASS fueron 0.74% con Rofecoxib (P=0.04) y 0.8% con Celecoxib (P=0.02) comparado con el grupo placebo del metanálisis<sup>16</sup>.
- En un estudio muticéntrico, doble-ciego, aleatorizado y con grupos paralelos, en 370 pacientes con esguince de tobillo, se administró Celecoxib 200mg bid ó Diclofenaco SR 75mg bid; no se observaron eventos adversos serios, y las diferencias no fueron estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento, cuando se evaluó la mayoría de eventos gastrointestinales altos (especialmente dolor abdominal moderado a severo) en el grupo de Diclofenaco (2.2%) vs Celecoxib (0.5%)<sup>22</sup>.
- Se ha asociado al uso de Celecoxib el riesgo incrementado de serios eventos trombóticos CV, infarto del miocardio y accidente vascular; riesgos que pueden incrementarse con la duración del uso y en pacientes con riesgo para enfermedades CV, además existe un riesgo incrementado de eventos adversos GI serios (hemorragia, ulceración, perforación del estómago o intestinos) que pueden ocurrir en algún momento e inadvertidamente y pueden ser fatales; asimismo, existe un alto riesgo en pacientes ancianos ó debilitados ó con asma. También se recomienda evitar en el período de gestación (puede causar obstrucción prematura del ductus arterioso), deshidratación, historia de defectos de coagulación, de disfunción hepática o renal, hipertensión, retención de fluidos y en anemia preexistente<sup>4</sup>.
- Las precauciones con IS.COX-2 y AINEs-NS son necesarias en pacientes con riesgo a daño de la función renal<sup>12</sup>; asimismo, el uso concomitante de Celecoxib con warfarina incrementa el riesgo de sangrado, siendo una de las interacciones de mayor severidad<sup>4</sup>. Se recomienda usar con precaución en pacientes con disfunción ventricular izquierda e hipertensión<sup>7</sup>.
- El Celecoxib está contraindicado en el tratamiento de dolor peri-operatorio en cirugía de la colocación de bypass de la arteria coronaria<sup>4</sup>, en enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad de la arteria periférica y en falla cardíaca moderada a severa<sup>7</sup>, en hipersensibilidad a Celecoxib y sulfonamidas<sup>4,7</sup>, en pacientes que tienen experiencia de asma, urticaria y reacciones severas hasta fatales de tipo alérgicas después de tomar el AAS u otros AINEs<sup>4</sup>.
- Los AINEs están asociados con efectos adversos gastrointestinales serios, con mas alto riesgo en los ancianos; en este sentido, sobre los riesgos de efectos adversos GI altos serios, el Ibuprofeno está asociado con un riesgo mas bajo; Naproxeno y Diclofenaco están asociados con un riesgo intermedio y los IS.COX-2 están asociados con un riesgo mas bajo de efectos adversos GI altos que los AINE-NS<sup>7</sup>.
- La FDA clasifica al Celecoxib en la categoría C de uso en embarazo, pues los estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto (teratógeno o embrionales) y no hay estudios controlados disponibles en mujeres y animales; este medicamento debe ser administrado solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto<sup>4</sup>.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año del Deber Ciudadano"*

- En el 2005 la FDA analizó toda la información disponible de los estudios, para determinar si alguna acción regulatoria era necesaria, pues el Celecoxib ha sido asociado con un riesgo incrementado de serios eventos adversos CV en un ensayo controlado y prolongado con placebo, por ello la FDA ha indicado que un riesgo incrementado de serios eventos adversos CV parecen ser una clase de efecto de los AINEs (excluyendo AAS), asimismo ha indicado que en el inserto de todos los AINEs, incluyendo Celecoxib, se revise las precauciones para destacar el riesgo potencial incrementado de eventos CV con el riesgo potencial en la vida y sangrado gastrointestinal. La FDA también ha solicitado que el inserto de todos los AINEs se revise para incluir una contraindicación de uso en pacientes inmediatamente post-operados de cirugía de bypass de arteria coronaria<sup>21</sup>.

### COSTO

- Para evaluar los beneficios farmacoeconómicos de los coxibs en poblaciones de pacientes con alto riesgo de eventos tromboticos CV, es necesario que se realicen más estudios<sup>12</sup>; ya que en el Reino Unido, el precio de compra del Celecoxib es más del doble que el precio del Ibuprofeno, Diclofenaco y Naproxeno<sup>14</sup>.
- Entre otras consideraciones para la adquisición y prescripción de Celecoxib en pacientes con procesos inflamatorios agudos, se considera el costo tratamiento/día y Costo tratamiento/completo (promedio: 03 días), esta información se resume en la siguiente tabla donde se indica la dosis de mantenimiento en pacientes adultos, así como el costo de otros AINEs-NS incluidos en el PNME, asimismo, se considera la diferencia de costos entre estos tratamientos:

Medicamento	Dosis Diaria (mg)	Nº de Tab	Costo/unidad S/. <sup>9</sup>	Costo Tto/día S/.	Costo Tto/completo o S/.	Δ costo: Celecoxib – otro AINE
Celecoxib 200mg cap	400 <sup>4</sup>	2	0,42 <sup>9</sup>	0,84	2,52	
Ibuprofeno 400 mg tab	1600 <sup>4</sup>	4	0,029 <sup>9</sup>	0,12	0,35	2,17
Naproxeno 500 mg tab	1500 <sup>4</sup>	3	0,163 <sup>25</sup>	0,49	1,47	1,05
Diclofenaco sódico 25 mg/ml x 3 ml iny	150 <sup>7</sup>	2	0,30 <sup>24</sup>	0,6	1,2*	1,32

\* Dosis de 75mg a 150mg, con un tratamiento máximo por dos días.

- Se ha estimado el número de pacientes/año candidatos al tratamiento en la institución solicitante como 2400 pacientes, de acuerdo a ello, el costo estimado anual del tratamiento con Celecoxib sería de S/. 6048 y con Ibuprofeno de S/.835.2; lo que haría una diferencia en el costo anual entre ambos tratamientos de S/. 5212.8.

### III. CONCLUSIONES

- Las enfermedades inflamatorias que cursan con dolor agudo incluyen dolor post-operatorio, dolor dental, dismenorrea y desordenes musculoesqueléticos, entre otros; estados que requieren alivio del dolor y reducción de la inflamación, por ello se considera como tratamiento inicial a los medicamentos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios (AINEs) y de ser el caso, se agregan a terapias no farmacológicas como reposo, hielo, compresión y elevación. Los AINEs no selectivos como el Diclofenaco, Naproxeno e Ibuprofeno y un inhibidor selectivo de la COX-2 como el Celecoxib, están indicados en el tratamiento de estos procesos inflamatorios.
- El Celecoxib tiene alta especificidad por la enzima COX-2, entonces no inhibe la formación de las prostaglandinas protectoras de la mucosa digestiva, aunque sí inhibe la formación de la prostaciclina





MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año del Deber Ciudadano"*

I<sub>2</sub> que tiene efecto antiagregatorio. Los AINEs como Diclofenaco, Ibuprofeno y Naproxeno muestran eficacia comparable al Celecoxib al aliviar los estados inflamatorios que cursan con dolor agudo; por ello la elección dependerá de la dosis, seguridad y costo de estos medicamentos.

- El Celecoxib tiene menor incidencia de reacciones adversas gastrointestinales que los AINEs no selectivos, aunque no se ha demostrado que el Celecoxib ofrezca beneficios adicionales en pacientes que también reciben AAS para prevenir problemas cardíacos; en pacientes hospitalizados, el uso de los AINEs está relacionado con mayor riesgo de sangrado en el lugar de la operación como en el tracto gastrointestinal. Asimismo, el Celecoxib está contraindicado en el tratamiento de dolor en pacientes operados de cirugía coronaria. Entonces, el riesgo/beneficio para el uso de Celecoxib depende de la acumulación de los otros efectos adversos no gastrointestinales, donde los datos resultan controversiales, especialmente en pacientes ancianos y en quienes los infartos son altos. Sin embargo, los AINEs en general presentan menos riesgos si se utilizan por corto tiempo.
- El Celecoxib tableta, para administración por vía oral, no se encuentra considerado en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente; actualmente tiene 42 registros sanitarios en vigencia. En el 2005 la FDA indicó que en el inserto de Celecoxib se debe destacar que tiene un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares.
- En el tratamiento de procesos inflamatorios agudos se observa que el costo anual del uso de Celecoxib por vía oral, sería notablemente superior al coste anual del tratamiento con Ibuprofeno, Naproxeno ó Diclofenaco.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Celecoxib 200 mg cápsula realizada por el Hospital de Emergencias Casimiro Ulloa **no se encuentra justificada** para el tratamiento de procesos inflamatorios agudos, pues existen otras alternativas más costo efectivas consideradas en el PNME.

#### **IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA**

1. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2006. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd>.
2. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 14. Medicamentos esenciales 14th edición (marzo de 2005).
3. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
4. Drugdex Evaluations. Micromedex® Healthcare Series. Celecoxib. Ibuprofen. Naproxen en <http://www.thomsonhc.com> Accesado Enero 2007.
5. USP DI® Drug Information for the Health Care Professional. Micromedex® Healthcare Series. Celecoxib en <http://www.thomsonhc.com>. Accesado Enero 2007.
6. Food and Drug Administration. Budesonide en [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Search\\_Drug\\_Name](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Search_Drug_Name). Accesado en Enero 2007.
7. British National Formulary. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Accesado Enero del 2007.
8. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/aplicaciones/Perudis/listado-b.asp>. Accesado en Enero 2007.
9. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de Adquisición SISMED-DAUM. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Al 31 de Julio del 2006.
10. Jones R. Efficacy and safety of COX 2 inhibitors New data are encouraging but the risk: benefit ratio remains unclear. BMJ 2002;325:607-8
11. Goldstein J., et al. Reduced Incidence of Gastroduodenal Ulcers With Celecoxib, a Novel Cyclooxygenase-2 Inhibitor, Compared to Naproxen in Patients with Arthritis. The American Journal of Gastroenterology 2001;96:1019-1027.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año del Deber Ciudadano"*

12. Hochberg M. Treatment of Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis With COX-2–Selective Inhibitors: A Managed Care Perspective. *The American Journal of Managed Care* 2002;8:S502-S517.
13. Barden J, Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Celecoxib Oral en Dosis única para el Dolor Post-operatorio. En la Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>. Fecha de última modificación: 24/02/2003
14. Garner S, Fidan D, Frankish R, Judd M, Shea B, Towheed T, Wells G, Tugwell P. Celecoxib para la Artritis Reumatoide. En la Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Fecha de última modificación: 21/08/2002.
15. Mason L, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Dosis única oral de Naproxeno y Naproxeno sódico para el dolor post-operatorio agudo. En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. Fecha de la modificación: 25 de agosto de 2004.
16. Mukherjee D., et al. Risk of Cardiovascular Events Associated With selective COX-2 Inhibitors. *JAMA* 2001;286 (8); 954-959.
17. Edwards JE, Meseguer F, Faura CC, Moore RA, McQuay HJ. Dipirona en dosis única para el dolor agudo post-operatorio. En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. Fecha de la modificación más reciente: 2 de mayo de 2001.
18. Petri M., et al. Celecoxib Effectively Treats Patients with Acute Shoulder Tendinitis/Bursitis. *The Journal of Rheumatology* 2004;31(8);1614-1620.
19. Solomon S., et al. Cardiovascular Risk Associated with Celecoxib in a Clinical Trial for Colorectal Adenoma Prevention. *The New England Journal of Medicine* 2005;352;
20. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ, Wiffen PJ, Edwards JE. Dosis oral única de Ibuprofeno y diclofenac para el dolor post-operatorio. En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. Fecha de la modificación significativa más reciente: 03 de setiembre de 1998.
21. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (04/07/05): COX-2 Selective (includes Bextra, Celebrex, and Vioxx) and Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) accesado en <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/celebrex/celebrex-hcp.pdf>
22. Nadarajah A, Abraham L, Lau F L, Hwang L J, Fakir-Bolte C. Efficacy and tolerability of Celecoxib compared with diclofenac slow release in the treatment of acute ankle sprain in an Asian population. *Singapore Med J* 2006; 47(6):534-542.
23. Malmstrom K., et al. A Comparison of Rofecoxib Versus Celecoxib in Treating Pain After Dental Surgery: A Single-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-and Active-Comparator-Controlled, Parallel-Group, Single-Dose Study Using the Dental Impaction Pain Model. *Clinical Therapeutics* 2002; 24(10):1549-1560.
24. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de Adquisición SISMED-DAUM. Hospital Hospital de Emergencias Jose Casimiro Ulloa. Al 30 de Noviembre del 2006.
25. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de Adquisición SISMED-DAUM. Hospital Instituto Especializado de Enfermedades Neoplásicas. Al 30 de Noviembre del 2006.
26. Wheeler P. y Batt M. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs adversely affect stress fracture healing? A short review. *British Journal of Sports Medicine* 2005;39;65-69.
27. Barbe M. y Barr A. Inflammation and the pathophysiology of work-related musculoskeletal disorders. *Brain Behav Immun.* 2006; 20(5): 423–429.

Lima, 31 de Enero del 2007

SVL/RRT/rrt