



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año de la Consolidación democrática"*

**MEDICAMENTOS NO INCLUIDOS EN EL PNME  
RESOLUCION MINISTERIAL Nº 611-2004**

**DIRECCION DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS**

**Equipo de Uso Racional de Medicamentos**

**I. DATOS DE LA SOLICITUD:**

Medicamento solicitado:	Celecoxib 200mg cápsula
Institución:	Hospital Nacional Cayetano Heredia
Condicion(es) clínica(s) asociada(s):	Inflamación y Dolor
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 / 400 mg
Vía de administración	Vía oral
Costo diario S/.	S/. 2.80
Otros Datos de la solicitud:	Duración del tratamiento: crónico

<b>Bimestre</b>	<b>Casos estimados</b>	<b>Cantidad solicitada</b>	<b>Cantidad adquirida</b>
Mar-Abr 2005	1700	10200	3360
May-Jun 2005	1700	10200	2160
Set-Oct 2005	1700	10200	7400



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año de la Consolidación democrática"*

## INFORME TECNICO Nº 039 - 2006

### Celecoxib 200mg Cápsula

#### II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME:	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:	Octubre 2006
Condición(es) clínicas evaluadas:	Inflamación crónica

#### INTRODUCCION

- La artritis reumatoide (AR) es un trastorno autoinmunitario sistémico que incluye la inflamación articular persistente, es una enfermedad incurable donde el control de la inflamación y de los síntomas asociados, como dolor y rigidez, puede mejorar la calidad de vida y retrasar su evolución<sup>14</sup>.
- La AR afecta a alrededor de 0,5% a 1% de la población en todo el mundo, la edad habitual de inicio es de 20 a 45 años de edad, más del 75% de los pacientes son mujeres. Las estimaciones recientes en poblaciones occidentales señalan una incidencia anual de 0,5 cada 1000 habitantes, la prevalencia es muy superior (8 cada 1000 habitantes) por tratarse de una enfermedad crónica<sup>14</sup>. La AR y otras condiciones inflamatorias crónicas asociadas son las causas más comunes de inhabilidad en los Estados Unidos, afectan al 16% de americanos. La enorme carga económica y social de la AR y osteoartritis (OA) incluyen el incremento de costos en salud, baja productividad y disminución de la calidad de vida; esta carga se puede incrementar con la edad<sup>12</sup>.
- En el tratamiento de estas enfermedades inflamatorias inicialmente se utilizan procedimientos no farmacológicos como la educación de los pacientes, el asesoramiento nutricional, la fisioterapia y la terapia ocupacional; durante el siglo pasado los AINEs fueron importantes en el tratamiento de la AR y a partir de los años ochenta, los AINEs se han utilizado junto con los fármacos antirreumáticos complementarios modificadores de la enfermedad<sup>14</sup>. Los AINEs siguen siendo importantes en la reducción del dolor y la inflamación en la AR<sup>14</sup>.
- Los AINEs proveen efectivo alivio de los síntomas<sup>11,15</sup>, reducen el dolor y mejoran la función en los individuos con artropatías mecánicas e inflamatorias<sup>10</sup>, por ello son frecuentemente usados para el manejo del dolor e inflamación asociados con OA o AR<sup>11</sup>.



**MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*"Año de la Consolidación democrática"*

- Los AINEs tradicionales o no selectivos (NS) inhiben ambas isoformas de la enzima Ciclooxygenasa (COX), son efectivos en el manejo del dolor de OA y AR, sin embargo estas son asociadas con un riesgo incrementado de efectos adversos en tracto gastrointestinal (TGI) alto<sup>12</sup>. 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 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 el primero en la clase de inhibidores COX-2 que tiene alta especificidad por esta enzima a dosis terapéuticas<sup>11</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 por OA de rodilla es 1 a 2 semanas y en AR es 2 semanas<sup>4</sup>. 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 recomendada para AR y OA es 200 mg/día la cual puede ser administrada como una dosis simple o dividida en dosis de 100mg 2v/día<sup>4</sup>; si fuera necesario, la dosis se incrementa hasta un máximo de 200 mg 2v/día<sup>7,14</sup>; también se considera que en la AR hay un mayor grado de inflamación articular, por tal motivo se utilizan dosis mayores de Celecoxib que para el tratamiento de la OA.<sup>14</sup>
- La Food and Drug Administration (FDA) aprobó el Celecoxib en 1998<sup>4,12</sup>. Actualmente su uso se ha aprobado en el tratamiento de la OA y AR en pacientes adultos, habiéndose demostrado un alivio significativo del dolor después de 1 a 2 semanas; asimismo, el uso de Ibuprofeno y Naproxeno también está aprobado en el tratamiento de OA y AR de pacientes adultos<sup>4</sup>.
- Según el British National Formulary (BNF) el uso de Celecoxib está aprobado para el alivio sintomático del dolor y la inflamación en OA y AR, debe estar indicado específicamente en quienes tienen un alto riesgo de desarrollar úlceras gastroduodenales, perforación o sangrado y después de una valoración de riesgo CV<sup>7</sup>. Asimismo, el BNF indica que el Ibuprofeno tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, con pocos efectos adversos que otros AINEs-NS y considera al Naproxeno como una de las primeras



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año de la Consolidación democrática"*

elecciones porque combina buena eficacia con una baja incidencia de efectos adversos, aunque mayores que el Ibuprofeno<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 cápsulas, comprimidos recubiertos y tabletas recubiertas los cuales cuentan con 32, 01 y 03 registros sanitarios vigentes, respectivamente<sup>7</sup>. También existen 07 y 73 registros sanitarios vigentes de Naproxeno 500mg tableta y Naproxeno sódico 550mg tableta, respectivamente; asimismo, hay 78 registros sanitarios vigentes de Ibuprofeno 400mg tableta<sup>7</sup>.

## EFICACIA

- Un metanálisis de ensayos aleatorizados que compara el Celecoxib con AINEs tradicionales (como Diclofenaco, Naproxeno o Ibuprofeno) o placebo, en 15172 pacientes con OA y AR, encontró una eficacia equivalente entre Celecoxib y los AINEs comparados<sup>10</sup>, asimismo en un estudio multicéntrico doble ciego con 537 pacientes se observó que Celecoxib (200mg bid) y Naproxeno (500mg bid) producen similar mejoría según las valoraciones globales de eficacia en AR<sup>11</sup>.
- Un metanálisis de cinco ensayos controlados aleatorios con 4465 pacientes con AR, tres de los estudios también incluyeron a individuos con OA, evaluó la eficacia y seguridad clínica del Celecoxib en la AR, los comparadores fueron placebo, Naproxeno, Diclofenaco e Ibuprofeno. Las pruebas revisadas sugieren que el Celecoxib regula los síntomas de AR en un grado similar al de los comparadores activos examinados (Naproxeno, Diclofenaco e Ibuprofeno). Comparado con placebo, el porcentaje de pacientes que muestran mejoría según los criterios ACR20 (American College of Rheumatology: el 20% de mejoría en los recuentos de articulaciones sensibles a la palpación y tumefactas más una mejoría del 20% en tres de las cinco medidas centrales) en la cuarta semana fue de 42/82 (51%) en el grupo de 200 mg de Celecoxib 2v/día y de 43/82 (52%) en el grupo de 400 mg de Celecoxib 2v/día; porcentajes significativamente diferentes del grupo placebo en el que la mejoría fue de 25/85 (29%)<sup>14</sup>. En el grupo de Naproxeno 81/225 individuos mostraron una respuesta ACR20 en comparación con 95/240 en el grupo de 100 mg 2v/día, 103/235 en el grupo de 200 mg 2v/día y 85/217 en el grupo de 400 mg 2v/día; los RR de mejoría fueron 1,1 (IC del 95%: 0,8 - 1,4); 1,2 (IC del 95%: 1,0 - 1,5) y 1,1 (IC del 95%: 0,9 - 1,4) respectivamente, lo que indica que no existe una diferencia estadísticamente significativa. Cuando se evalúa Celecoxib vs Diclofenaco, 80/326 (25%) individuos que recibieron Celecoxib y 73/329 (22%) individuos que recibieron Diclofenaco mejoraron según el índice de individuos que responden al tratamiento ARC20 [RR: 1,1 (IC del 95%: 0,8; 1,5)]<sup>14</sup>.
- Un metanálisis de 09 ensayos clínicos controlados, aleatorizados y doble ciego, con 15187 pacientes, para determinar eficacia, seguridad GI y tolerabilidad de Celecoxib usado en el tratamiento de OA y AR, comparó hasta 12 semanas de tratamiento al Celecoxib con otros AINEs (Naproxeno 500mg 2v/día y Diclofenaco 75mg 2v/día) o placebo; con Celecoxib la respuesta ACR20 fue 4% mas alta (95% IC -0.2 a 0.36), 9% más (-0.1 a 0.32) mostró mejora en el número de articulaciones dolorosas y 2% más (-0.15 a 0.22) mostró mejora en el número de articulaciones inflamadas; concluyó que el Celecoxib y los AINEs son igualmente efectivos para todos los resultados de eficacia, pues no existe diferencia significativa con los otros AINEs<sup>15</sup>.
- A dosis de 100 a 200mg bid, Celecoxib mostró ser similar en eficacia al Naproxeno (500mg bid) y significativamente mas efectivo que el placebo aliviando el dolor en OA, mientras



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año de la Consolidación democrática"*

producía pocas úlceras detectables endoscópicamente<sup>12</sup>, asimismo la mayoría de ensayos clínicos han demostrado que la eficacia terapéutica de los IS.COX-2 es equivalente a la de los AINEs-NS en pacientes con OA, como se observa en un ensayo multicéntrico de 12 semanas en 13274 pacientes con OA de cadera, rodilla o mano, que demostró que el Celecoxib 200 o 400 mg qd provee similar alivio del dolor comparado con Naproxeno 1000 mg qd y Diclofenaco 100 mg qd<sup>12</sup>.

- Un estudio aleatorizado en 1149 adultos con síntomas de AR, que recibieron Celecoxib 100, 200 o 400 mg bid; Naproxeno 500 mg bid ó placebo; encontró una mejoría mas significativa en los signos y síntomas de AR en los grupos de Celecoxib y Naproxeno comparado con placebo, dentro de las 2 semanas de inicio de tratamiento, esta mejora fue sostenida a lo largo de las 12 semanas del estudio, lo que sugiere que los IS.COX-2 son comparables en eficacia terapéutica con altas dosis de AINEs tradicionales en pacientes con OA y AR<sup>12</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, pues se observa similar mejora en el dolor y síntomas de OA de la rodilla, con Celecoxib 200mg y Diclofenaco 150mg qd<sup>12</sup>. Asimismo, el Celecoxib ha sido comparado con el Naproxeno, encontrándose que el efecto antiinflamatorio y analgésico de estos agentes parecen ser similares en AR y OA; 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 disrritmia 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%), úlcera 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>.
- 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>.
- Los AINEs se utilizan para controlar los síntomas de AR, pero se asocian con toxicidad GI significativa que incluye el riesgo de perforaciones gastroduodenales, úlceras y hemorragias potencialmente mortales<sup>14</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



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año de la Consolidación democrática"*

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>.
- Un estudio controlado, aleatorizado y doble ciego donde el 57% de un total de 8059 pacientes con OA o AR, terminaron un tratamiento de 6 meses, recibieron Celecoxib 400mg 2v/día vs AINEs (Ibuprofeno 800mg 3v/día o Diclofenaco 75mg 2v/día) y se permitió el uso de Acido acetilsalicílico (AAS) para profilaxis CV; encontró una incidencia anual de complicaciones de úlceras en el TGI superior en pacientes tratados con Celecoxib (0.76%:11 eventos/1441 pacientes al año) vs una incidencia de 1.45% (20 eventos/1384 pacientes -año) para pacientes que están tomando AINEs (P=0.09), el RR para Celecoxib comparado con AINEs fue 0.53 (95% IC, 0.26 – 1.11) con NND de 147, lo que indica que al tratar durante 1 año a 147 pacientes con AINEs-NS en lugar de Celecoxib se produce una complicación de úlcera GI superior. La incidencia anual de úlcera GI superior mas úlcera sintomática con Celecoxib fue 2.08% (30 eventos/1441 pacientes-año) vs 3.54% (49 eventos/1384 pacientes-año) para pacientes que estaban tomando AINEs (P=0.02), el RR para Celecoxib comparado con AINEs fue 0.59 (95% IC, 0.38-0.94), con NND de 69 que indica que al tratar durante 1 año a 69 pacientes con AINEs-NS en lugar de Celecoxib se producirá una complicación de úlcera mas síntomas<sup>17</sup>.
- Un metanálisis de 09 ensayos clínicos controlados, aleatorizados y doble ciego, con 15187 pacientes, para determinar eficacia, seguridad GI y tolerabilidad de Celecoxib usado en el tratamiento de OA y AR, comparó hasta 12 semanas el tratamiento de Celecoxib con otros AINEs (Naproxeno 500mg 2v/día, Ibuprofeno 800mg 3v/día y Diclofenaco 75mg 2v/día) o placebo; comparando con otros AINEs, los pacientes que tomaron Celecoxib mostraron un índice de abandono a eventos adversos GI que fue 46% mas bajo (95% IC 0.29 – 0.58; NNT 35 a tres meses), la incidencia de úlceras detectables por endoscopia que fue 71% mas baja (59% a 79%; NNT 6 a 3 meses), la incidencia de síntomas de úlceras, perforaciones, hemorragias y obstrucciones fue 39% mas baja (4% a 61%; NNT 208 a 6 meses); asimismo, cuando Celecoxib se comparó con otros AINEs, la reducción fue mas grande (73%, 0.52 - 0.84) en los que no tomaban AAS<sup>15</sup>.
- Un metanálisis de ensayos aleatorizados que compara Celecoxib con AINEs tradicionales (Diclofenaco, Naproxeno o Ibuprofeno) o placebo, en 15172 pacientes con OA y AR, demostró mas tolerabilidad en términos de abandono del estudio como resultado de los efectos adversos GI con Celecoxib y una incidencia mas baja de las complicaciones en TGI alto, incluyendo úlceras sintomáticas, perforación y hemorragia; estos estudios no disponen de un análisis para examinar secuelas mas largas como muertes o eventos cardiovasculares<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



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año de la Consolidación democrática"*

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 cardíaca, 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 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>.
- Un metanálisis de cinco ensayos controlados aleatorizados con 4465 pacientes con AR, donde tres de los estudios también incluyeron a individuos con OA, comparó Celecoxib versus placebo, Naproxeno, Diclofenaco e Ibuprofeno, encontró que el RR de desarrollo de una úlcera de 3 mm o mayor en el grupo de 100 mg de Celecoxib 2v/día (n=148) fue 1,5 (IC del 95%: 0,5-4,8); en el grupo de 200 mg 2v/día (n=145) fue 1,0 (IC del 95%: 0,3-3,5) y en el grupo de 400 mg 2v/día (n=130) fue 1,5 (IC del 95%: 0,5-5,0). El número total de eventos adversos presentes fue similar 222/326 (68%) en el grupo de Celecoxib en comparación con 239/329 (73%) en el grupo de Diclofenaco [RR: 0,9 (IC del 95%: 0,9-1,0)] pero los individuos del grupo de Diclofenaco experimentaron un mayor número de eventos adversos GI (118/326 (36%) en comparación con 159/329 (48%) [RR: 0,8 (IC del 95%: 0,6-0,9)]; los datos revisados de seis meses apoyan una reducción de la tasa de complicaciones gastroduodenales con Celecoxib, pero existen también pruebas que sugieren que estos beneficios pueden no ser evidentes a largo plazo y que el Celecoxib no ofrezca ningún beneficio adicional en pacientes que también reciben AAS en dosis baja para prevenir problemas cardíacos<sup>14</sup>.
- En un estudio multicéntrico doble ciego, con grupos paralelos, de 537 pacientes con OA o AR se determinó el daño gastroduodenal después de 4,8 y 12 semanas de terapia, la incidencia de úlcera gastroduodenal después de tratamiento con Celecoxib y Naproxeno fueron 4% versus 19% en el intervalo de 0 a 4 semanas ( $p < 0.001$ ), 2% versus 14% en el intervalo de 4 a 8 semanas ( $p < 0.001$ ) y 2% versus 10% en el intervalo de 8 a 12 semanas ( $p < 0.001$ ). Celecoxib produce una incidencia significativamente más baja de úlceras gástricas ( $p < 0.001$ ) y duodenales ( $p < 0.03$ )<sup>11</sup>.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año de la Consolidación democrática"*

- Un ensayo multicéntrico de 12 semanas en 13274 pacientes con OA, evaluó el tratamiento con Celecoxib versus AINEs-NS, mostró que el grupo con Celecoxib tuvo una tasa mas baja de úlceras sintomáticas o complicaciones (1%) comparado con un grupo de pacientes tratados con AINEs-NS (2.1%). Se demostró que la terapia con AINEs-NS fue asociada con una incidencia mas significativa a importantes eventos adversos en el TGI superior comparados con pacientes que recibieron COX-2 selectivos<sup>12</sup>.
- En un estudio aleatorizado en 1149 adultos con síntomas de AR, que recibieron Celecoxib bid, Naproxeno ó placebo, se observó una incidencia global de efectos adversos GI de 19% para el placebo, 28%, 25% y 26% para los grupos con Celecoxib 100, 200 o 400 mg bid respectivamente y 31% para Naproxeno; una clara evidencia sugiere que los IS.COX-2 comparten los mismos efectos que los AINEs-NS en la presión sanguínea y la función renal, cuando se dan a dosis eficaces similares, asimismo, aunque los resultados sean controversiales, se ha sugerido la posibilidad de riesgo incrementado de eventos CV asociados a IS.COX-2 comparados con la terapia con AINEs-NS. En el estudio SUCCESS, la tasa de hospitalización por eventos en TGI alto fueron 2 a 4 veces mas bajos y menos recursos de salud relacionados a TGI fueron usados en pacientes con Celecoxib que en pacientes tratados con AINEs<sup>12</sup>.
- Los datos del estudio VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) realizado a 5 años comparando Rofecoxib con Naproxeno en pacientes con AR, indicaron un incremento del riesgo de eventos trombóticos CV en pacientes que estaban tomando Rofecoxib 50mg qd para AR (a dosis 2 a 4 veces mas grandes que las aprobadas para su uso en pacientes con OA y dos veces mas grande que el uso aprobado en pacientes con AR) comparado con pacientes que estaban tomando 500mg bid. No se recomienda tomar bajas dosis de IS.COX-2 en lugar de AAS, pues ellos no inhiben la síntesis de tromboxanos derivada de las plaquetas<sup>12</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>.
- 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 flúidos y en anemia preexistente<sup>4</sup>.
- Los IS.COX-2 no inhiben la síntesis de tromboxanos derivada de las plaquetas, por ello, se indica el uso concomitante de bajas dosis de AAS en pacientes que requieren profilaxis CV; además, 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>.





**MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*"Año de la Consolidación democrática"*

- 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 cardiaca isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad de la arteria periférica y en falla cardiaca 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>.
- 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>.
- 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 revisen para incluir una contraindicación de uso en pacientes inmediatamente post-operados de cirugía de bypass de arteria coronaria<sup>21</sup>.

## **COSTO**

- Una evaluación de los costos del tratamiento de AR y OA, tomando en cuenta los costos de medicación y costos de efectos adversos GI y CV, llevó a una evaluación económica de costo-efectividad de Celecoxib comparado con AINEs como Diclofenaco e Ibuprofeno, en pacientes que no tomaron bajas dosis de AAS para la prevención de enfermedades CV, estos resultados están basados en los resultados clínicos (incluyendo eventos GI e infarto al miocardio) en el ensayo CLASS, estos resultados clínicos se extrapolaron en un período de 5 años y se concluye que los IS.COX-2 selectivos son costo-efectivos para pacientes que tienen un alto riesgo de eventos GI<sup>12</sup>.
- Un estudio realizó un análisis de costo-efectividad y costo-utilidad para evaluar tres estrategias de manejo de AR crónica: 1) un AINE-NS genérico solo (Naproxeno 500mg 2v/día); 2) AINE mas Lansoprazol 15mg/día un inhibidor de la bomba de protones (IBP) y 3) un inhibidor selectivo de la COX-2 solo (Celecoxib 200mg/día o Rofecoxib 25mg/día). La sensibilidad del análisis evaluó el impacto de los riesgos GI de los pacientes y el uso de AAS; en pacientes de riesgo promedio se observó que los costos del esquema de AINE+IBP se incrementaron \$45,350 por complicaciones de úlceras adicionales evitables y \$309,666 por costo ajustado por calidad de vida al año (QALY) ganado comparado con la estrategia de AINE-NS solo; el incremento del costo del esquema AINE-NS + IBP cae a \$4,355 por complicación de úlcera evitable y \$28,000 por QALY ganado en pacientes de alto riesgo para un evento GI y que no habían recibido AAS. El esquema de coxibs fue menos efectivo y mas caro que el esquema de AINE+IBP. El esquema AINE-NS + IBP registra un incremento en el costo de \$16,341 por complicación evitable de úlcera versus AINE-NS en pacientes con bajo riesgo GI usando AAS. La sensibilidad del análisis revela que el esquema de AINE-NS+IBP viene a ser la propuesta predominante en pacientes con alto riesgo para eventos adversos por AINEs (como los pacientes que están tomando AAS con uno o mas factores de riesgo



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año de la Consolidación democrática"*

para complicaciones GI) y concluye que los AINEs-NS son mas costo efectivos en pacientes de bajo riesgo de eventos adversos. Sin embargo la adición de IBP a un AINE-NS puede ser la estrategia preferida en pacientes que están tomando AAS o tienen un alto riesgo para eventos adversos GI o CV<sup>20</sup>

Entre otras consideraciones para la adquisición y prescripción de Celecoxib en pacientes con OA o AR, se considera el costo tratamiento/día y Costo tratamiento/mensual (usado como tratamiento crónico), 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 solos y tratamiento asociado de estos AINEs-NS con gastroprotectores como Ranitidina, todos ellos, incluidos en el PNME, asimismo, se considera la diferencia de costos entre estos tratamientos:

Medicamento	Dosis Diaria (mg) <sup>4</sup>	Nº de Tab	Costo/unidad S/. <sup>9</sup>	Costo Tto/día S/.	Costo Tto/mes S/.	Δ costo Celecoxib – otra tto
Celecoxib 200mg cap	200	1	0,42	0,42	12,6	
Ibuprofeno 400 mg tab	1600	4	0,029	0,12	3,48	9,1
Naproxeno 500 mg tab	1000	2	0,163	0,33	9,78	2,8
Ranitidina 300mg tab	300	1	0,068	0,07	2,04	
Ibuprofeno 400 mg tab + Ranitidina 300mg tab	1600 + 300	4 + 1	0,12 + 0,068	0,18	5,52	7,1
Naproxeno 500 mg tab + Ranitidina 300 mg tab	1000 + 300	2 + 1	0,33 + 0,068	0,39	11,82	0,8

- Se ha estimado el número de pacientes/año candidatos al tratamiento en la institución solicitante como 1700 pacientes, además se ha considerado que el tratamiento de la AR es crónico y que los casos estimados en el bimestre se mantienen todo el año sin considerar nuevos casos; de acuerdo a ello se ha realizado el costo estimado anual en el que se observa que el coste del tratamiento anual con Celecoxib sería de S/. 21420, para Ibuprofeno sería de S/.5916, lo que haría una diferencia en el costo anual entre ambos tratamientos de S/. 15504, asimismo el costo anual del tratamiento con Ibuprofeno mas Ranitidina sería de S/. 9384 siendo menor (en S/.12036) que el costo anual del tratamiento con Celecoxib.

### III. CONCLUSIONES

- Las enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide y osteoartritis requieren el control de la inflamación y de los síntomas asociados como dolor y rigidez, para mejorar la calidad de vida y retrasar la evolución de estas enfermedades. Por ello, se considera como tratamiento inicial no farmacológico a la educación del paciente, el asesoramiento nutricional, la fisioterapia y la terapia ocupacional; asimismo, como tratamiento farmacológico, el uso de los AINEs no selectivos como Ibuprofeno y Naproxeno e Inhibidores selectivos de la COX-2 como Celecoxib, están aprobados en el tratamiento de estas enfermedades.
- El Celecoxib tiene alta especificidad por la enzima COX-2 por ello no inhibe la formación de las prostaglandinas protectoras de la mucosa digestiva, aunque sí inhibe la formación de la prostaciclina I<sub>2</sub> que tiene efecto antiagregatorio. Los AINEs como Ibuprofeno y Naproxeno son igualmente efectivos que el Celecoxib para todos los resultados de eficacia en el tratamiento de artritis reumatoide y osteoartritis.
- El Celecoxib tiene menor incidencia de reacciones adversas gastrointestinales que los AINEs no selectivos, aunque no se ha demostrado que estos beneficios sean evidentes a largo plazo,



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Año de la Consolidación democrática"*

así como que el Celecoxib no ofrezca ningún beneficio adicional en pacientes que también reciben AAS para prevenir problemas cardiacos. Además, muchos estudios no disponen de un análisis para examinar secuelas mas largas como muertes o eventos cardiovasculares de los AINEs, por ello 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.

- Se recomienda tener precaución en la prescripción de Celecoxib en pacientes con riesgo de morbilidad cardiovascular, pues existe un riesgo incrementado de serios eventos tromboticos cardiovasculares, infarto del miocardio y accidente cerebrovascular; riesgos que pueden incrementarse con la duración del uso y en pacientes con riesgo para enfermedades cardiovasculares. Asimismo, el Celecoxib está contraindicado en el tratamiento de dolor en pacientes operados de cirugía coronaria.
- El Celecoxib en cápsulas y comprimidos, 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 vigente; actualmente tiene 36 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 artritis reumatoide y osteoartritis se observa que el costo anual del uso de Celecoxib por vía oral, sería notablemente superior al coste anual del tratamiento con Ibuprofeno ó Naproxeno, asimismo el tratamiento con Celecoxib es superior a otras terapias asociadas de AINEs con Ranitidina.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Celecoxib 200 mg cápsula, autorizada por el Comité Farmacológico del Hospital Nacional Cayetano Heredia **no se encuentra justificada** para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, pues existen otras alternativas mas 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 Octubre 2006.
5. USP DI® Drug Information for the Health Care Professional. Micromedex® Healthcare Series. Celecoxib en <http://www.thomsonhc.com>. Accesado Octubre 2006.
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 Octubre 2006.
7. British National Formulary. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Accesado Octubre del 2006.
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 Octubre 2006.
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



**MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*"Año de la Consolidación democrática"*

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.
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 Postoperatorio. 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. Deeks J., et al. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of Celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002;325;619-623.
16. Mukherjee D., et al. Risk of Cardiovascular Events Associated With selective COX-2 Inhibitors. *JAMA* 2001;286 (8); 954-959.
17. Silverstein F., et al. Gastrointestinal Toxicity with Celecoxib vs Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. The CLASS Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2000;284;1247–1255.
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. Spiegel B., et al. Minimizing Complications from Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: Cost-Effectiveness of Competing Strategies in Varying Risk Groups. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 2005; 53(2);185-197.
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>

Lima, 05 de Diciembre del 2006

ICG/RRT/rrt