

Etoricoxib

Perfil de seguridad gastrointestinal de Etoricoxib

Introducción

Los agentes anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) son ampliamente utilizados para el tratamiento del dolor agudo de diferente origen y en el tratamiento del dolor y de la inflamación relacionados con osteoartritis y artritis. Estos agentes actúan mediante la inhibición de la sintetasa de prostaglandinas G/H que cataliza la transformación del ácido araquidónico en una serie de mediadores lipídicos prostanoideos (prostaglandinas y tromboxanos). Esta enzima tiene dos isoformas conocidas como ciclo-oxigenasas (COX) 1 y 2. La COX-1 se expresa en forma constitutiva en la mayoría de células y los prostanoideos derivados son esenciales para la función normal endocrina y renal, la integridad de la mucosa gástrica y la coagulación. La COX-2 es inducible por estímulos inflamatorios, hormonas y factores de crecimiento y los prostanoideos derivados participan en procesos inflamatorios y proliferativos.^{1,2}

Los AINE tradicionales inhiben tanto la COX 1 como la COX 2, son fármacos efectivos con acción anti-inflamatoria, analgésica y antipirética; sin embargo, su uso a largo plazo se ve limitado por sus efectos gastrointestinales, tales como dispepsia, epigastralgia y, en ocasiones por complicaciones como perforación, obstrucción o hemorragia a partir de úlceras gástricas o duodenales. Se estima que estas complicaciones gastrointestinales de los AINE ocurren en 2% a 4% de los usuarios y son una causa considerable de mortalidad mundial (Tabla 1).^{1, 2, 3}



Preludyo®

Pregabalina

Recupera tu vida,
deja atrás el dolor

Preludyo® es efectivo y seguro en:

- Dolor neuropático
- Fibromialgia
- Trastorno de ansiedad generalizada
- Coadyuvante en convulsiones parciales



Tecnoquímicas,
Totalmente Confiable

PRELUDYO® Pregabalina. **Composición:** Cada cápsula dura contiene pregabalina 75 mg, 150 mg o 300 mg; excipientes c.s. **Indicaciones:** Coadyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad. Tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos. Tratamiento de dolor neuropático central en adultos, manejo de síndrome de fibromialgia, para el manejo del trastorno de la ansiedad generalizada (TAG). **Posología:** Según prescripción médica. **Vía de administración:** Oral. **Contraindicaciones y advertencias:** Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Ideas de autolesión o suicidio. **ALMACENAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30 °C. MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. VENTA BAJO FÓRMULA MÉDICA.** Fabricado por Tecnoquímicas S.A., Jamundí - Colombia. Comercializado por Tecnoquímicas S.A., Cali - Colombia. Colombia: Reg. San. No. INVIMA 2011 M-0012354, Reg. San. No. INVIMA 2010 M-0011762, Reg. San. No. INVIMA 2012 M-0013013.

Para mayor información disponible al cuerpo médico llame gratis al **01 8000 523339**.
Información dirigida exclusivamente al cuerpo médico.



Perfil de seguridad gastrointestinal de Etoricoxib

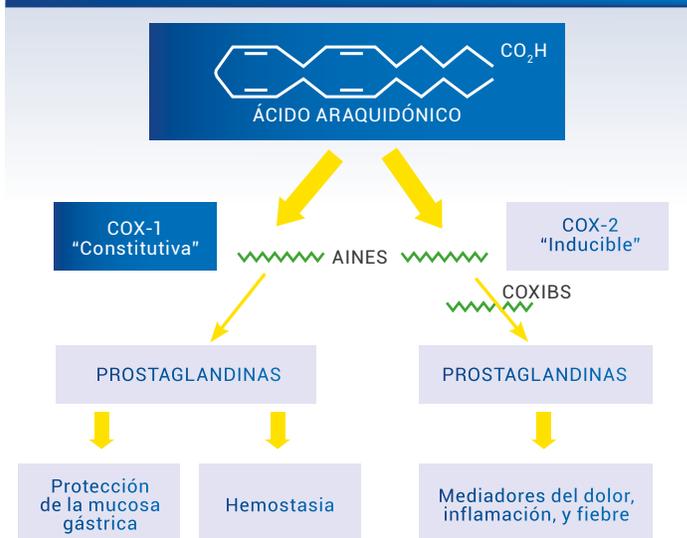
Tabla 1. Comparación de la toxicidad gastrointestinal de los AINE.

Medicamento	Riesgo relativo de complicaciones gastrointestinales
Ibuprofeno	1,0
Ácido acetilsalicílico	1,6
Diclofenaco	1,8
Naproxeno	2,2
Indometacina	2,4
Piroxicam	3,8
Ketoprofeno	4,2
Azopropazona	9,2

Giner CCF y Navaza P. Medicina Basada en la Evidencia de los AINE y COXIB. Actualidad Farmacología y Terapéutica 2013; 11: 98-107.

Con el ánimo de mejorar este perfil de seguridad, a finales de los años 1990 se desarrolló un nuevo grupo de anti-inflamatorios, inhibidores específicos de la COX-2 o coxibs y hay evidencia de que se asocian con incidencia significativamente menor de efectos adversos gastrointestinales (**Figura 1**). En la actualidad celecoxib y etoricoxib están disponibles en muchos países.^{1, 2, 3} Etoricoxib se considera un inhibidor de la COX 2 de segunda generación, altamente selectivo, con eficacia anti-inflamatoria y buena tolerabilidad gastrointestinal ⁴, como revisaremos a continuación.

Figura 1. Mecanismo de acción de los antiinflamatorios.



Perfil de seguridad gastrointestinal global de Etoricoxib

Existe buena evidencia científica sobre las ventajas del perfil de seguridad gastrointestinal de etoricoxib sobre los AINE convencionales, confirmando lo esperado teóricamente.^{4,5,6}

Yuan y colaboradores ⁴ realizaron una revisión sistemática que muestra que en comparación con diferentes AINE, etoricoxib tiene mayor perfil de seguridad gastrointestinal. Hunt y colaboradores informaron el primer análisis combinado de eventos adversos gastrointestinales de comparación de etoricoxib con AINE (naproxeno, ibuprofeno o diclofenaco). La incidencia de suspensión del tratamiento debida a eventos adversos fue significativamente menor para etoricoxib que para los AINE.

El análisis combinado de Watson mostró los datos individuales de 4.138 pacientes, incluidos en nueve ensayos clínicos controlados (ECA), con diagnóstico de osteoartritis, artritis reumatoide, dolor lumbar crónico o espondilitis anquilosante, quienes recibieron etoricoxib (60, 90 o 120 mg/

día) o AINE (diclofenaco 50 mg cada 8 horas o naproxeno 500 mg cada 12 horas), durante 6 a 44 semanas. La tasa global de suspensión por síntomas de dispepsia, reflujo ácido, náusea, pirosis, vómito o dolor abdominal fue significativamente menor para etoricoxib que para los AINE (**Tabla 2**).

Tabla 2. Perfil de seguridad gastrointestinal global de Etoricoxib.

Autor	Estudio	Pacientes		Suspensión por eventos adversos GI por 100 pacientes/año	
		Etoricoxib	AINE	Etoricoxib	AINE
Hunt y cols.	Metanálisis 10 EC de fase II y III	3.142	1.828	9,7	13,3
				RR 0,73, IC95% 0,63-0,85	
Watson y cols.	Metanálisis 9 ECA	n = 4.138		Etoricoxib	AINE
				5,1	9,7
				RR 0,58, IC95% 0,43-0,83	

AINE: antiinflamatorio no esteroideo. GI: gastrointestinal. ECA: ensayo clínico controlado

Curtis y colaboradores informan un ECA en el cual 550 pacientes con osteoartritis se distribuyeron de manera aleatoria para recibir etoricoxib (30, 60 o 90 mg/día) o diclofenaco (150 mg/día) durante 52 semanas. Una proporción mayor de pacientes presentaron eventos adversos gastrointestinales y suspendieron el tratamiento por esta causa con diclofenaco que con etoricoxib. En otros ensayos, se ha mostrado que la incidencia de síntomas gastrointestinales es menor con etoricoxib que con ibuprofeno y que con indometacina.⁴

El estudio Medal⁷ presenta un ECA realizado en pacientes con osteoartritis y artritis reumatoide tratados con etoricoxib o diclofenaco. Para intentar una población similar a la del mundo real, se incluyeron pacientes con alto riesgo de eventos gastrointestinales (>65 años, antecedente de úlcera o hemorragia gastrointestinal, uso concomitante de corticosteroides o de anticoagulantes). Se distribuyeron de manera aleatoria 23.504 pacientes (etoricoxib n = 11.787; diclofenac n=11.717) seguidos durante cerca de 20 meses. La tasa de suspensión por eventos adversos gastrointestinales o hepáticos fue menor para etoricoxib.

Incidencia de sangrado gastrointestinal

Hunt ha calculado la pérdida sanguínea fecal con la marcación de glóbulos rojos con Cr 151 marcado como medida sustituta de la lesión de tracto gastrointestinal.

En voluntarios sanos encontró que el sangrado fecal aumentó en forma consistente después de la administración de ibuprofeno (800 mg cada 8 horas) durante cuatro semanas, mientras que con etoricoxib (120 mg/día) el sangrado fue similar al del placebo.^{4,5}

Úlceras detectadas por endoscopia

Los dos ensayos endoscópicos de la revisión^{4,5} tenían un diseño similar: fueron multicéntricos, aleatorios, de grupos paralelos, doble-ciego y controlados con placebo. Se comparó una dosis diaria de 120 mg de etoricoxib con placebo y de 1.000 mg de naproxeno en pacientes con artritis reumatoide y osteoartritis o con una dosis diaria de 2.400 mg de ibuprofeno en osteoartritis.

En el primer ensayo, la incidencia de úlceras gástricas y duodenales fue significativamente más alta con naproxeno que con etoricoxib a la semana 12 y el número de erosiones gastroduodenales a la semana 12 fue significativamente más alto con naproxeno que con etoricoxib y este no difirió del placebo.

En el segundo estudio la incidencia acumulativa de úlceras de 3 mm y de 5 mm a la semana 12 fue significativamente mayor con ibuprofeno que con etoricoxib. El número de erosiones gastroduodenales a la semana 12 fue significativamente mayor con ibuprofeno que con etoricoxib (p<0.001) y no hubo diferencia entre etoricoxib y placebo (**Tabla 3**).

Tabla 3. Úlceras detectadas por endoscopia de vías digestivas altas.

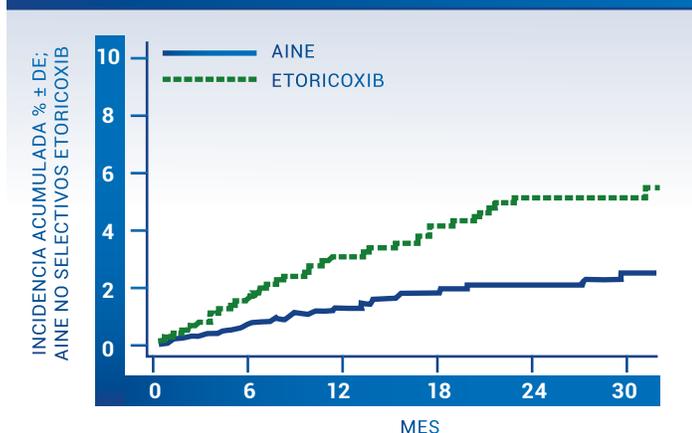
Autor	Estudio	Pacientes		Incidencia úlceras ≥ 5 mm	
Hunt et al.	Dos estudios multicéntricos, aleatorios, doble ciego, controlados con placebo	Etoricoxib n=251	Naproxeno n=244	Etoricoxib 12,7%	Naproxeno 18,9%
		P < 0,0001			
		Etoricoxib n=221	Ibuprofeno n=226	Etoricoxib 6,2%	Ibuprofeno 12,3%
		P = 0,035			

Úlceras sintomáticas y complicaciones

Ramey y cols. publicaron los resultados de un análisis combinado de 5.441 pacientes reclutados en diez ensayos clínicos controlados, quienes recibieron etoricoxib o AINE para el tratamiento de osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. Los investigadores informaron 113 pacientes con eventos adversos que incluyeron perforaciones gastrointestinales, úlceras sintomáticas y sangrado gastrointestinal alto. El comité de adjudicación confirmó 95 de estos casos (47 para etoricoxib y 48 para AINE). La tasa confirmada de estos eventos fue significativamente menor con etoricoxib que con AINE (1,00 vs. 2,47 por 100 pacientes/año, Riesgo Relativo de 0,48; Intervalo de Confianza 95% de 0,32-0,73).

La menor incidencia significativa de estos eventos gastrointestinales complicados con etoricoxib se observó en todos los subgrupos de pacientes: mayores y menores de 65 años; hombres y mujeres; con y sin antecedente de úlceras sintomáticas, de perforaciones o hemorragias digestivas; con el uso corticosteroides o no; con el empleo concomitante de protectores gástricos y con artritis reumatoide u osteoartritis (Figura 2).⁴

Figura 2. Incidencia acumulada de perforaciones GI, úlceras sintomáticas y sangrado digestivo alto con Etoricoxib vs. AINE no selectivos.



Discusión sobre el perfil de seguridad gastrointestinal de Etoricoxib

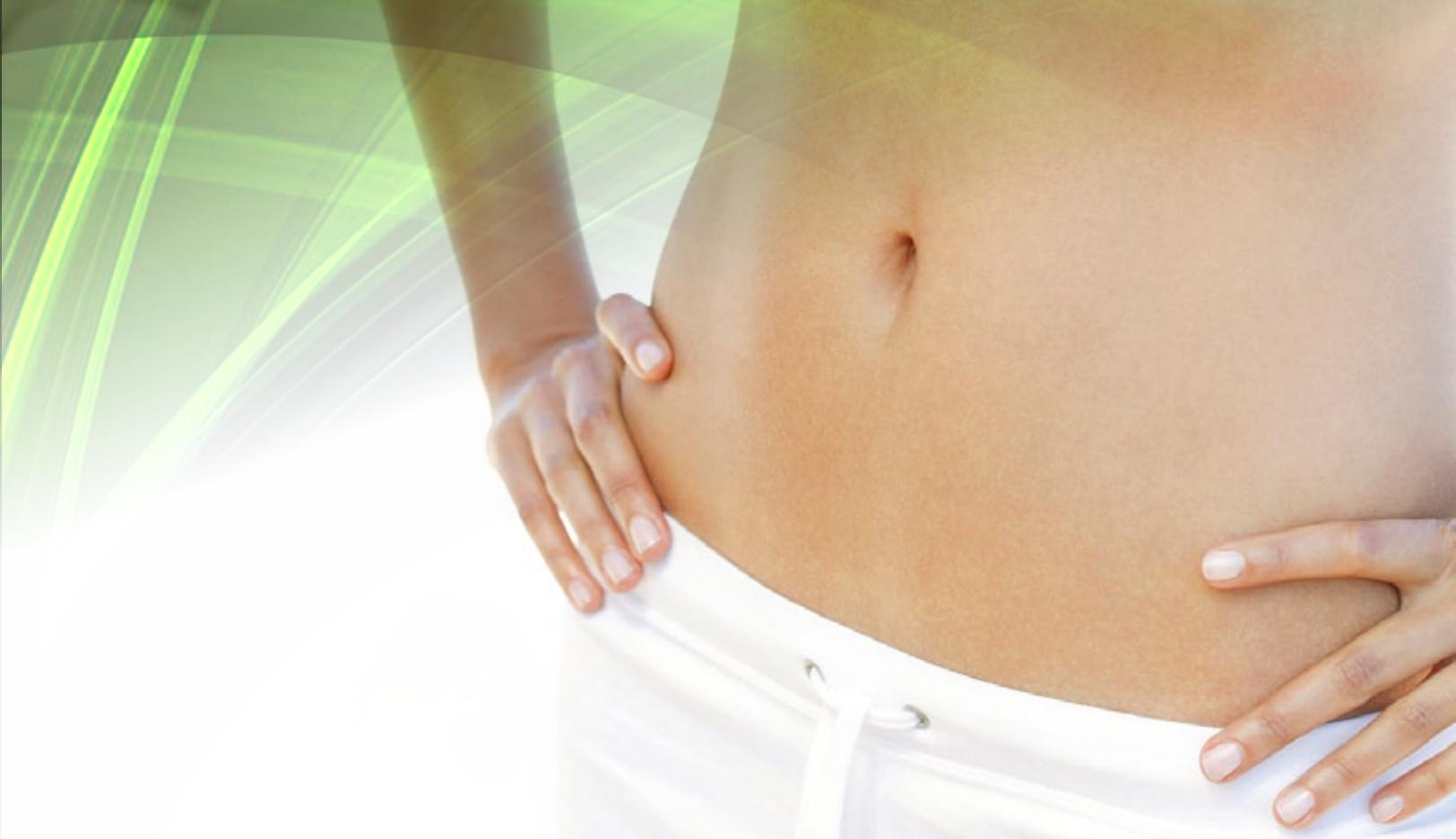
La enzima COX 1 es la isoforma predominante en el estómago humano y media la síntesis de prostaglandinas en la mucosa gástrica humana normal, las cuales protegen la mucosa duodenal y gástrica por varios mecanismos:

- Reducción de secreción de ácido.
- Estimulación de secreción mucosa y de bicarbonato.
- Aumento del flujo sanguíneo.
- Producción de fosfolípidos de la mucosa.

Gracias a la alta selectividad por la COX-2, etoricoxib no afecta en mayor medida las acciones de la COX 1 y por eso tiene menor riesgo de lesión del tracto gastrointestinal. Etoricoxib es un inhibidor altamente selectivo de la COX-2 con vida media larga y alta velocidad para lograr la concentración plasmática máxima.^{3,5}

En una revisión sistemática de la colaboración Cochrane⁶ se compararon los daños en el tracto gastrointestinal con el uso a largo plazo de inhibidores de la COX-2 en comparación con AINE y placebo, en pacientes con artritis. Se encontró que los inhibidores COX2 produjeron significativamente menos úlceras gastroduodenales (RR 0,26; IC95% 0,23 a 0,30) y complicaciones por úlcera (RR 0,39; IC95% 0,31 a 0,50) que los AINE.

En tres estudios que incluyeron 10.856 pacientes se encontró que etoricoxib (60 o 90 mg al día) reduce en forma significativa del 50% el riesgo relativo de perforaciones, úlceras sintomáticas y sangrados digestivos en comparación con los AINE y tiene tendencia a reducir el riesgo de complicaciones como perforación, obstrucción o sangrado de úlceras.⁶



Conclusiones

Etoricoxib es un agente altamente selectivo de la ciclooxigenasa 2, lo cual se traduce en buena actividad antiinflamatoria al mismo tiempo que no afecta los mecanismos gastroprotectores de la ciclooxigenasa 1 y garantiza un perfil de seguridad gastrointestinal destacado. Se trata de una opción cuando se requiere un analgésico y antiinflamatorio, especialmente en pacientes con alto riesgo de síntomas y complicaciones gastrointestinales.

Referencias:

1. Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; 345: 433-442.
2. Miao XP, Li JS, Ouyang Q, Hu RW, Zhang Y, Li HY. Tolerability of selective cyclooxygenase 2 inhibitors used for the treatment of rheumatological manifestations of inflammatory bowel disease. *Cochrane Review. The Cochrane Library* 2014, Issue 10. <http://www.thecochranelibrary.com>.
3. Yang M, Wang HT, Zhao M et al. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. *Medicine* 2015; 94: 1-9.
4. Yuan Y, Hunt RH. Global Gastrointestinal Safety Profile of Etoricoxib and Lumiracoxib. *Current Pharmaceutical Design*, 2007, 13, 2237-2247.
5. Hunt RH, Harper S, Callegari P et al, Complementary studies of the gastrointestinal safety of the cyclo-oxygenase-2-selective inhibitor etoricoxib. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 201-210.
6. Rostom A, Muir K, Dubé C et al. Gastrointestinal Safety of Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Cochrane Collaboration Systematic Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2007; 5: 818-828.
7. Combe B, Swergold G, McLay J et al. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study). *Rheumatology* 2009;48:425-432.

Anexia[®]
Etoricoxib



Anexia[®]

Etoricoxib

Movilidad
sin ataduras

- ◆ Potencia analgésica y antiinflamatoria.^{1,2}
- ◆ Mínimos efectos gastrolesivos.^{1,2}
- ◆ Una sola dosis al día.^{1,2}

Anexia[®] 60 mg: Cada Tableta Cubierta contiene Etoricoxib 60 mg; excipientes c.s. Colombia; Reg. San. No. INVIMA 2015M-0015598.

Anexia[®] 90 mg: Cada Tableta Cubierta contiene Etoricoxib 90 mg; excipientes c.s. Colombia; Reg. San. No. INVIMA 2015M-0015613.

Anexia[®] 120 mg: Cada Tableta Cubierta contiene Etoricoxib 120 mg; excipientes c.s. Colombia; Reg. San. No. INVIMA 2015M-0015646.

Posología: Según prescripción médica. Vía de administración: Oral. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas al Ácido Acetilsalicílico o AINEs. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). Enfermedad cerebrovascular. Disfunción hepática severa. **Advertencias:** Tercer trimestre del embarazo y lactancia. Alergia a las sulfonamidas y a los productos relacionados. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 mL/min). Insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Enfermedad arterial periférica. Se recomienda iniciar el tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el Ácido Acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. **ALMACENAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30 °C. MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. VENTA BAJO FÓRMULA MÉDICA.**

Fabricado por Tecnoquímicas S.A., Jamundí - Colombia. Comercializado por Tecnoquímicas S.A., Cali - Colombia.

Para mayor información llame gratis al 01 8000 523339

Material de uso exclusivo de la Fuerza de Visita Médica de Tecnoquímicas S.A. No va dirigido al consumidor.



Inmox®

Duloxetina



Recupera el **equilibrio interior**
y la alegría de vivir

EFICAZ Y SEGURO EN:

- Fibromialgia con o sin depresión.
- Dolor neuropático*.
- Trastorno de Ansiedad Generalizada.
- Depresión Mayor.



**Tecnoquímicas,
Totalmente Confiable**

*Indicado en el dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica de origen diabético

INMOX® Duloxetina. **Composición:** Cada cápsula dura contiene Duloxetina Clorhidrato equivalente a 30 mg, Duloxetina base. En gránulos con recubrimiento entérico, excipientes c.s. Reg. San. No. INVIMA 2011 M-0011933.

Composición: Cada cápsula dura contiene gránulos con recubrimiento entérico de Clorhidrato de Duloxetina (19,078%) equivalente a 60.0 mg de Duloxetina base, excipientes c.s. **Indicaciones:** Tratamiento del desorden depresivo mayor. Manejo del dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica de origen diabético. Manejo del desorden de ansiedad generalizada. Tratamiento de la fibromialgia con o sin depresión. **Posología:** Según indicación médica.

Vía de administración: Oral. **Contraindicaciones y advertencias:** Embarazo, lactancia, menores de 18 años. Hipersensibilidad, alergia a la Duloxetina o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Inhibidores de la monoamino oxidasa. Está contraindicado el uso concomitante en pacientes que toman inhibidores de la monoamino oxidasa. Glaucoma de ángulo estrecho no controlado. Reg. San. No. INVIMA 2010 M-0011545.

ALMACENAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30 °C. MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. VENTA BAJO FÓRMULA MÉDICA. Fabricado por Tecnoquímicas S.A., Jamundí -Colombia. Comercializado por Tecnoquímicas S.A., Cali - Colombia.

Para mayor información disponible al cuerpo médico llame gratis al **01 8000 523339**.
Información dirigida exclusivamente al cuerpo médico.

