

Trabajo Original

Tolerancia al celecoxib en pacientes con intolerancia a AINE

Tolerance to celecoxib in patients with intolerance to NASIDs

**Espínola Silvio¹,
Repka Susana²,
Brizuela Marta³**

1. Jefe departamento II cátedra Clínica médica FCM. UNA. Alergólogo IPS

2. Especialista en Alergia e Inmunología clínica. II Cátedra Clínica Médica. Alergóloga IPS

3. Master en estadística Jefa estadística Hospital de Clínicas.

Correspondencia: san Antonio 331 cp 1415 Asunción Paraguay.

RESUMEN

Antecedentes: Los antiinflamatorios no esteroideos son medicamentos muy utilizados y su intolerancia más la posibilidad de reacción cruzada entre ellos ocasiona problemas terapéuticos. El retiro del mercado del rofecoxib un COX 2 selectivo obliga a la búsqueda de otro fármaco que de la misma seguridad, es el motivo del trabajo.

Objetivo: Conocer la tolerancia del celecoxib en pacientes intolerantes a AINE

Metodos: Se seleccionaron 56 pacientes con intolerancia a AINE a quienes se le realizó la prueba de provocación controlada oral de acuerdo al método de Vives (modificado) con 200 mg de celecoxib, el primer día placebo y 1/8, (63,45 mg) el segundo día 1/4 y 1/2 (126,9 mg y 253,8 mg) y el tercer día 1 cápsula, (507,6 mg) con controles del pulso, y presión arterial. Se tomaron 30 sujetos sanos como grupo control.

Resultados: Los 56 pacientes intolerantes a AINE toleraron el celecoxib

Conclusiones: El celecoxib es un fármaco seguro en pacientes con intolerancia a AINE.

Palabras claves: antiinflamatorio no esteroideo AINE, Intolerancia, COX 2 prueba de provocación controlada y oral.

ABSTRACT

Background: Non-Steroids anti-inflammatory are drugs used frequently and the intolerance plus the possibility of cross reactions among them cause therapeutics problems. The removal of rofecoxib, a selective COX2, from the market, compelled us to look for other drugs that can provide the same security. This is the purpose of this work

Objective: To find out the tolerance to Celecoxib in patients with intolerance to NASIDs

Methods: 56 patients with intolerance to NASIDs were selected for the study who underwent oral controlled provocation test (OCPT) following the modified Vives method with 200 mg of Celecoxib, first day placebo and 1/8 of the total (63,45 mg), the second day 1/4 and 1/2 (126,9 mg and 253,8 mg), the third day 1 capsule (507,6 mg) with pulse and blood pressure controls. 30 healthy individuals were considered as the control group.

Results: The 56 patients under study with intolerance to NSAIDs. Showed tolerance to Celecoxib.

Conclusions: Celecoxib is a safe drug in patients with intolerance to NSAIDs.

Key Words: non steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), Intolerance, ciclooxigenase, oral controlled provocation test (OCPT).

INTRODUCCIÓN

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen uno de los grupos de medicamentos más prescritos y presentan una gran variedad de indicaciones terapéuticas. Sólo en 1999 se consumieron en España 635 millones de unidades de aspirina, con una media de 17 comprimidos / año por habitante, lejos aún de los 100 comprimidos por año y habitante que se consumen en Estados Unidos¹. Se trata además del grupo de fármacos más consumidos como automedicación en España. Existen estudios epidemiológicos que muestran la prescripción de AINE en diferentes países europeos; así, durante 1999 esta proporción osciló desde el 4 – 5 % del Reino Unido hasta el 11 % en Italia, con el 7 % en España y una media general de 7.7 %.

La amplia utilización de este grupo de fármacos se debe a que comparten en variable proporción sus efectos antiinflamatorio, analgésico, antipirético y antiagregante plaquetario.

Su utilización se ve limitada sin embargo, por la posible aparición de efectos adversos potencialmente letales como la enfermedad ulcerosa péptica, la hemorragia digestiva o la insuficiencia renal. Estos efectos adversos de los AINE han sido conocidos desde su introducción, prácticamente a la par que sus propiedades terapéuticas; la primera reacción adversa se describió en 1902 por Hirschberg.² Los AINE como grupo farmacológico son responsables de 70.000 ingresos hospitalarios y 7000 fallecimientos anuales como consecuencia de sus diversos efectos adversos.³ Ante la necesidad de reducir sus efectos gastroerosivos se han desarrollado nuevos fármacos más selectivos los COX 2 (inhibidores de la ciclooxigenasa 2) que, manteniendo sus propiedades terapéuticas, producen menores efectos indeseables.^{4,5,6.}

El objetivo de nuestro trabajo es conocer la tolerancia al celecoxib en pacientes que no toleran otros antiinflamatorios no esteroideos, saber de reacciones cruzadas, determinar el tipo de reacciones más frecuentes, dosis en que se presentan, debido a que la alternativa anterior el rofecoxib fue retirado del mercado.

MATERIAL Y MÉTODO

Fueron seleccionados 56 pacientes, del consultorio externo del servicio de alergia e inmunología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social que consultaron por reacción a por lo menos dos tipos de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), parámetro establecido para pensar en intolerancia.

Hemos clasificado a los pacientes de acuerdo con los síntomas clínicos que presentaron en: cutáneos, mixtos y anafilaxia; Se tomó un grupo de 30 personas sanas que toleraban todo tipo de antiinflamatorio no esteroideo, a quienes se le administró 200 miligramos de celecoxib por vía oral, como control. A todos los pacientes se les presentó un escrito basado en el consentimiento informado publicado en la Revista Española de Alergia e Inmunología Clínica, donde se les informaba la importancia del estudio y los riesgos de la provocación oral. A los que aceptaron participar se los provocó oralmente con placebo (cápsulas de gelatina) y luego con celecoxib, dosis progresivas, mediante la prueba de provocación controlada oral (PPCO) siguiendo el esquema que detallamos a continuación, placebo, 63,45 mg (1/8), 126,9 mg (1/4), 253,8 mg (1/2) y 507,6 mg (1) de cápsula de celecoxib distribuido en viales de acuerdo al método de vives modificado, el primer día placebo y 1/8, el segundo día 1/4 y 1/2 y el tercer día 1 cápsula, con controles del pulso, y presión arterial.

El peso se realizó con balanza marca Ohaus Adventurer Industria Americana conociendo que el peso de la capsula llena es de 604,6 mg, la capsula vacía 97 mg, el peso del polvo fue de 507,6 mg de los cuales 200 mg correspondió al celecoxib y 307,6 mg a excipientes cuyo componentes son almidón de maíz, PVP lubiskol, alcohol isopropilo, lactosa monohidratada y estearato de magnesio.

Es un estudio observacional, descriptivo con muestreo tipo transversal donde las variables medidas fueron la edad, el sexo, los síntomas presentados con la prueba de provocación controlada oral con el celecoxib.

RESULTADOS

De los 56 pacientes seleccionados de 12 a 85 años (media de 40 años), 37 fueron

Mujeres (66 %) y 19 varones (34 %), de acuerdo a la clasificación especificada en material y método de estos, 38 presentaron síntomas cutáneos (68 %); 16 síntomas mixtos: angioedema y síntomas respiratorios (28 %); 2 anafilaxia: combinación variable de síntomas cutáneos, fundamentalmente urticaria, signos sugestivos

de obstrucción respiratoria del tracto superior, estridor y disfonía e hipotensión arterial (4 %). (graf. I)

La tolerancia al celecoxib encontrada en este trabajo fue de cincuenta y seis pacientes (100 %), quienes no tuvieron síntomas con la prueba de provocación oral , de acuerdo con los parámetros de evaluación que utilizamos (signos y síntomas, pulso, presión arterial)

Tampoco observamos reacción tardía en estos pacientes.

De acuerdo a los hallazgos en la historia clínica

ca encontramos que : 50 pacientes no toleraban la aspirina (89 %); 51 pacientes no toleraban la dipirona (91 %) 35 no toleraban el diclofenac (63 %); 7 pacientes no toleraban el paracetamol (13 %); 3 pacientes no toleraban el ketoprofeno (5 %) 2 pacientes no toleraban el Ibuprofeno (4 %) 2 pacientes no toleraban el ketorolac (4 %) y 56 pacientes (PPC. mediante) toleraron el celecoxib (100%) graf. II

El 57 % de los pacientes (35) no toleraban 2 antiinflamatorios, el 34 % (19) 3, y el 4 % (2) 4 AINE. Graf. III

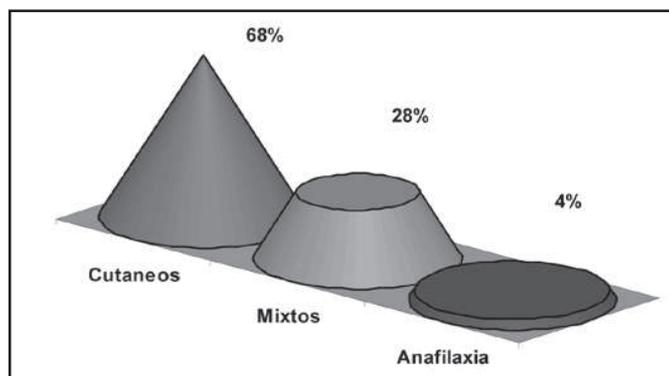


GRÁFICO I. Síntomas presentados en los pacientes intolerantes a AINE por historia clínica.

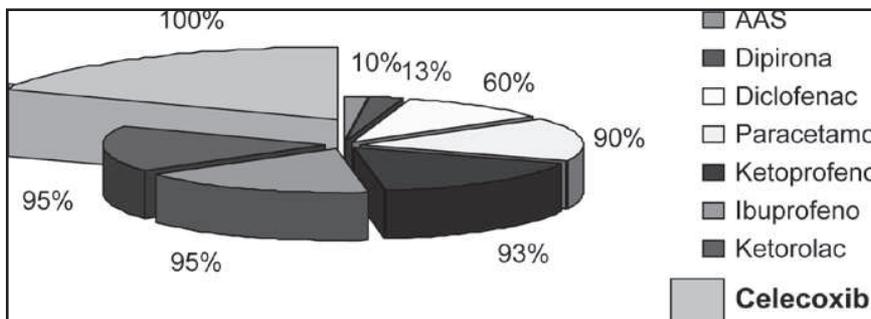


GRAFICO II. Tolerancia al celecoxib en comparación a otros AINE en 56 pacientes.

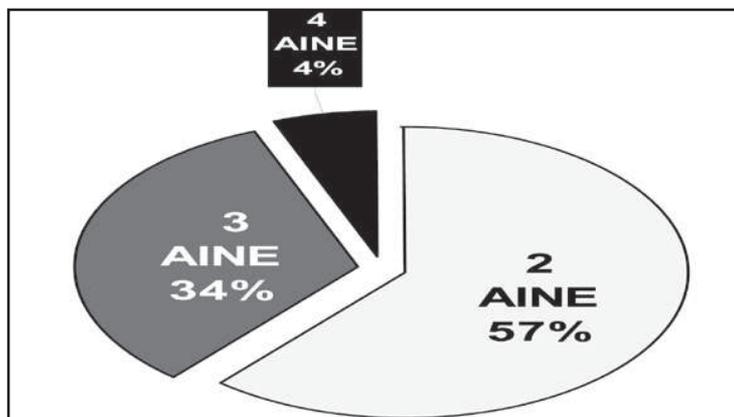


GRAFICO III. Intolerancia a 2, 3 y 4 AINE.

DISCUSIÓN

Los inhibidores selectivos de la COX-2 forman parte de una nueva generación de fármacos pertenecientes a la familia de los AINE que, manteniendo sus beneficios terapéuticos, intentan disminuir los diferentes efectos indeseables descritos, entre los que se destacan los gastroerosivos, pero también la idiosincrasia o intolerancia⁷ Y dentro de este último tipo de reacciones adversas, es el ácido acetyl salicílico el más involucrado, hallazgo similar al encontrado. La intolerancia al paracetamol, se presentó con dosis mayores a 1 g/día parecidas a publicaciones previas.⁸

Nosotros no encontramos ninguna reacción adversa con el celecoxib, sin embargo en otro trabajo similar con el rofecoxib⁸ una paciente reaccionó al mismo, como dicho fármaco fue retirado del mercado y los COX 2 son la alternativa para los intolerantes a AINE nos involucramos en este trabajo. Algunas publicaciones anteriores refieren que de un total de 184 provocaciones orales a simple ciego controladas con placebo con diferentes inhibidores de la COX-2 se encontró reacción adversa tanto al rofecoxib como al celecoxib en un 3% de los pacientes estudiados.⁹ Existen publicaciones de anafilaxia al celecoxib, por historia clínica, sin embargo las pruebas cutáneas fueron negativas.¹⁰ Grob y col confirman el primer caso de anafilaxia a celecoxib en una paciente de 56 años que al igual que el caso anterior presentó pruebas cutáneas en prick negativas, pero con provocación oral positiva con 50 mg de celecoxib y tolerancia posterior a 500 mg de aspirina. El hecho de que la prueba cutánea a celecoxib fuera negativa, la alta dosis necesaria para desencadenar síntomas y el periodo de latencia (40 minutos), hace pensar que en estas reacciones podría estar implicado un mecanismo desconocido de hipersensibilidad no inmediata a este fármaco.^{11,12}

Si bien la forma clásica es la que cursa con clínica respiratoria, nosotros hemos encontrado una mayor cantidad de pacientes que consultaron por urticaria y angioedema y ningún paciente tenía antecedente de urticaria crónica, ya que los síntomas se suelen exacerbar en ese tipo de pacientes.⁷

Otro aspecto controvertido desde la introducción de estos medicamentos ha sido la probable reactividad cruzada que podría existir entre el celecoxib y las sulfas, ya que comparten estructuras sulfonadas. Trabajos al respecto que incluye características químicas, metabólicas, inmunológicas y clínicas de estos fármacos afirman que en la actualidad no existe evidencia documentada que justifique reactividad cruzada entre la sulfamidas y el celecoxib.¹³ No hemos estudiado la reactividad cruzada entre estos

fármacos ya que no es el objetivo propuesto.

Si bien en el momento de su introducción el celecoxib estaba contraindicado en pacientes con ulcera péptica, en la actualidad solo se mantiene para los casos agudos y se recomienda su uso en pacientes que requieran tratamiento con AINE y presentan alto riesgo de sangrado gastrointestinal o estén en tratamiento con anticoagulantes. Podrían resultar útiles, además, en el tratamiento de dolores leves o moderados, dismenorrea y antipirético en este grupo de pacientes. Existe una potencial interacción de este fármaco con litio metotrexate y warfarina. Estas contraindicaciones hacen que sea necesario aclarar su papel farmacológico en diversas situaciones como por ejemplo, la gastropatía por *Helicobacter pylori*, la enfermedad inflamatoria intestinal, la insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular, el cáncer colorectal y enfermedades degenerativas neuronales y otras reacciones adversas^{14,15}.

El espectro de presentación de las reacciones adversas a los inhibidores de la COX-2, así como su gravedad es muy amplio, aunque probablemente aún no del todo conocido. Tanto en el caso del rofecoxib como en el celecoxib, ya desde los primeros ensayos clínicos (CLASS¹⁶ y VIGOR,¹⁷ respectivamente) se comparó la incidencia de los efectos adversos entre éstos y otros AINE (concretamente con diclofenac y naproxeno); si bien había una reducción en la incidencia de ulcera péptica y hemorragia digestiva, se detectaba un incremento del porcentaje de efectos adversos graves (del 1,9 % para rofecoxib y 1% para celecoxib). Si bien parte de estas complicaciones eran cardiovasculares y se relacionaban con la falta de efectos antiagregante propio de otros AINE, sin embargo, no se consiguió dar explicación al resto. Pero el 30 de setiembre del 2004 se retiró del mercado el rofecoxib, debido al exceso de riesgo de infartos de miocardio, no así el celecoxib^{18,19,20}.

Existen publicaciones que refieren reacción con la prueba del parche con el celecoxib, pero son debido a irritación y no a mecanismos alérgicos ya que no se correlacionaron con positividad con la prueba de provocación oral²¹

En nuestra experiencia hemos comprobado la buena tolerancia del celecoxib en nuestros pacientes, pero de acuerdo a las publicaciones arriba mencionadas queda demostrado una vez más la importancia de la vigilancia y comunicación de los efectos adversos de los fármacos, sobre todo para los de reciente introducción en el mercado farmacéutico, de aquí la importancia de contar con un mayor número de nuevos trabajos que certifiquen la seguridad de estas llamadas "aspirinas del nuevo milenio"

El celecoxib y otros inhibidores de la COX 2 como el valdecoxib, etoricoxib y el lumiracoxib son

una opción racional para los intolerantes a AINE, pero como falta determinar si el riesgo a nivel cardiovascular es o no un efecto de clase, aparentemente ese riesgo solo es para el rofecoxib, no se extiende a otros coxib,²² pensamos que debemos ser cautos con los pacientes con afecciones cardiovasculares porque la ausencia de evidencia no significa la evidencia de ausencia.

CONCLUSIÓN

La tolerancia al celecoxib es muy alta en pacien-

tes con intolerancia a cualquier otro antiinflamatorio no esteroideo.

No pudimos comprobar reacción cruzada entre el celecoxib y otros antiinflamatorio no esteroideo por la ausencia de reacción de reacción al mismo

El celecoxib es un fármaco seguro en pacientes con intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos. (AINE).

Agradecimiento: A Graciela Domínguez y Ángela Miltos técnicas del Hospital central del Instituto de Previsión Social por la valiosa colaboración en la realización de las pruebas cutáneas.

BIBLIOGRAFÍA

- Jones R. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Prescribing: Past Present and future. *Am J Med* 2001; 110: 4S – 7S
- Hirschberg H. Mitteilung über einen von debewirkung des Aspirin. *Deutsche. Med Wochenschi* 1902; i: 416-417
- Fries JF. NSAID gastropathy: the second most deadly rheumatic disease? *Epimidiology and risk appraisal. J Rheum (Suppl.)* 1991; 28: 6-10
- Feldman M, McMahon AT. Do Cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, with less Gastrointestinal Toxicity? *Ann Intern Med* 2000; 132: 134-143
- Futaki N, Takahashi S, Yokoyama M, Arai I, Miguchi S, Otomu S. NS-398, a new anti-inflammatory agent, selectively inhibits prostaglandin G/H synthase / cyclooxygenase (COX-2) activity in vitro *Prostaglandins* 1994; 47: 55-59
- Geiss GS, Hubbard RC, Callison DA. Safety and efficacy of celecoxib, a specific COX-2 inhibitor *Rheumatol Eur* 1998; 27: 118
- Gonzalez R, Poza P, Vives R, Canto G. Antiinflamatorios inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa -2 (COX-2) *Alergol Immunol Clin* 2002; 17: 247-254
- Espínola S, Mora D, Brizuela M. Intolerancia al rofecoxib en pacientes intolerantes a AINE *Archivos Alergia Immunol Clin* 2001; 32: 121-124
- Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Pérez CR. Tolerability to new COX-2 inhibitors in NSAID-sensitive patients with cutaneous reactions *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87:201-204
- Levy MB, Frink JN. Anaphylaxis to celecoxib *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 72-73
- Grob M, Pichler WJ, Wüthrich B. Anaphylaxis to celecoxib *Allergy* 2002; 57: 264-265
- Szczeklik A, Nizankowska E, Bochenek G, Nagraba K, Mejza F, Swierczynska M. Safety of a specific COX-2 inhibitor in aspirin-induced asthma *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 219-225
- Dahlen B, Szczeklik A, Murray JJ. Celecoxib in patients with asthma and aspirin intolerance *N Engl J Med* 2001; 344: 142
- Feliú A, Lozoya C, Jiménez A, Canto G. Reacción adversa a inhibidores de la COX-2: a propósito de 3 casos *Alergol Immunol Clin* (en prensa)
- Jackson LM, Hawkey CJ. COX-2 Selective Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Do They Really Offer any advantages? *Drugs* 2000; 59: 1207-1216
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pinkust, Wheltas A. 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
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, for the VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-1528
- Topol E J *Perspective N Engl J Med* 2004; 351:1707-1709
- Mamdani M, Juurlink D, Lee D, RochonP, Kopp A, Naglie G. et al Cyclo-oxygenase 2 inhibitor versus non-selective non steroidal antiinflammatory drug and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study *Lancet* 2004;363: 1751-1756
- Solomon D, Schneeweiss S, Glynn R, Kiyota Y, Levin R, Mougoun H. et al Relationship between selective cyclooxygenase 2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults *Circulation* 2004;109:9039-9040
- Kliesnhans M, Linzbach L, Zedlitz S, Kaufmann R, Boehncke WH Positive patch test reactions to celecoxib may be due to irritation and do not correlate with the results of oral provocation *Contact Dermatitis* 2002;47:100-102
- Garret A, Fitz G Coxibs and cardiovascular disease *N Engl J Med* 2004; 351 1709-1711