



¿Tienen lugar los coxib en pediatría?

Dra. Patricia Purtscher, Dr. Stefano Fabbiani

Introducción

El dolor en la edad pediátrica es considerado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un problema de salud pública de gran importancia (1). Parte del problema radica en que frecuentemente el dolor en esta edad (incluyendo desde 0 a 18 años) no se reconozca, se ignore o se niegue. Además su abordaje presenta limitaciones, entre las que se destacan dos; por un lado la valoración de la intensidad y repercusión sobre la salud de la experiencia de dolor, sumado a las limitaciones que pueden presentarse para la indicación y administración de analgésicos.

El dolor puede clasificarse en agudo y crónico, cuando es menor a 3 meses o persiste más allá de este plazo, respectivamente. Las patologías que se asocian a dolor crónico son de variada etiología, y se pueden diferenciar inicialmente como oncológico y no oncológico; a su vez distinguiendo entre: neuropático y nociceptivo, pudiendo ser por lesión y/o inflamación.

En estos casos los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) ofrecen efecto analgésico y/o antiinflamatorio.

Situaciones en que la noxa se prolongue en el tiempo, como ocurre en patologías autoinmunes, harán que la inflamación se perpetúe, generando alteraciones estructurales y funcionales. El adecuado tratamiento del proceso inflamatorio será dirigido a control de los síntomas como el dolor, y también a la patología de base.

Se disponen de varias opciones terapéuticas para el manejo del dolor en población pediátrica. Por un lado los AINE, que se clasifican como no selectivos por su capacidad de inhibir ambas isoformas de la ciclooxigenasa, 1 y 2 (COX-1 y COX-2). Entre ellos se encuentran ácido acetil salicílico e ibuprofeno. En tanto los selectivos de la isoforma COX-2, como celecoxib. Por otro lado, también es posible el uso de analgésicos opioides como tramadol y morfina, con la consideraciones que hacen a su uso. Paracetamol, presenta efecto analgésico y antipirético, pero no así antiinflamatorio, por lo que su uso no es adecuado en procesos en que el dolor tiene un componente inflamatorio.

Los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (coxibs) se desarrollaron con el objetivo de mejorar la tolerancia gastrointestinal de los AINE, con similar eficacia. Pero la mayoría de ellos fueron retirados del mercado por los efectos adversos a nivel cardiovascular. Estos hallazgos se destacan en población adulta, pero no se encuentra bien establecido este riesgo en pediatría, siendo necesario considerar precauciones en cuanto a su eventual uso.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) no considera indicaciones de uso de coxib para pediatría (2). En cambio, la **Food and Drug Administration**



(FDA) de Estados Unidos, considera celecoxib con indicación para el tratamiento de los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil en niños a partir de los 2 años de edad (3). Basado en esta aprobación, es que la Asociación Española de Pediatría, acepta su uso *off label* para esta misma indicación (4).

En nuestro medio se encuentran disponibles celecoxib y etoricoxib. Este último no está aprobado para su uso en pediatría e incluso está contraindicado en menores de 16 años por la AEMPS. Celecoxib está incluido dentro de FTM para su uso por vía oral (5) y no hay referencias a la edad en el mismo.

Conociendo los coxib

Los AINE son un grupo de fármacos de los más utilizados a nivel mundial. Son prescritos en múltiples patologías y síndromes que cursan con dolor y/o inflamación dado su espectro de efectos farmacológicos: antiinflamatorio, antipirético, analgésico. Actúan mediante la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX), que participa en la síntesis de prostaglandinas y prostaciclina, sustancias involucradas en múltiples funciones de nuestro organismo, como la agregación plaquetaria, la hemodinamia intrarrenal, regulación del calibre de la luz vascular, la protección de la mucosa gástrica, entre otras.

Se describen dos isoformas de la COX: la COX-1 es constitutiva y participa en la homeostasis general y en los procesos mencionados previamente; y la COX-2 considerada tradicionalmente inducible en procesos inflamatorios y células inmunológicas, en la actualidad se ha demostrado su expresión constitutiva en algunos parénquimas, como riñón, médula espinal, cerebro y endotelio vascular. (6-9)

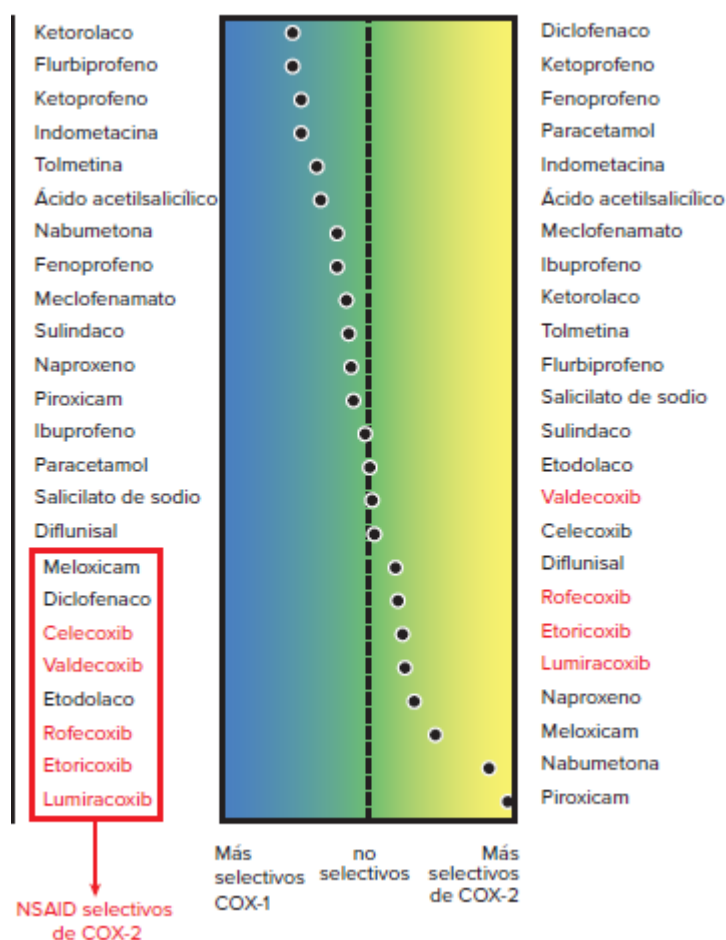
A partir del conocimiento de estas isoformas los AINE fueron desarrollados en un principio como no selectivos por ninguna isoforma (denominados AINE tradicionales), y posteriormente se desarrollaron los AINE selectivos por la COX-2 (denominados también coxibs), como celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib, entre otros. La selectividad por la COX es relativa, por lo que la inhibición de la COX-1 y la COX-2 puede variar durante el intervalo de dosis, dependiendo de la potencia y de la vida media plasmática del AINE (figura 1).

En función de qué isoforma de COX sea inhibida, los efectos adversos que producen los distintos AINE serán con mayor o menor frecuencia. Los principales son a nivel gastrointestinal (desde dispepsia, dolor abdominal, náuseas, diarrea hasta úlcera, perforación gastroduodenal y hemorragia digestiva), siendo más probable que se desarrollen con los no selectivos. El surgimiento de los coxib respondió a la mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales con los AINE tradicionales. Sin embargo, a partir del retiro del mercado de rofecoxib en el año 2004 por el incremento de infarto de miocardio, los inhibidores de la COX-2, ya sean selectivos (coxib) o dentro de los tradicionales aquellos con mayor selectividad por esta isoforma, presentan un mayor riesgo cardiovascular por desbalance en los productos de las ciclooxigenasas, como edemas, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y mayor riesgo de infarto de miocardio y ataque



cerebrovascular). Además se describen hipersensibilidad, efectos antiagregantes y hemorragias, injuria renal, efectos hematológicos, entre otros.(11)

Figura 1. Selectividad de isoforma COX.



Extraído de: Goodman & Gilman.
(En rojo inhibidores de COX-2)

La evidencia permite definir que es necesario evitar el uso de cualquier AINE en pacientes adultos con alto riesgo cardiovascular (CV) y no permite establecer si determinado AINE es de menor riesgo que otros.

Respecto a los AINE tradicionales, la evidencia es insuficiente para descartar o confirmar un incremento del riesgo CV (12).

La información disponible sobre el uso de coxib en niños, niñas y adolescentes es limitada, probablemente por la escasa o nula investigación en esta población por criterios éticos.

Coxib en pediatría



Los coxib están indicados en pacientes pediátricos que presentan efectos adversos por el uso de AINE tradicionales. Su uso es limitado ya que la mayoría de ellos, como se mencionó previamente, están contraindicados en menores de 18 años.

La FDA aclara que no se ha valorado seguridad ni eficacia del uso de celecoxib por más de 6 meses en niños, ni se ha evaluado la toxicidad cardiovascular a largo plazo en niños, desconociendo si pueda implicar mismos riesgos que en adultos (3).

Un estudio realizado en Estados Unidos en el año 2009 en forma conjunta por departamentos de gastroenterología de diferentes centros, buscó valorar la seguridad del uso de coxibs a corto plazo (3 meses) en pacientes pediátricos portadores de poliposis adenomatosa familiar. Planteó que los efectos adversos encontrados se relacionaban directamente con la dosis pero de todos modos, se trataron de leve entidad clínica y fundamentalmente del sistema gastrointestinal (13). De este estudio se destaca el pequeño tamaño muestral como limitante.

De modo similar, otro estudio que relaciona el uso de naproxeno y celecoxib en pacientes portadores de artritis idiopática juvenil, observaron que los efectos adversos relacionados con celecoxib eran de leve entidad y principalmente relacionados a sintomatologías gastrointestinal (14).

En ambos casos, el tiempo de seguimiento fue breve, no superando los 3 meses.

Desde el punto de vista farmacocinético se ha demostrado que la eliminación de celecoxib y meloxicam (AINE tradicional con mayor selectividad por la COX-2) es dos veces más rápida, lo que reduce la vida media de eliminación a la mitad, en comparación con adultos. (8).

Los coxib tienen escasa evidencia de uso en el manejo de dolor postoperatorio (en particular celecoxib en adenotonsilectomía) (15), artritis idiopática juvenil y otras enfermedades reumáticas inflamatorias juveniles. Agrega que dadas las características funcionales, asociado principalmente al *clearance* renal, la vida media en pacientes pediátricos es menor, asociándolo a una menor duración del efecto analgésico. (16) Respecto al manejo del dolor posoperatorio en adenotonsilectomía, un estudio del tipo de ensayo clínico aleatorizado realizado entre 2009 y 2012 en Ottawa, Canadá, doble ciego, en niños entre 2 y 18 años de edad se evidenció moderado beneficio, pero en todos los casos se usó como adyuvante a otros analgésicos. Además se destacó el cese del efecto más rápido, con peoría del dolor de forma más rápida tras su suspensión, lo cual vinculan con los cambios en el aclaramiento renal. Si bien reducía la dosis de otros analgésicos no opioides como paracetamol, mantenía sin cambios la necesidad de opioides. No se encontraron diferencias entre la recuperación posterior como el reintegro a sus actividades cotidianas, ni los efectos adversos presentados (15).



Una revisión Cochrane del año 2019 incluyó 7 estudios con un total de 1074 niños entre 2 y 18 años con poliartritis juvenil o artritis reumatoide juvenil reportó un alivio del dolor de 30% o más con el uso de AINE, sin diferencias entre celecoxib o rofecoxib y naproxeno ($p > 0,05$). (17)

Uso racional de coxib en pediatría

En general los niños, niñas y adolescentes no presentan un elevado riesgo cardiovascular, por lo que el uso de coxib, en particular cuando los efectos adversos de los AINE tradicionales son intolerables o cuando existe riesgo gastrointestinal o contraindicaciones puede ser considerado. Debe recordarse que en la mayoría de los casos se haría como uso *off label*, salvo celecoxib en artritis idiopática juvenil.

En caso de que se decida su prescripción se deberá mantener una estrecha monitorización cardiovascular, especialmente cuando se trata de pacientes con enfermedades crónicas cuya enfermedad subyacente ya representa un riesgo para el desarrollo de aterosclerosis y fenómenos tromboembólicos. Además es importante considerar el riesgo cardiovascular en población pediátrica con obesidad, hipertensión, diabetes o estilos de vida poco saludables, condiciones de prevalencia creciente a nivel mundial.

Se deben utilizar a la dosis más baja posible, por el tiempo más breve posible y se debe evaluar periódicamente la necesidad del tratamiento, especialmente en los pacientes con tratamientos prolongados debido a la indicación en patologías crónicas. Una característica propia del uso de medicamentos en población pediátrica que se debe considerar también en el manejo del dolor son las formas farmacéuticas disponibles y la posibilidad de dosificación que estas permitan para adecuar los tratamientos.

Bibliografía

- 1- Directrices de la OMS sobre el tratamiento farmacológico del dolor persistente en niños con enfermedades médicas. Publicado en 2012. Disponible en www.who.in
- 2- Ficha técnica de celecoxib de AEMPS. Disponible https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63072/63072_ft.pdf
- 3- Ficha técnica de celecoxib de FDA. Disponible: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020998s050lbl.pdf
- 4- Comité de Medicamentos, Asociación Española de Pediatría. Celecoxib. Publicado en octubre de 2020. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/celecoxib>
- 5- Formulario Terapéutico de Medicamentos de Uruguay, <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/formulario-terapeutico-de-medicamentos-FTM>
- 6- Jesús Flores. Farmacología Humana. 6ª edición, Elsevier, año 2013.
- 7- Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13ª edición; McGraw-Hill.
- 8- Hilário, M. O., Terreri, M. T., & Len, C. A. (2006). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors. *Jornal de pediatria*, 82(5 Suppl), S206–S212. <https://doi.org/10.2223/JPED.1560>
- 9- Zarghi, A., & Arfaei, S. (2011). Selective COX-2 Inhibitors: A Review of Their Structure-Activity Relationships. *Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR*, 10(4), 655–683.)
- 10- Dra. Artagaveytia P., Dr. Goyret A. Hacia una condición de venta más restringida de los antiinflamatorios no esteroideos. *Boletín farmacológico*. 2017;8(3). Disponible en: <https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/>
- 11- Dres. Jara J., Galarraga F. y Speranza N. *Boletín farmacológico: El uso racional de AINE como forma de disminuir su riesgo*. *Boletín Farmacológico*. 2022;13. Disponible en <https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/>



12- Información Farmacoterapéutica, INFAC. Aspectos de seguridad de los AINE. Riesgo cardiovascular y renal-triple whammy. Volumen 29, número 4, año 2021. Disponible:

https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2021/es_def/adjuntos/INFAC-Vol-29-n-4_AINE-seguridad.pdf

13- Lynch P., Ayers G., Hawk E., Richmond E., Eagle C., Woloj M., at el. The safety and efficacy of celecoxib in children with familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1437-1443; doi: 10.1038/ajg.2009.758; published online 16 March 2010

14- Foeldvari I., Szer I., Zemel L., Lovell D., Giannini Ey., Robbins J., at el. A Prospective Study Comparing Celecoxib with Naproxen in Children with Juvenile Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology* January 2009, 36 (1) 174-182; DOI:

<https://doi.org/10.3899/jrheum.080073>

15- Murto K., Lamontagne C., McFaul C., McCormick J., Ramakko K., Aglipay M., at el. Celecoxib pharmacogenetics and pediatric adenotonsillectomy: a double-blinded randomized controlled study. *Canadian Journal of Anesthesiay*. 2015 Apr 7;62(7):785-797. doi: 10.1007/s12630-015-0376-1

16- Ziesenitz, V. C., Welzel, T., van Dyk, M., Saur, P., Gorenflo, M., & van den Anker, J. N. (2022). Efficacy and Safety of NSAIDs in Infants: A Comprehensive Review of the Literature of the Past 20 Years. *Paediatric drugs*, 24(6), 603-655.

<https://doi.org/10.1007/s40272-022-00514-1>

17- Eccleston C, Cooper TE, Fisher E, Anderson B, Wilkinson NMR.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for chronic non-cancer pain in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 8. Art. No.: CD012537.

DOI: 10.1002/14651858.CD012537.pub2.)