

## Tractament del trastorn d'angoixa

I també: Antiinflamatoris específics  
sobre la COX-2: celecoxib i rofecoxib

Data de redacció: **febrer de 2000**

En el proper número: **Prevenició de l'osteoporosi produïda per corticoides.  
Nous antiparkinsonians: pramipexol i entacapona.**

**Butlletí d'informació terapèutica del Servei Català de la Salut**

**Directora** M. Antònia Viedma i Martí. **Coordinadora** Maria Eugènia Carballo i López.

**Redacció** Fundació Institut Català de Farmacologia. **Cap de redacció** Joan-Ramon Laporte i Roselló. **Redactora** Montserrat Bosch i Ferrer.

**Comitè científic** Antònia Agusti i Escasany, Xavier Bonafont i Pujol, Montse Bosch i Ferrer, Josefina Caminal i Homar, Joan Costa i Pagès, Eduard Diogène i Fadini, Maria Ignàsia Ferrer i Salvans, Pau Ferrer i Salvans, Antoni Gilabert i Perramon, Francesc Jané i Carrencà, Joan-Ramon Laporte i Roselló, Albert Ledesma i Castelltort, Pilar López i Calahorra, Carles Llor i Vilà, Eduard Mariño i Hernández, Rosa Monteserín i Nadal, Pau Salvà i Lacombe.

**Secretària tècnica** Silvia Vila Florensa

**Composició i impressió** Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria de la Comissió d'Informació Terapèutica, Servei Català de la Salut**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números del butlletí publicats durant l'any 1999 a:  
<http://www.gencat.es/sanitat/cat/cindex.html> (apartat de salut pública)

El trastorn d'angoixa (pànic) és freqüent i discapacitant. Afecta prop d'un 3,5% de la població, sobretot a dones de 25 a 34 anys, i es pot associar amb depressió (fins en un 40%), abús d'alcohol o d'altres substàncies, o conducta suïcida. Es caracteritza per crisis recurrents de por intensa (atacs de pànic) associada amb símptomes físics (com palpitations, sudoració, tremolor, dispnea) i psíquics (despersonalització, desrealització, por de morir o de perdre el control). Després d'una crisi, el pacient sovint té por a patir-ne una de nova (ansietat anticipatòria) i evita llocs o situacions que interpreta com a amenaçants (agorafòbia). Tot i que el seu mecanisme no és del tot clar, s'hi ha implicat l'alteració de diversos neurotransmissors, com la serotonina, la noradrenalina, l'àcid  $\gamma$ -aminobutíric (GABA) o la colecistocinina (*Lancet*, 352, 1646-1647, 1998).

Abans de diagnosticar un trastorn d'angoixa, cal diferenciar-lo d'altres trastorns d'ansietat (com fòbies, trastorn per ansietat generalitzada, trastorn obsessiu-compulsiu, estrès posttraumàtic) i descartar malalties orgàniques (cardíacques, endocrines) desencadenants, així com l'ús de substàncies o fàrmacs pel pacient (alcohol, cafeïna, amfetamines). Cal proposar una visita a

l'especialista als pacients amb depressió concomitant o amb altres alteracions psiquiàtriques greus.

L'objectiu del tractament és reduir el nombre i la intensitat de les crisis, l'ansietat anticipatòria i l'evitació de les situacions amenaçants. És essencial explicar acuradament el trastorn. Poden ser útils l'exercici, les tècniques de relaxació i la reducció de l'ús d'estimulants com la cafeïna. La **teràpia cognitiva** i la teràpia del comportament són eficaces, i la seva combinació amb tractament farmacològic n'augmenta l'eficàcia (*Drugs*, 49, 328-344, 1995; *JAMA*, 283, 2529-2536, 2000). Aquesta psicoteràpia intenta ajudar els pacients a reconèixer i modificar el procés que dona lloc als pensaments catastròfics, mitjançant tècniques de regulació de la respiració i d'exposició a la situació desencadenant (*Drug Ther Bull*, 35, 58-62, 1997). Quan el quadre afecta la qualitat de vida i l'activitat diària de manera important, i no respon amb les teràpies no farmacològiques, cal considerar l'ús de fàrmacs.

Per al **tractament farmacològic** del trastorn d'angoixa alguns antidepressius tricíclics, inhibidors selectius de la recaptació de serotonina

(ISRS), inhibidors de la monoaminoxidasa (IMAO) i benzodiazepines han mostrat una eficàcia similar a curt termini. Es poden emprar els **antidepressius tricíclics** (imipramina, clomipramina) o els **ISRS** (paroxetina), i atès el perfil d'efectes adversos diferent, cal seleccionar el tractament inicial segons les característiques del pacient (vegeu *Butll Inf Ter SCS*, 10, 43-45, 1998). Alguns **IMAO**, com la fenelzina, són eficaços per bloquejar l'atac de pànic, però menys per reduir el nombre de crisis; no obstant, aquest fàrmac no està disponible a Espanya. Els antidepressius s'han d'administrar en dosis creixents de manera esglaonada, i cal fer-ne un seguiment almenys 8 a 12 setmanes per valorar-ne la resposta. Les benzodiazepines actuen més ràpidament i es toleren millor que els antidepressius, però produeixen dependència. Tot i que l'**alprazolam** és la benzodiazepina amb més experiència en assaigs clínics en aquesta indicació, també se'n poden emprar altres, com **diazepam** o **lorazepam**, perquè en aquest trastorn hi han mostrat efectes similars. S'han mostrat eficaços per reduir el nombre d'atacs i la fòbia i l'ansietat anticipatòria. Són d'elecció en pacients amb discapacitat greu pels atacs de pànic. Alguns autors recomanen associar inicialment una benzodiazepina i un antidepressiu fins que aquest darrer tingui efecte i després reduir progressivament la dosi de la primera (*Drug Ther Bull*, 35, 58-62, 1997).

## Antiinflamatoris específics sobre la COX-2: celecoxib i rofecoxib

El celecoxib i el rofecoxib (Vioxx®) són dos nous antiinflamatoris que inhibeixen de manera selectiva la ciclooxigenasa 2 (COX-2). En un número anterior es va tractar sobre el meloxicam i la nimesulida, dos antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) que en estudis experimentals han mostrat una major selectivitat per la COX-2 que els altres AINE (vegeu *Butll Inf Ter SCS*, 10, 51-53, 1998). S'ha suggerit que el celecoxib i el rofecoxib serien més selectius i produirien menys reaccions adverses gastrointestinals. El rofecoxib està aprovat per al

Atès que la recurrència de les crisis és freqüent (30-75%), abans d'intentar disminuir les dosis dels fàrmacs o de suspendre'n l'administració, es recomana mantenir el tractament durant **6 a 12 mesos**, perquè com més llarg sigui, més llarga serà la remissió entre crisis. No obstant, sovint cal instaurar un tractament a llarg termini o, fins i tot, indefinit (*J Clin Psychiatry*, 60(suppl 18), 16-21, 1999).

### Conclusió

Per al tractament del trastorn d'angoixa, amb o sense agorafòbia, es considera d'elecció la combinació de psicoteràpia amb tractament farmacològic. Les teràpies cognitiva i de comportament són molt útils i s'associen a una bona resposta a llarg termini. Per al tractament farmacològic a llarg termini, són preferibles els antidepressius, perquè tenen menys potencial addictiu que les benzodiazepines. Els antidepressius tricíclics i els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS) redueixen la freqüència i la intensitat de les crisis, així com l'agorafòbia. Les benzodiazepines són una bona alternativa en pacients amb discapacitat greu i en el tractament inicial se'n pot associar una fins que l'antidepressiu tingui efecte, i després reduir-ne la dosi.

tractament de l'artrosi. El celecoxib no està comercialitzat a Espanya, però a altres països està aprovat per al tractament de l'artrosi i l'artritis reumatoide.

### Característiques farmacològiques

Els AINE inhibeixen la ciclooxigenasa (COX), enzim necessari per a la síntesi de prostaglandines. S'han identificat dos isoenzims de la COX. La

COX-1, present en diversos teixits (entre els quals les plaquetes), seria responsable de la síntesi de prostaglandines amb funcions citoprotectores a la mucosa gàstrica. La COX-2 es pot detectar a diversos teixits quan s'hi desencadena un procés inflamatori i també intervé en la regulació homeostàtica al ronyó (*N Engl J Med*, 340, 1888-1899, 1999). Un antiinflamatori que inhibeixi de manera selectiva la COX-2, sense inhibir la COX-1, aconseguiria l'efecte antiinflamatori sense els efectes indesitjats derivats de la inhibició de la COX-1, com els gastrointestinals. El celecoxib i el rofecoxib, a dosis terapèutiques, inhibeixen la COX-2, però no s'ha observat que inhibeixin la COX-1 (*Lancet*, 353, 307-314, 1999).

Ambdós s'absorbeixen per via oral; la presència d'aliments retarda l'absorció de rofecoxib. Són metabolitzats al fetge. El celecoxib s'excreta per femta i orina i el rofecoxib per orina. La semivida d'eliminació del celecoxib és d'unes 11 h i la del rofecoxib de 17 h (*Med Lett Drugs Ther*, 41, 11-12, 1999; *Med Lett Drugs Ther*, 41, 59-61, 1999).

### Eficàcia

Els resultats d'assaigs clínics de fins a 24 setmanes de durada sobre el tractament de l'artrosi i de l'artritis reumatoide han mostrat que el **celecoxib** (100 o 200 mg dues vegades al dia) en millora els signes i els símptomes de manera similar al naproxèn (500 mg dues vegades al dia) (*Mayo Clin Proc*, 74, 1095-1105, 1999; *JAMA*, 282, 1921-1928, 1999) i al diclofenac (75 mg dues vegades al dia) (*Lancet*, 354, 2106-2111, 1999).

En el tractament de l'artrosi, el **rofecoxib** (12,5 a 25 mg al dia) s'ha mostrat tan eficaç com diclofenac (50 mg cada 8 h), ibuprofèn (800 mg cada 8 h) i nabumetona (1,5 g al dia) (*Drugs*, 58, 499-505, 1999). No hi ha estudis comparatius amb celecoxib en aquesta indicació. En el dolor per cirurgia dental una dosi de 50 mg de rofecoxib ha mostrat una eficàcia analgèsica similar a 400 mg d'ibuprofèn (*Clin Ther*, 21, 943-953, 1999) i superior a 200 mg de celecoxib (*Clin Ther*, 21, 1653-1663, 1999). En la dismenorrea primària el rofecoxib (25 o 50 mg, seguits de 25 mg al dia) millora tant el dolor menstrual com el naproxèn (550 mg cada 12 h) (*Obstet Gynecol*, 94, 504-

508, 1999). No obstant, només està aprovat per al tractament de l'artrosi.

En un assaig clínic en 77 pacients amb **poliposi adenomatosa familiar** (associada amb un risc vital d'un 100% de càncer de còlon), es va observar que els tractats amb celecoxib durant sis mesos presentaven un 28% menys de pòlips, els quals, a més, eren un 30% més petits (*BMJ*, 319, 1155, 1999).

### Reaccions adverses i interaccions

Els efectes indesitjats més freqüents de **celecoxib** i **rofecoxib** són dolor abdominal, diarrea i dispèpsia. S'han descrit alguns casos de toxicitat renal i d'augment de les transaminases. A diferència d'altres AINE, no inhibeixen l'agregació plaquetària ni allarguen el temps de sagnia.

En assaigs clínics de 12 setmanes de durada, la incidència de lesions gastroduodenals diagnosticades per endoscòpia en els pacients tractats amb **celecoxib** (200 mg cada 12 h) ha estat inferior que en els tractats amb diclofenac (75 mg cada 12 h), naproxèn (500 mg cada 12 h), o ibuprofèn (800 mg cada 8 h) (*Med Lett Drugs Ther*, 41, 11-12, 1999; *JAMA*, 282, 1921-1928, 1999). Els estudis endoscòpics de fins a 24 setmanes han mostrat que els pacients tractats amb **rofecoxib** (25 o 50 mg al dia) presenten una menor incidència d'úlcers gastroduodenal que els tractats amb ibuprofèn (800 mg cada 8 h) (*Gastroenterology*, 117, 776-783, 1999). En una anàlisi conjunta de vuit assaigs clínics en més de 5.000 pacients amb artrosi, s'ha observat que 12 mesos de tractament amb rofecoxib (de 12,5 a 50 mg al dia) s'associen a una menor incidència de perforació, úlcera i hemorràgia gastrointestinal (1,3%) que els tractats amb ibuprofèn, diclofenac o nabumetona (1,8%) (*JAMA*, 282, 1929-1933, 1999). Malgrat la diferència observada, té escassa rellevància clínica. La qüestió clínica clau és si aquesta disminució tan discreta de la incidència de complicacions de l'úlcers justifica la prescripció d'un inhibidor selectiu de la COX-2, en lloc d'un AINE no selectiu (*JAMA*, 282, 1961-1963, 1999). S'han descrit casos de gastropatia i d'hemorràgies petequials en pacients tractats amb celecoxib (200 mg al dia) i l'FDA obliga a advertir sobre el risc d'efectes adversos

gastrointestinals a la informació sobre el producte (*N Engl J Med*, 340, 2005-2006, 1999).

D'altra banda, encara es desconeixen els efectes de la inhibició selectiva de la COX-2 sobre altres òrgans. Alguns estudis suggereixen que podria interferir l'ovulació, la remodelació òssia i la cicatrització de les úlceres gàstriques, podria tenir un efecte protrombòtic i, fins i tot, augmentar la inflamació (*Med Lett Drugs Ther*, 41, 59-61, 1999; *Scip*, 2464, 21, 1999; *BMJ*, 319, 1518, 1999).

S'han descrit casos d'augment de les concentracions de metotrexat amb rofecoxib, augment de les de liti amb celecoxib, i augment de l'efecte anticoagulant de la warfarina amb els dos.

### Dosificació

Per al tractament de l'artrosi es recomanen 200 mg al dia (en una sola presa o en dues de 100 mg) de **celecoxib**, i per al de l'artritis reumatoide 100-200 mg dues vegades al dia. La dosi recomanada de **rofecoxib** és de 12,5 a 25 mg una vegada al dia per al tractament de l'artrosi. No estan aprovats per al tractament del dolor agut. No se'n recomana l'ús en menors de 18 anys.

### Estudi econòmic d'alguns antiinflamatoris no esteroïdals

fàrmac	dosi diària	cost diari (ptes.)	Cost de 30 dies de tractament (ptes.)
ibuprofèn	1,2 mg	50	1500
diclofenac	100 mg	40	1200
piroxicam	20 mg	42	1260
naproxèn	500 mg	44	1320
meloxicam	7,5-15 mg	94	2820
nimesulida	200 mg	90	2700
rofecoxib	12,5-25 mg	279	8362,5

### Conclusió

El celecoxib i el rofecoxib són dos nous antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) que inhibeixen de manera selectiva la COX-2. Ambdós han mostrat una eficàcia similar a la dels altres AINE en el tractament de l'**artrosi**, però no s'han publicat assaigs clínics comparatius amb analgèsics. El celecoxib també és eficaç en l'**artritis reumatoide**.

En estudis endoscòpics a curt termini, els pacients tractats amb celecoxib o rofecoxib presenten menys **úlcers gastroduodenal** que amb altres AINE. El tractament amb rofecoxib s'associa amb una menor incidència de perforació, úlcera i hemorràgia gastrointestinal, tot i que aquesta disminució és discreta i la seva significació clínica és dubtosa. El rofecoxib, i probablement el celecoxib, podrien estar indicats en els pacients amb risc de complicacions d'úlcers induïdes per AINE, com els de més de 75 anys o amb antecedent d'úlcers o d'hemorràgia digestiva. No obstant, el fet que la COX-2 sigui també un enzim constitutiu, amb funcions fisiològiques, obliga a ser prudent en el seu ús, atesa la possibilitat d'efectes adversos no descrits.