

DOCUMENTOS SER DE REVISIÓN DE LA EVIDENCIA

**Revisión sistemática
Eventos cardiovasculares en inhibidores
de la COX-2 distintos a rofecoxib**



Sociedad Española de Reumatología
Fundación Española de Reumatología



DOCUMENTOS SER DE REVISIÓN DE LA EVIDENCIA

REVISIÓN SISTEMÁTICA EVENTOS CARDIOVASCULARES EN INHIBIDORES DE LA COX-2 DISTINTOS A ROFECOXIB

Fecha finalización estudio: 02/02/2005

Revisores

ANTONIO FERNÁNDEZ NEBRO

Reumatología. Hospital Carlos Haya. Málaga.

ROSA GONZÁLEZ CRESPO

Reumatología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

JESÚS MAESE MANZANO

Unidad de Investigación. Fundación Española de Reumatología. Madrid.

BETINA NISHISHINYA AQUINO

Reumatología. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Revisor de Contacto

LORETO CARMONA

Unidad de Investigación. Fundación española de Reumatología.

E-Mail: lcarmona@ser.es

Fuentes de financiación y conflictos de interés

Esta revisión ha sido financiada en su totalidad por la Fundación Española de Reumatología. Ninguno de los revisores ha recibido dinero de ninguna de las compañías farmacéuticas que desarrollan o tienen comercializados coxibs para la realización de esta revisión.

Ninguno de los revisores posee acciones u otros objetos de patrimonio relacionados con estas compañías farmacéuticas.



BUENOS AIRES - BOGOTÁ - CARACAS - MADRID - MÉXICO - SÃO PAULO
www.medicapanamericana.com

Catalogación en Publicación de la Biblioteca Nacional

REVISIÓN sistemática : eventos cardiovasculares en inhibidores de la COX-2 distintos a rofecoxib / revisores, Antonio Fernández Nebro ... [et al.] ; revisor de contacto, Loreto Carmona. — Buenos Aires ; Madrid : Médica Panamericana, [2005]

XVIII, 32 p. : il. ; 24 cm

Precede al tít.: Fundación Española de Reumatología

ISBN 84-7903-603-6

1. Inhibidores de ciclooxigenasas – Uso terapéutico. 2. Corazón – Enfermedades de riesgo.
I. Fernández Nebro, Antonio. II. Carmona, Loreto. III. Fundación Española de Reumatología.

615.355:577.152.1.042

616.12/13-02

La Medicina es una ciencia en permanente cambio. A medida que las nuevas investigaciones y la experiencia clínica amplían nuestro conocimiento, se requieren modificaciones en las modalidades terapéuticas y en los tratamientos farmacológicos. Los autores de esta obra han verificado toda la información con fuentes confiables para asegurarse de que sea completa y acorde con los estándares aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, en vista de la posibilidad de un error humano o cambios en las ciencias médicas, ni los autores ni la editorial, o cualquier otra persona implicada en la preparación o publicación de este trabajo garantizan que la totalidad de la información aquí contenida sea exacta o completa y no se responsabilizan por errores u omisiones o por los resultados obtenidos del uso de esta información. Se aconseja a los lectores confirmarla con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se recomienda a los lectores revisar el prospecto de cada fármaco que planean administrar para certificar que la información contenida en este libro sea correcta y que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso infrecuente.

Los editores han hecho todos los esfuerzos para localizar a los titulares del copyright del material fuente utilizado por el autor. Si por error u omisión, no se ha citado algún titular, se subsanará con la próxima reimpresión.

Gracias por comprar el original. Este libro es producto del esfuerzo de profesionales como usted, o de sus profesores, si usted es estudiante. Tenga en cuenta que fotocopiarlo es una falta hacia ellos y un robo de sus derechos intelectuales.



Visite nuestra página web:

<http://www.medicapanamericana.com>

ARGENTINA

Marcelo T. de Alvear 2145 (C1122AAG) - Buenos Aires, Argentina
Tel.: (54-11) 4821-2066 / Fax: (54-11) 4821-1214
e-mail: info@medicapanamericana.com

COLOMBIA

Carrera 7a A. N° 69-19 - Santa Fe de Bogotá D.C., Colombia
Tel.: (57-1) 235-4068 / Fax: (57-1) 345-0019
e-mail: infomp@medicapanamericana.com.co

ESPAÑA

Alberto Alcocer, 24 - 28036 Madrid, España
Tel.: (34-91) 1317800 / Fax: (34-91) 1317805
e-mail: info@medicapanamericana.es

MÉXICO

Hegel 141, 2° piso – Colonia Chapultepec Morales
Delegación Miguel Hidalgo - 11570 - México D.F., México
Tel.: (52-55) 5250-0664 / 5203-0176 / Fax: (52-55) 5655-0381
e-mail: infomp@medicapanamericana.com.mx

VENEZUELA

Edificio Polar, Torre Oeste, Piso 6, Of. 6-C
Plaza Venezuela, Urbanización Los Caobos, Parroquia El Recreo,
Municipio Libertador - Caracas Dpto. Capital, Venezuela
Tel.: (58-212) 793-2857/6906/5985/1666 / Fax: (58-212) 793-5885
e-mail: info@medicapanamericana.com.ve

ISBN: 84-7903-603-6



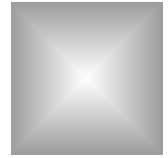
Todos los derechos reservados. Este libro o cualquiera de sus partes no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio, ya sean mecánicos o electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo de Editorial Médica Panamericana, S.A.

© 2006. EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA, S.A.

Alberto Alcocer, 24 - Madrid, España

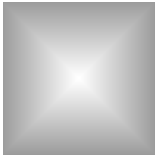
Dep. legal: M-00.000-2005

Impreso en España, 2005



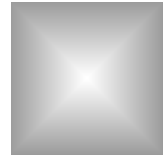
ÍNDICE

Resumen	1
Introducción	1
Objetivos	1
Criterios de inclusión de estudios	1
Tipos de estudios	1
Tipos de participantes	2
Tipos de intervenciones	2
Medidas de desenlace	2
Estrategia de búsqueda de estudios	2
Métodos de la revisión	3
Descripción de los estudios identificados	3
Calidad metodológica de los estudios incluidos	4
Resultados	4
Discusión	5
Conclusiones de los revisores	8
Implicación para la práctica diaria	8
Implicación para la investigación	8
Tablas	9
Tabla 1. Características de los estudios incluidos	9
Tabla 2. Características de los estudios excluidos	15
Tabla 3. Calidad de los estudios incluidos según escala de Jadad	17
Tabla 4. Estudios de cohortes	18
Tabla 5. Resultados del metaanálisis.	19
Figuras	20
Referencias	27
Referencias de artículos incluidos en el estudio	27
Referencias de artículos excluidos	28
Referencias adicionales	31



ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ACV	Accidente cerebrovascular
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
AIT	Accidente isquémico agudo
CLASS	Celecoxib Long Term Study Safety Study
CV	Cardiovascular
FDA	Food and Drug Administration
HTA	Hipertensión arterial
IC	Insuficiencia cardíaca
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva
NIH	National Institutes of Health
OA	Osteoarthritis (artrosis)
PGI ₂	Prostaglandina I ₂
RS	Revisión sistemática
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TVP	Trombosis venosa profunda



RESUMEN

Las autoridades sanitarias han suspendido la comercialización de rofecoxib por aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares (CV) frente a otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tradicionales ¿Aumenta el riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedades musculoesqueléticas tomando inhibidores de la COX-2 distintos a rofecoxib frente a otros AINE? Para responder a esta pregunta diseñamos una revisión sistemática (RS) y metaanálisis de ensayos clínicos de celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib y etoricoxib en pacientes con enfermedades reumáticas y duración igual o superior a 12 semanas.

La RS y metaanálisis no pusieron de manifiesto un mayor riesgo de eventos CV con estos fármacos. No obstante, los resultados recomiendan cautela y valoración individual del riesgo CV en pacientes que empiecen tratamiento con estos fármacos.

INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son fármacos básicos en el tratamiento de enfermedades musculoesqueléticas inflamatorias, como la artritis reumatoide, y no inflamatorias, cuando el paracetamol falla. Presentan, no obstante, frecuentes efectos gastrointestinales, que en parte son debidos a la inhibición de la enzima ciclo-oxigenasa 1. Con la aparición de los AINE tipo COX-2, selectivos para la coenzima 2 de la ciclo-oxigenasa, los efectos adversos gastrointestinales graves disminuyen, si bien existe controversia en cuanto al aumento de otros acontecimientos adversos frente a AINE convencionales, en concreto los cardiovasculares, resultado de la inhibición de la prostaciclina [Maetzel 2001].

En otoño de 2004, el rofecoxib es retirado por la constatación de un aumento significativo de eventos cardiovasculares cuando es comparado frente a placebo. Dado que los otros inhibidores de la COX-2 tienen actividades similares al rofecoxib, es fundamental saber hasta qué punto existe riesgo cardiovascular aumentado con estos fármacos.

OBJETIVOS

Examinar la frecuencia de eventos cardiovasculares con COX-2 distintos a rofecoxib frente a placebo y frente a AINE convencionales. La hipótesis nula es que el riesgo combinado de eventos y el desagregado es igual entre COX-2 y AINE no COX-2 o placebo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE ESTUDIOS

Tipos de estudios

- Ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis comparando AINE del tipo COX-2 con otros AINE o placebo. Cualquier calidad, preferible 3 o mayor según escala de Jadad.
- Estudios observacionales con más de 100 pacientes de larga duración con uso de COX-2.
- Duración mínima de tratamiento de 3 meses.

Tipos de participantes

- Pacientes con artrosis o artritis reumatoide o dolor musculoesquelético crónico.
- Se excluyen estudios realizados en animales.

Tipos de intervenciones

AINE del tipo Cox-2 distintos a rofecoxib, en concreto celecoxib, valdecoxib, etoricoxib o lumiracoxib frente a placebo u otros AINE.

Medidas de desenlace

Se recogieron variables todas del tipo dicotómico: Eventos cardiovasculares: infarto agudo de miocardio, muertes por causa CV, accidentes cerebrovasculares (ACV), insuficiencia cardíaca (IC), edema periférico, hipertensión (HTA) o empeoramiento, tromboembolismo pulmonar (TEP), trombosis venosa profunda (TVP) e índices compuestos de eventos cardiovasculares.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE ESTUDIOS

Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, Embase y Trypdatabase:

PUBMED

("Cyclooxygenase Inhibitors"[MeSH] OR
("celecoxib"[Substance Name] OR celecoxib[Text Word]) OR
("valdecoxib"[Substance Name] OR valdecoxib[Text Word]) OR
("etoricoxib"[Substance Name] OR etoricoxib[Text Word]) OR
("prexige"[Substance Name] OR lumiracoxib[Text Word])
AND
(randomized controlled trial[Publication Type] OR
(randomized[Title/Abstract] AND
controlled[Title/Abstract] AND
trial[Title/Abstract])
NOT (acute[All Fields] OR
post-operative[All Fields] OR
post-surgical[All Fields] OR
postsurgical[All Fields] OR
dysmenorrhoea[All Fields])

EMBASE

1. *Cyclooxygenase 2 Inhibitor/
2. *Celecoxib/
3. *Valdecoxib/
4. *Etoricoxib/
5. *Lumiracoxib/
6. 1 or 2 or 3 or 4 or 5
7. randomized controlled trial.mp. [mp=title, abstract, subject headings, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
8. (randomized and controlled and trial).mp. [mp=title, abstract, subject headings, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
9. 7 or 8
10. 6 and 9
11. acute.mp. [mp=title, abstract, subject headings, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]

12. post-operative.mp. [mp=title, abstract, subject headings, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
13. post-surgical.mp. [mp=title, abstract, subject headings, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
14. postsurgical.mp. [mp=title, abstract, subject headings, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
15. dysmenorrhoea.mp. [mp=title, abstract, subject headings, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
16. 11 or 12 or 13 or 14 or 15
17. 10 not 16

TRIPDATABASE (18-11-04)

(Cyclooxygenase Inhibitors OR COX2-inhibitors) AND “adverse effect”

Material seleccionado	Total	Seleccionado
Evidence Based	46	11
Guidelines	18	1
Query-answering services	6	2
E-Textbooks	199	0
Medical Images	0	0
Patient Information Leaflets	2	0
MEDLINE articles		
Therapy Articles	31	1
Diagnosis Articles	0	0
Etiology Articles	11	0
Prognosis Articles	3	0
Total	316	15

Total identificadas: 1) Embase 209, 109 duplicados, 100 útiles; 2) PubMed 431, 109 duplicados, 322 útiles; 3) Trypdatabase 316, 15 útiles. En total se identificaron 640 artículos, 109 duplicados, siendo útiles 531.

MÉTODOS DE LA REVISIÓN

Las 531 citas fueron introducidas y gestionadas en ProCite v.5 y revisadas a nivel de título y *abstract* por cinco revisores por pares, con consenso en la inclusión de cada par y disolución de las incongruencias por un tercer investigador. Se recuperaron todos los artículos que cumplieran los criterios de inclusión o que no tuvieran *abstract* o este no dejara claro que el estudio cumpliera los criterios de inclusión (n = 47).

Los ensayos clínicos fueron todos evaluados por pares independientes y sus datos recogidos en hojas de recogida de datos *ad hoc*, que habían sido previamente pilotadas. Los datos recogidos fueron posteriormente introducidos en RevMan versión 4.2.7. por un tercer investigador. Este último debía recurrir al artículo original en el caso de que existieran discrepancias en la información registrada entre los pares de hojas de recogida de datos.

Descripción de los estudios identificados

Se incluyeron 14 estudios (ver tabla de incluidos) que cumplieron los criterios de inclusión: 5 de celecoxib, 6 de etoricoxib, 2 de lumiracoxib y uno de valdecoxib.

Son todos ensayos clínicos randomizados controlados, en su mayoría multicéntricos y financiados por la industria. La duración oscila entre 12 semanas y 6 meses. La edad media de los participantes es similar, mayores de 50 años en general, dados los criterios de inclusión por artrosis o artritis. No en todos se excluyen específicamente pacientes con riesgo CV previo, en especial en los de celecoxib, anteriores a los otros COX-2. Los de inhibidores de la Cox-2 distintos a celecoxib incluyen además eventos cardiovasculares específicos entre las mediciones de efectos adversos, lo que ha facilitado el metaanálisis. No así los estudios de celecoxib, que por la población diana y su duración probablemente presentaron eventos CV, si bien no constaron como relacionados con la medicación del estudio y no se aportan en los artículos revisados.

La mayoría de los estudios que no cumplían los criterios de inclusión era porque, una vez leído en detalle, la duración del seguimiento era inferior a 12 semanas o porque no aportaba ningún dato sobre eventos CV (ver tabla de excluidos). También incluimos información de dos estudios observacionales y de metaanálisis en la discusión, aunque no se incluyeron en el análisis para evitar heterogeneidad.

Calidad metodológica de los estudios incluidos

Los estudios incluidos son de alta calidad, en especial los de celecoxib (ver tabla sobre calidad), aunque justo estos aportan de manera muy limitada los datos de eventos cardiovasculares. Los de otros inhibidores de la Cox-2 tienen, en general, menor calidad, pero dan más información sobre eventos cardiovasculares.

RESULTADOS

Nuestros resultados no muestran un aumento de eventos cardiovasculares en los pacientes con enfermedades reumáticas tratados con coxibs diferentes de rofecoxib, es decir celecoxib, etoricoxib, valdecoxib y lumiracoxib, respecto a los no tratados, o a los tratados con otros AINE. Los AINE incluidos como comparadores en los distintos estudios fueron naproxeno, diclofenaco e ibuprofeno. El resultado de nuestro metaanálisis no muestra diferencias en la incidencia de efectos cardiovasculares en los pacientes que toman estos coxibs comparado con los que no lo toman o toman otro AINE convencional.

Incluimos en el estudio 14 ensayos clínicos que cumplieron los criterios de inclusión, todos ellos, menos uno, financiados por la industria, y que sumaron 35.664 pacientes en total con artrosis o artritis reumatoide (Tabla 1). Cinco ensayos eran sobre celecoxib (4 comparándolo con otro AINE y uno comparándolo con otro AINE y placebo), 2 sobre valdecoxib (los 2 comparativos con AINE clásicos y placebo), 6 ensayos sobre etoricoxib (uno frente a placebo y el resto frente a placebo y un AINE) y uno sobre lumiracoxib, que incluyó un gran número de pacientes y era comparativo naproxeno e ibuprofeno.

La calidad de los ensayos incluidos en esta revisión es muy buena. Según la clasificación de Jadad (0-5), todos tienen un Jadad mayor o igual a 4. Esto se debe a que son ensayos clínicos recientes realizados cuando las exigencias científicas, metodológicas, legales y de eficacia y seguridad, son cada vez mayores a la hora de introducir un nuevo fármaco en el mercado.

En general, para todos los coxibs incluidos en el metaanálisis (Tabla 5), no hubo diferencias en el riesgo cardiovascular frente a placebo, aunque el número de eventos cardiovasculares fue mayor en el grupo de los coxibs. Tampoco hubo diferencias en el riesgo cardiovascular frente a otros AINE, aunque algunos eventos cardiovasculares, como la HTA o la insuficiencia cardíaca estaban disminuidos en el grupo de pacientes en tratamiento con coxibs. En el ensayo de lumiracoxib, la tensión arterial sistólica media subió significativamente más en los pacientes que

tomaban otro AINE que en los que tomaban lumiracoxib (+0,4 mmHg en los pacientes con lumiracoxib y +2,1 mmHg en el grupo AINE).

Por coxibs (ver Figuras), para celecoxib no hubo diferencias frente a placebo, aunque hay un mayor número de algunos eventos como edema e infarto de miocardio, y un menor número de eventos como HTA y accidente cerebrovascular. Celecoxib frente a otros AINE mostró un menor número de casos de HTA. Para valdecoxib no hay diferencias frente a placebo, aunque en general el número de eventos cardiovasculares que se produce en los pacientes con valdecoxib es mayor, y frente a otros AINE hay una disminución de los casos de HTA en el grupo de valdecoxib. Respecto a etoricoxib, frente a placebo no hay diferencias, aunque hay mayor número de infartos y accidentes cerebrovasculares y frente a otro AINE tampoco hay diferencias aunque hay menor número de pacientes con insuficiencia cardíaca en los tratados con etoricoxib. Por último, lumiracoxib no muestra diferencias en el riesgo cardiovascular frente a otro AINE. Se producen igual número de eventos cardiovasculares en la mayoría de los eventos en todos los grupos, excepto los casos de infarto de miocardio, más frecuentes en los pacientes con lumiracoxib y los de HTA e insuficiencia cardíaca, menos frecuentes en el grupo de lumiracoxib que con otros AINE. No se muestran datos de lumiracoxib frente a placebo dado que no hemos encontrado ningún estudio frente a éste que cumpla los criterios de inclusión mencionados en la metodología.

En todas las comparaciones mencionadas tanto frente a placebo como frente a AINE para los diferentes coxibs y tipo de acontecimiento adverso, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

La dosis de los diferentes coxibs y AINE tampoco se relacionó con el desarrollo de efectos cardiovasculares. En los estudios incluidos en nuestro metaanálisis, la dosis de valdecoxib fue de 10-40 mg/día, la de celecoxib de 100-800 mg/día, naproxeno 500-1.000 mg/día, diclofenaco 150 mg/día, etoricoxib de 5 a 120 mg/día, lumiracoxib 400 mg/día, ibuprofeno 2.400 mg/día, en los diferentes ensayos. La mayoría de los ensayos incluidos en este metaanálisis incluyen pacientes con factores de riesgo cardiovascular y otros que toman aspirina a dosis bajas, pero en los distintos brazos de tratamiento incluyen el mismo porcentaje de pacientes (Tabla 1).

DISCUSIÓN

De forma teórica, los coxibs, por los efectos farmacológicos derivados de la inhibición selectiva de COX-2, podrían aumentar el riesgo trombótico, y por tanto los eventos cardiovasculares, frente a los AINE clásicos. La inhibición selectiva de COX-2 no inhibe la síntesis de tromboxano plaquetario, ni por tanto, la agregación plaquetaria. Además, la inhibición de COX-2 desciende la producción de prostacilina sistémica (PGI₂) lo que puede llevar a la pérdida de la vasodilatación mediada por PGI₂. Así mismo se ha implicado en la disminución del tiempo de oclusión con aspirina en un modelo animal de trombosis coronaria. Pero también se han mostrado efectos contrarios, y, así, el efecto de los coxibs sobre la inflamación en la placa aterosclerótica podría, en parte, contrarrestar la tendencia trombótica causada por la ausencia de inhibición de tromboxano A₂ (McAdam 1999 Jan 5; Cheng 2002 Apr 19, Koki 1999 Oct). En la práctica, rofecoxib ha mostrado aumentar el riesgo cardiovascular en pacientes que lo toman, por lo que existen informes de agencias de evaluación que ya ponen en duda la relación coste-efectividad de los COX-2 frente a AINE convencionales (NICE 2001).

La controversia sobre los efectos cardiovasculares de los coxibs lleva años debatiéndose, pero el punto álgido de este aspecto culminó en Septiembre de 2004, cuando se produjo la retirada del mercado de rofecoxib tras al menos 3 ensayos randomizados, un metaanálisis y un estudio caso control sobre consumo de coxibs en EE.UU., donde se confirmó el exceso de riesgo cardiovascular que se

producía en los pacientes que usaban este medicamento. Previamente ya había suficiente evidencia científica que mostraba este aumento del riesgo. En el estudio VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research)(Bombardier 2000 Nov) los pacientes que tomaban 50 mg/día de rofecoxib tenían 5 veces más riesgo de tener un infarto de miocardio que los pacientes que tomaban naproxeno 1 g/día (Kons-tam 2001 Nov 6; Ray 2002 Oct 5; Topol 2004 Oct 21; Kimmel 2005 Feb 1; FDA 2004; Wolfe 2004 Dec 30; Fitzgerald 2004 Oct).

En los otros coxibs el aumento del riesgo cardiovascular aún no está claro. Existe una fuerte controversia, aún no resuelta, sobre el riesgo cardiovascular de los otros coxibs y sobre si este problema es un problema de molécula o de clase. Un ensayo clínico reciente sobre celecoxib llamado estudio APC (Adenoma Prevention with Celecoxib), patrocinado por el Instituto Nacional del Cáncer Norteamericano, fue interrumpido al observarse que los pacientes que tomaban celecoxib tenían un incremento del riesgo de 2,5 (a dosis de 400 mg/día) o 3,4 (a dosis de 800 mg/día) veces más de sufrir un evento cardiovascular respecto a los pacientes que tomaban placebo. En el estudio se produjeron 6 eventos cardiovasculares en el grupo placebo, 15 en el grupo de celecoxib 400 mg/día, y 20 en el grupo de celecoxib 800 mg/día. El ensayo incluyó 2.026 pacientes que tomaron celecoxib o placebo durante una media de 33 meses y fue diseñado para comprobar si celecoxib prevenía los pólipos de colón (National Cancer Institute 2004). Después de ver estos datos, la compañía que comercializa celecoxib abrió el ciego de un ensayo similar al anterior financiado por la compañía y que estaba a punto de finalizar, el estudio preSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps), y junto con un comité de expertos, revisó los resultados y no encontró aumento del riesgo cardiovascular tras 32 meses de seguimiento medio a dosis de 400 mg/día. La compañía farmacéutica se encuentra discutiendo con la FDA (Food and Drug Administration) norteamericana y la EMEA el diseño para la puesta en marcha de un ensayo para valorar el riesgo cardiovascular de celecoxib frente a AINE en pacientes con artrosis (FDA 2004).

Los estudios retrospectivos, los datos del estudio CLASS (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study, estudio sobre seguridad gastrointestinal con gran número de pacientes), y un metaanálisis sobre seguridad cardiovascular de celecoxib, al igual que nuestros resultados, no muestran un aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes que toman celecoxib respecto a placebo u otros AINE (Silverstein 2000 Sep; White 2002 Feb 15; White 2003 Aug 15; Mamdani 2004 May 29; Strand 2002 Aug; Mukherjee 2001 Aug 2). Según los datos del estudio CLASS, en los pacientes con bajas dosis de aspirina hay un mayor número de eventos en los que toman celecoxib, pero no llega a ser significativo, y así, el porcentaje de pacientes que desarrollo un evento cardiovascular fue del 1,6% en pacientes en tratamiento con celecoxib y de 1,2% en pacientes con otros AINE (Mukherjee 2001 Aug 2). El metaanálisis sobre celecoxib incluyó 31.879 pacientes que recibieron celecoxib, AINE convencionales o placebo, pertenecientes a 15 estudios, y no observó diferencias en la incidencia de eventos cardiovasculares (White 2003 Aug 15).

No hay ensayos clínicos que comparen el riesgo cardiovascular de rofecoxib y celecoxib frente a frente, pero existen algunos estudios observacionales y metaanálisis que no refieren un aumento del riesgo para celecoxib (Mamdani 2004 May 29; Graham 2005 Feb 5). Un estudio caso control sobre consumo de coxibs en EE.UU. muestra que celecoxib, al menos, no aumenta el riesgo como rofecoxib: los pacientes con rofecoxib presentaron un riesgo 3 veces mayor de sufrir un infarto que los que estaban con celecoxib (Graham 2005 Feb 5).

Sobre valdecoxib, los datos son más escasos, pero también controvertidos. Mientras que en modelos quirúrgicos muy concretos (cirugía de derivación coronaria) se ha observado un incremento de riesgo frente a placebo (Ray 2004 Dec 23), otros estudios no los han detectado. En un reciente metaanálisis (White

2004 Jul-Aug) con 8.000 pacientes con artrosis y artritis de 10 ensayos clínicos tratados con valdecoxib frente a placebo o AINE tradicionales durante 6-52 semanas, observan una tasa de eventos cardiovasculares similares en los 3 grupos, independientemente de la dosis de valdecoxib usada, de que tomaran o no aspirina a dosis bajas o de que la indicación para el coxib fuera artrosis o artritis reumatoide.

Sobre etoricoxib y luminocoxib no tenemos constancia de ningún metaanálisis o estudio previo al nuestro que comente específicamente su seguridad cardiovascular.

Por otro lado, parece, además, que no sólo los coxibs podrían aumentar el riesgo cardiovascular, sino también AINE de los llamados tradicionales. Así, un estudio financiado por el NIH (Nacional Health Institutes) norteamericano, sobre el posible papel protector de los AINE en el Alzheimer (estudio ADAPT, Alzheimer Disease Antiinflammatory Prevention Trial) que fue terminado un poco antes de su conclusión teórica, precisamente para valorar la seguridad cardiovascular de celecoxib, ha mostrado un aumento del riesgo cardiovascular de naproxeno sobre celecoxib. El estudio incluyó 2500 pacientes que recibieron durante 3 años, naproxeno o celecoxib para prevención del Alzheimer, y mostró un incremento del 50% en los eventos cardiovasculares en los pacientes que tomaban naproxeno frente a placebo. Celecoxib no mostró aumento del riesgo frente a placebo (FDA 2004).

En el ensayo sobre celecoxib que ha mostrado aumento del riesgo, los pacientes estaban tomando dosis más altas de las habitualmente empleadas en la practica habitual (400 y 800 mg/día) y además el riesgo era mayor en los pacientes que estaban con dosis mayores. Nuestro estudio y el resto de los estudios retrospectivos no mostraron un aumento del riesgo, y, están hechos, en general, con dosis más bajas. Por todo ello, habría que preguntarse si en el caso de celecoxib, el aumento del riesgo cardiovascular podría ser dosis dependiente. En todo caso habría que revisar específicamente las características particulares de los pacientes que sufrieron eventos.

También se ha especulado si la aspirina a dosis bajas que tomaban algunos pacientes de estos estudios previos pudiera ser un factor de confusión que justificara que los coxibs no aumentaran el riesgo cardiovascular, puesto que la aspirina bloquea el sitio enzimático para la síntesis de tromboxano A₂, y, dependiendo de la dosis, la generación de prostacilinas, lo que pudiera corregir el efecto negativo de la inhibición selectiva de COX-2. Pero hay estudios que han revisado este problema e indican que el porcentaje de pacientes tomando aspirina es similar en las distintas ramas de tratamiento, y que, al corregir este hecho en el análisis no se modifican los resultados (White 2003 Aug 15; White 2004 Jul-Aug).

Nuestro estudio tiene importantes limitaciones. Una de ellas es que los estudios incluidos miden desenlaces o eventos cardiovasculares distintos. Además, los criterios que se usaron para definir tales eventos variaron de un ensayo a otro. Por otro lado, los estudios incluidos en este metaanálisis no fueron diseñados para valorar los efectos de los coxibs sobre los eventos cardiovasculares. Además, hay otros muchos estudios que no aportan datos sobre seguridad cardiovascular, ni positivos ni negativos, y no sabemos si se produjeron o no, o si se relacionaron con el fármaco o no. Esto es especialmente frecuente en el caso de celecoxib, porque en el momento en que se hicieron esos estudios no se tenía conciencia sobre la relevancia de la seguridad cardiovascular en estos fármacos. Así, la mayoría de los estudios excluidos de este metaanálisis (21 de los 34 estudios excluidos) son por esta razón (Tabla 2), lo cual puede suponer un sesgo importante para las conclusiones de este estudio. Otras razones por las que excluimos estudios del metaanálisis fueron tiempo de seguimiento menor a 3 meses (6 estudios), estudios repetidos (4 estudios) y otras razones (3 estudios). Otras limitaciones potenciales de nuestro estudio son el pequeño número total de eventos cardiovasculares que se

produce en los estudios incluidos en el metaanálisis, el corto tiempo de seguimiento y el que algunos estudios tengan más peso que otros. Otro dato a tener en cuenta es que la mayoría de los estudios fueron financiados por la industria. Uno de los escasos estudios no financiados por la industria ha sido el ensayo que ha mostrado un aumento en el riesgo cardiovascular que estaba patrocinado por una agencia pública norteamericana. También hay que decir que muchos de estos metaanálisis y estudios retrospectivos fueron realizados por los mismos autores, lo que introduce mucha homogeneidad en la forma de realizar los trabajos. En cualquier caso, es verdad que los estudios previos que pusieron en evidencia el riesgo cardiovascular con rofecoxib, no encontraron grandes diferencias de riesgo hasta los 6 meses de seguimiento y que pocos de los ensayos aquí incluidos, siendo los criterios de inclusión que fueran de más de 12 semanas, tenían tan larga duración.

CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Implicación para la práctica diaria

En resumen, en los datos de la literatura publicados hasta la actualidad no hay evidencia de que los pacientes con artrosis o artritis reumatoide en tratamiento con celecoxib, etoricoxib, valdecoxib o lumiracoxib presenten una mayor incidencia de eventos cardiovasculares que los pacientes que no los toman o que toman un AINE convencional (naproxeno, diclofenaco e ibuprofeno). No obstante muchos estudios realizados con estos coxibs no hacen referencia a los eventos cardiovasculares que se produjeron y hay una ausencia de estandarización en las medidas de desenlace de evento cardiovascular, lo cual hace que las conclusiones de este metaanálisis haya que tomarlas con cautela. En el momento actual, y a nivel regulatorio local, en vista a los datos de los estudios en los que se comparaba AINE y coxibs, se está procediendo a determinar la seguridad cardiovascular de los AINE no selectivos. A la hora de prescribir un AINE o coxib para la artrosis o artritis reumatoide habrá que valorar el beneficio/riesgo de cada opción terapéutica en cada paciente en concreto, según sus características particulares, sus factores de riesgo cardiovascular y su riesgo de enfermedad gastrointestinal.

Implicación para la investigación

En conclusión, nuestro estudio no muestra diferencia en la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con artrosis o artritis reumatoide que toman coxibs diferentes a rofecoxib (celecoxib, etoricoxib, valdecoxib y lumiracoxib) frente a los que no toman antiinflamatorios o toman antiinflamatorios convencionales (naproxeno, diclofenaco e ibuprofeno). No obstante, los estudios realizados hasta la fecha no permiten extraer conclusiones determinantes sobre el riesgo cardiovascular de estos fármacos porque no están diseñados para ello, y, además, muchos otros ensayos realizados no hacen referencia a los eventos cardiovasculares aparecidos, lo cual puede suponer un sesgo importante para esta conclusión. Se necesitan ensayos bien diseñados prospectivos a largo plazo, específicamente diseñados para detectar eventos cardiovasculares. Algunos ya han sido puestos en marcha por Autoridades Sanitarias o Sociedades Internacionales. También es necesario valorar si estos efectos tienen lugar con otros AINE de los llamados tradicionales. También se ha propuesto la recogida de datos retrospectivos y la creación de comités de expertos. Está planificado poner en marcha un ensayo clínico por Pfizer para valorar los eventos cardiovasculares que se produzcan con celecoxib frente a AINE en pacientes con artrosis que tengan factores de riesgo cardiovascular y cuyo diseño está actualmente bajo discusión con las autoridades reguladoras (FDA y EMEA).

TABLAS

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Desenlaces medidos	Comentarios
Bensen 2002 Sep	Ensayo clínico aleatorizado controlado a 12 semanas. Financiado por Pfizer.	N 1090 (edad media 55, 78% mujeres) Criterios de inclusión: AR (criterios de ACR) >= 6 meses de evolución, estable con DMARDS, clase funcional I-II, con brote de actividad. Criterios de exclusión: Otras artritis, cáncer, gastrointestinales, fallo renal, hepático, HTA no controlada, alteraciones de coagulación.	Valdecoxib 10 mg/d (n = 209) Valdecoxib 20 mg/d (n = 212) Valdecoxib 40 mg/d (n = 221) Naproxeno 500 mg/d (n = 226) Placebo (n = 222)	A las 0,3,6 y 12 semanas. 1. Eventos tromboembólicos (angina, IAM, alteraciones coronarias) 2. HTA	Abandonos: (43%) No hay datos basales de enfermedad CV por lo que no se puede comparar con los nuevos eventos, de todas maneras parecen ser bajos. No hubo empeoramiento de la HTA con valdecoxib comparado con placebo. No hay datos del tiempo de los eventos. No discrimina bien el tipo de evento CV. Calidad 3, no describen los métodos de aleatorización ni cegamiento.
Chan 2002 Dec 26	Ensayo clínico aleatorizado controlado a 24 semanas. Financiación pública (univ. Hong-Kong).	N 287 (edad media 67, 80% mujeres) Criterios de inclusión: Pacientes consecutivos con AR, artrosis, y otras formas de artritis con hemorragia por úlcera confirmada por endoscopia. Criterios de exclusión: tratamiento concomitante con anticoagulantes o corticoides, historia distinta a la de cirugía gastroduodenal, esofagitis erosiva, obstrucción, insuficiencia renal, enfermedad terminal, o cáncer.	Celecoxib 400 mg/d (n = 144) Diclofenaco 150 mg/d (n = 143)	IAM	Abandonos: Celecoxib (42%), Diclofenaco (41%), casi todos por causa gastrointestinal o renal. Una muerte en cada grupo.
Collantes 2002 May 2	Ensayo clínico aleatorizado controlado multicéntrico a 12 semanas. Financiado por Merck.	N 891 (edad media 52, 82% mujeres) Criterios de inclusión: Pacientes >18 años con diagnóstico de AR (criterios ACR) de 6 meses, con ingesta regular de AINE. Ingesta de antiTNF bajas dosis de esteroides, AAS <100mg/d. Criterios de exclusión: HTA, ICC, ACV, angina de pecho, alteraciones renales, hepáticas, anemia, test de sangre oculta en materia fecal (+), ingesta de clopidogrel, bisulfato, ticlopidina, warfarina, digoxina.	Etoricoxib 90 mg/d (n = 353) Naproxeno 1.000 mg/d (n = 181) Placebo (n = 357)	1. ICC 2. HTA 3. Edema periférico	Abandonos: Placebo (32,2%), Etoricoxib (16,7%), Naproxeno (16,4%). Faltan datos sobre la metodología, por el tipo de estudio multicéntrico y de gran escala debe estar los datos en otro artículo. No hay datos del tiempo del evento.

Continúa

Tabla 1. Características de los estudios incluidos (Continuación)

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Desenlaces medidos	Comentarios
Emery 1999 Dic 18-25	Ensayo clínico aleatorizado controlado multicéntrico a 24 semanas. Financiado por Searle.	N 655 (edad media 55, 74% mujeres) Criterios de inclusión: AR de ≥ 6 meses evolución, Steinbrocker de III o menos que requieran tto con AINE por 24 meses. Criterios de exclusión: otras artritis, UGD, alteraciones coagulación, cáncer, insuficiencia renal o hepática, enfermedad intestinal inflamatoria, hipersensibilidad a AINE, embarazo, alteraciones analíticas, tratamiento comenzado en las 12 semanas previas.	Celecoxib 400 mg/d (n = 326) Diclofenaco 150 mg/d (n = 329)	1. Edema periférico 2. HTA	Abandono: Celecoxib (20,8%), Diclofenaco (25,8%). Estudio de alta calidad y adecuada duración. No ocurren o no se comentan suficientes eventos CV, salvo los referidos.
Farkouh 2004 Aug 21	Ensayo clínico aleatorizado controlado multicéntrico a 52 semanas. Financiado por Novartis.	N 18325 (edad media 63, 76% mujeres) Criterios de inclusión: > 49 años con artrosis primaria. Se permitió AAS para profilaxis CV primaria o secundaria si la tenían desde hacía al menos 3 meses. Se permitió entrar a los pacientes con factores de riesgo CV definidos en la ecuación de Framingham o antecedentes de eventos CV hace más de 6 meses. Criterios de exclusión: Antecedentes de IAM, ictus, by-pass coronarios, angioplastia coronaria, angina de comienzo en los últimos 6 meses. EKG sugestivo de isquemia miocárdica silente, fallo cardíaco congestivo con síntomas en reposo o con mínimos esfuerzos, o anticoagulados.	Lumiracoxib 400 mg/d (n = 9156) Naproxeno 1.000 mg/d (n = 4754) Ibuprofeno 2.400 mg /d (n = 4415)	1. IAM 2. muerte CV 3. ACV 4. ICC 5. Endpoint CV compuesto (IAM silente, IAM confirmado o probable, ACV isquémico o hemorrágico y muerte CV) 6. AIT 7. Angina inestable 8. TVP 9. Embolismo pulmonar	Incluye 2 subestudios de idéntico diseño. La dosis empleada de lumiracoxib es 2 a 4 veces la empleada para el tratamiento de la artrosis. Las características basales de los pacientes eran completamente equivalentes excepto en una importante cuestión: en el subestudio que comparaba lumiracoxib con naproxeno incluyó un número mayor de sujetos con antecedentes de riesgo vascular más alto (12%) en comparación con el subestudio de ibuprofeno (8%). La tensión arterial sistólica subió más en los pacientes tratados con AINE que en los tratados con lumiracoxib ($p < 0.0001$), mientras que la TAD incluso bajó en los pacientes tratados con lumiracoxib y subió en los tratados con AINE ($p < 0.0001$). En conclusión, el tratamiento con lumiracoxib no incrementa significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares en comparación con naproxeno o ibuprofeno, con independencia de que los pacientes tomen o no aspirina de forma profiláctica.

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Desenlaces medidos	Comentarios
Cottstedt 2002 Se	Ensayo clínico aleatorizado controlado multicéntrico a 12 semanas. Financiado por Merck.	N 617 (edad media 61, 72% mujeres) Criterios de inclusión: >40 años con artrosis de rodilla. Aceptan historia previa de úlcera o sangrado duodenal. Criterios de exclusión: Otras artritis, cáncer, fallo renal, hepático, HTA no controlada, alteraciones de coagulación, trastornos cardíacos, exceso de peso, alergias a AINE, otros.	Etoricoxib 5 mg/d (n = 117) Etoricoxib 10 mg/d (n = 114) Etoricoxib 30 mg/d (n = 102) Etoricoxib 60 mg/d (n = 112) Etoricoxib 90 mg/d (n = 112) Diclofenaco 150 mg/d (n = 102) Placebo (n = 60)	1. Eventos cardiovasculares (TVP, angina, arritmias) 2. HTA	Abandono: (11%) Con respecto a los resultados CV no hay datos basales, por lo que no se puede comparar con los nuevos eventos, de todas maneras parecen ser bajos. No hay datos del tiempo de los eventos. No discrimina bien el tipo de evento CV.
Hunt 2003 Jan	Ensayo clínico aleatorizado controlado multicéntrico a 12 semanas. Financiado por Merck.	N 742 (edad media 54, 81% mujeres) Criterios de inclusión: No hay datos Criterios de exclusión: No hay datos	Etoricoxib 120 mg/d (n = 251) Naproxeno 1.000 mg/d (n = 244) Placebo (n = 247)	1. HTA 2. Edema periférico	Abandono: Placebo (7%), etoricoxib (6%), naproxeno (7,4%) Limitaciones: El n de eventos de HTA y edema están calculados directamente sobre el total de pacientes en cada grupo. Este artículo incluye 2 ECA uno de 28 días de duración y otro de 12 semanas. En esta evaluación sólo se recogen datos de este último. Después de 12 semanas de tratamiento no se aprecian evidencias de que etoricoxib porte más riesgo cardiovascular que placebo o naproxeno.
Kivitz 2001 Nov-Dec	Ensayo clínico aleatorizado controlado multicéntrico a 12 semanas. Financiado por Pharmacia y Pfizer.	N 1061 (edad media 62, 66% mujeres) Criterios de inclusión: Artrosis primaria de cadera sintomática. Criterios de exclusión: Embarazo, corticoides, hipersensibilidad, icto con AINE o experimentales en los 30 días previos, UG/D, insuficiencia renal, alteración coagulación, cáncer o artritis.	Celecoxib 100 mg/d (n = 216) Celecoxib 200 mg/d (n = 207) Celecoxib 400 mg/d (n = 213) Naproxeno 1.000 mg/d (n = 207) Placebo (n = 218)	1. Edema periférico 2. HTA	Abandono: Placebo (64%), Celecoxib (54%), naproxeno (57%) Limitaciones: No aporta datos desagregados por grupos de HTA. No habla de otros eventos CV.

Continúa

Tabla 1. Características de los estudios incluidos (Continuación)

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Desenlaces medidos	Comentarios
Leung 2002	Ensayo clínico aleatorizado controlado multicéntrico a 12 semanas. Financiado por Merck.	N 501 (edad media 63, 77% mujeres) Criterios de inclusión: >40 años con artrosis de rodilla o cadera por criterios ACR, con historia positiva de respuesta a AINE, ingesta previa de un solo AINE (25 días antes del ingreso) Criterios de exclusión: embarazadas, implantes hormonales, otras enfermedades articulares, DM, HTA, ICC, angina de pecho, alteraciones renales, hepáticas, anemia, esteroides intraarticulares, ácido hialurónico, glucosamina, condroitin sulfato, esteroides VO, clopidogrel, bisulfato, ticlopidina, antiepilépticos, AAS >100 mg/día.	Etoricoxib 60 mg/d (n = 224) Naproxeno 500 mg/d (n = 221) Placebo (n=56)	1. ICC 2. HTA 3. Edema periférico	Abandonos: Placebo (21,4%), etoricoxib (8,9%), naproxeno (16,7%). Limitaciones: Cegamiento por "matching"- Aleatorización por computer generated allocation Schedule (no aclara dónde se aleatorizaba).
Matsumoto 2002 Aug	Ensayo clínico aleatorizado controlado multicéntrico a 12 semanas. Financiado por Merck.	N 891 (edad media 56, 77% mujeres) Criterios de inclusión: >18 años con AR (criterios ACR) >= 6 meses, con consumo regular de AINE. Con antiTNF, bajas dosis de esteroides, AAS <100 mg/d. Criterios de exclusión: HTA, ICC, ACV, angina de pecho, alteraciones renales, hepáticas, anemia, test de sangre oculta en heces (+), ingesta de clopidogrel, bisulfato, ticlopidina, warfarina, digoxina.	Etoricoxib 90 mg/d (n = 323) Naproxeno 1.000 mg/d (n = 170) Placebo (n = 323)	1. HTA 2. Edema periférico	Abandonos: Placebo (62,2%), etoricoxib (28,8%), naproxeno (44,8%). Limitaciones: Faltan datos sobre la metodología. Por el tipo de estudio multicéntrico y de gran escala debe estar los datos en otro artículo. ¿Datos duplicados de Collantes E? No se incluyeron pacientes con elevado riesgo cardiovascular. La HTA fue más frecuente en los pacientes tratados con ETX o NPX que en PLB pero no difiere entre NPX y ETX. Los cambios en la HTA fueron ligeros en todos los grupos. El edema fue similar a placebo e inferior que NPX. Se Produjeron 2 eventos CV tromboticos en sendos pacientes que tomaban ETX y no se registró ninguno en los otros grupos. No alcanzó significación estadística.

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Desenlaces medidos	Comentarios
Pallay 2004	Ensayo clínico aleatorizado controlado multicéntrico a 12 semanas. Financiado por Merck.	N 325 (edad media 52, 60% mujeres) Criterios de inclusión: 18-75 años, con lumbalgia (LBP) > 3 meses, con requerimiento de AINE o paracetamol 30 días previos al estudio. Criterios de Exclusión: LBP secundaria, cirugía de columna, depresión, inyección de esteroides.	Etoricoxib 60 mg/d (n = 109) Etoricoxib 90 mg/d (n = 106) Placebo (n = 110)	1. ICC + ACV 2. HTA 3. Edema periférico	Abandonos: Placebo (30%), etoricoxib 60 (29,4%), etoricoxib 90 (27,4%) Buena calidad.
Sikes 2002 Oct	Ensayo clínico aleatorizado controlado a 12 semanas. Financiado por Pfizer.	N 1051 (edad media 59, 69% mujeres) Criterios de inclusión: Pacientes que requieran AINE o analgésicos para la artrosis. Se permitió el uso de AAS a 32,5 mg/d para otros motivos distintos a la artrosis. Criterios de Exclusión: Pacientes con erosiones duodenales o gástricas, úlceras gastroduodenales, embarazadas, con implantes hormonales, otras enfermedades articulares, DM, HTA, ICC, angina de pecho, alteraciones renales, hepáticas, anemia, si habían recibido AINE 48 h antes del examen endoscópico. Uso de warfarina. No se permitió el uso de protectores gástricos, antibióticos para tratar el HP, anticoagulantes, litio. Se descartaron a los pacientes con alteraciones en la analítica.	Valdecoxib 10 mg/d (n = 209) Valdecoxib 10 mg/d (n = 204) Valdecoxib 20 mg/d (n = 219) Ibuprofeno 2.400 mg/d (n = 207) Diclofenaco 150 mg/d (n = 212) Placebo (n=210)	1. HTA	Abandonos: Placebo (36%), Valdecoxib 10 (27%), Valdecoxib 20 (23%), Ibuprofeno (25%), Diclofenac (28%) Limitaciones: No hay datos de eventos CV, excepto por HTA. Hubo un muerto en el grupo ibuprofeno como consecuencia de complicaciones en cirugía programada de la válvula aórtica.
Silverstein 2000 Sep	Ensayo clínico aleatorizado controlado multicéntrico a 6 meses. Financiado por Pharmacia.	N 8079 (edad media 60, 68% mujeres) Criterios de inclusión: Pacientes ambulatorios ≥ 18 años con AR de ≥ 3 meses o Artrosis, que necesiten tratamiento continuo con AINE durante 6 meses. Criterios de exclusión: UGD, insuficiencia renal, hepática o alteración de la coagulación, neoplasia, hipersensibilidad a inhibidores COX-2, sulfonamidas, ibuprofeno o diclofenaco, embarazadas, lactantes y mujeres que pudieran quedarse embarazadas.	Celecoxib 800 mg/d (n = 3987) Ibuprofeno 2.400 mg/d (n = 1985) Diclofenac 150 mg/d (n = 1996)	1. IAM 2. ACV 3. ICC	Abandonos: 43%. Usan dosis elevadas. El estudio esta diseñado para detectar efectos adversos gastrointestinales. Se hace poco explícita la explicación sobre el resto de efectos adversos. Más del 20% de los pacientes estaban tomando AAS a dosis bajas (en los dos grupos similar porcentaje), aunque se intenta luego analizar los datos teniendo esto en cuenta. <i>Continúa</i>

Continúa

Tabla 1. Características de los estudios incluidos (Continuación)

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Desenlaces medidos	Comentarios
Silverstein 2000 Sep (Continuación)					Respecto a los efectos adversos cardiovasculares hay un dato contradictorio; en una tabla se indican 11 pacientes con IAM en el grupo AINE y en el texto se dice que en este grupo hubo 10 eventos de IAM. Los datos de insuficiencia cardíaca sólo figuran en el texto y se refieren a eventos. En el artículo cuando habla de las conclusiones se refiere a eventos cardiovasculares tomando los datos de número de pacientes de la tabla. Se indica que no hubo diferencias.
Simon 1999 Nov 24	Ensayo clínico aleatorizado controlado multicéntrico a 12 semanas. Financiado por Searle.	N 1149 (edad media 54, 63% mujeres) Criterios de inclusión: Pacientes ambulatorios ≥ 18 años con AR de ≥ 3 meses en actividad. Criterios de exclusión: Enfermedad activa renal, hepática o alteración de la coagulación, neoplasia, hipersensibilidad a AINE, embarazadas.	Celecoxib 100 mg/d (n = 240) Celecoxib 200 mg/d (n = 235) Celecoxib 400 mg/d (n = 218) Naproxeno 1.000 mg/d (n = 225) Placebo (n = 231)	1. Edema periférico 2. HTA	Abandono: Placebo (56%), Celecoxib (35%), naproxeno (39%). No aportan datos de otros eventos CV.

Tabla 2. Características de los estudios excluidos

Estudio	Razón para excluirlo
Bensen 1999 Nov	No aporta datos de eventos adversos cardiovasculares.
Birbara 2003 Aug	Es un estudio de buena calidad, pero no aporta datos desagregados de efectos adversos cardiovasculares. Es de suponer que no hubo eventos en ninguno de los grupos (tamaño muestral por grupo inferior a 200).
Bjoridal 2004	Metaanálisis de AINE en artrosis de rodilla. No incluye datos de toxicidad.
Dougados 2001 Jan	Seis semanas. Además no aporta datos de eventos cardiovasculares.
Emkey 2004 Jan	No aporta datos de eventos adversos cardiovasculares.
Geba 2002 Jan 2	Ensayo clínico que compara celecoxib frente a rofecoxib y paracetamol en artrosis. Seis semanas de duración. 7 pacientes (1-3 por grupo) desarrollaron HTA. El edema periférico varió entre 0 y 3%. No hubo IAMs ni ICC. Un paciente con celecoxib previo y rofecoxib durante el estudio murió por ACV 1 semana después del ensayo.
Gibofsky 2003 Nov	Ensayo clínico que compara celecoxib frente a rofecoxib y placebo en artrosis. Seis semanas de duración. Edema periférico: rofecoxib (4%), celecoxib (3%), placebo (2%). HTA: rofecoxib (3%), celecoxib (1%), placebo (0). Una angina inestable en el grupo placebo.
Goldstein 2000 Jul	Metaanálisis de eficacia de celecoxib. No aporta datos sobre efectos adversos cardiovasculares.
Goldstein 2001 Apr	No aporta datos de eventos adversos cardiovasculares.
Goldstein 2002 Apr	No aporta datos de eventos adversos cardiovasculares.
Hawkey 2004 Jul 1	Sólo describe material y métodos de Farkouh 2004, ya incluido.
Hunt 2003 Aug	No describe eventos adversos.
Izhar 2004 Mar	Celecoxib a un mes.
Kivitz 2002 Jun	No describe eventos adversos.
Kivitz 2004 Jun 1	No aporta datos de eventos adversos cardiovasculares.
Lisse 2001 Mar	Se trata de un análisis agregado de tres ensayos clínicos de celecoxib, incluyendo sólo a los > de 70 años. No se puede valorar la calidad de los EC particulares. Sólo valoran la frecuencia de edema periférico: placebo 2/188 (1,1%), celecoxib 200 mg/d 6/191 (3,1%), celecoxib 400 mg/d 10/183 (5,5%), naproxeno 1000 mg/d 5/206 (2,4%).
Makarowski 2002 Apr	No describe eventos adversos.
McKenna 2001	Menos de 12 semanas.
Najm 2004 Feb 26	Se trata de un ensayo clínico aleatorizado secuencial en un centro a 16 semanas. Financiado Centro Susan Samuelli de Medicina Integradora en la Universidad de California. La n es baja (61) y la calidad de 3. El único evento CV ocurre durante el período de lavado.
Pavelka 2003 Oct	No aporta datos de eventos adversos cardiovasculares.
Pincus 2004 Aug	No aporta datos de eventos adversos cardiovasculares.
Schnitzer 2004 Aug 2	Repetido. Proporciona los mismos datos que el incluido de Farkouh.

Continúa

Tabla 2. Características de los estudios excluidos (Continuación)

Estudio	Razón para excluirlo
Stengaard-Pedersen 2004	No aporta datos de eventos adversos cardiovasculares.
Suarez-Otero 2002	Menos de 12 semanas. No aporta datos de eventos cardiovasculares.
Tindall 2002 Dec	Es un estudio de post-autorización financiado por Pharmacia y Pfizer en el que pacientes con artrosis son tratados por un año con 200 o 400 mg de celecoxib para ver progresión radiológica. No dan ningún dato sobre EA.
Towheed 2003	Metaanálisis sobre paracetamol frente a AINE, que incluye datos de toxicidad, pero no desagrega por eventos cardiovasculares.
Whelton 2001 Mar-Apr	Celecoxib sólo 6 semanas.
Whelton 2002 Nov 1	Celecoxib sólo 6 semanas (repetido Whelton 2001).
White 2002 Feb 15	Incluido en White 2003.
White 2003 Aug 15	Metaanálisis de todos los EC de Celecoxib. Excluido por incluir ensayos de menos de 12 semanas. Tiene información sobre todo tipo de eventos CV que son comentados en discusión. No financiado por industria farmacéutica. No encuentran evidencia de aumento de riesgo cardiovascular con celecoxib comparado con otros AINE o placebo.
Williams 2001 Feb	Celecoxib sólo 6 semanas.
Zacher 2003	Etoricoxib sólo 6 semanas.
Zhao 1999 Nov	No aporta datos de eventos adversos cardiovasculares.
Zhao 2000 Apr	Repetido Zhao 1999.

Tabla 3. Calidad de los estudios incluidos según la escala de Jadad

Estudio	Calidad	Tipo de Cox-2
Chan 2002	5	celecoxib
Emery 1999	5	celecoxib
Kivitz 2001	5	celecoxib
Simon 1999	5	celecoxib
Silverstein 2000	4	celecoxib
Gottesdiener 2002	5	etoricoxib
Pallay 2004	5	etoricoxib
Leung 2002	4-5	etoricoxib
Hunt 2003	4	etoricoxib
Collantes 2002	3-4	etoricoxib
Matsumoto 2002	3	etoricoxib
Bensen 2002	3	valdecoxib
Farkouh 2004	5	lumiracoxib
Sikes 2002	4	lumiracoxib

Tabla 4. Estudios de cohortes

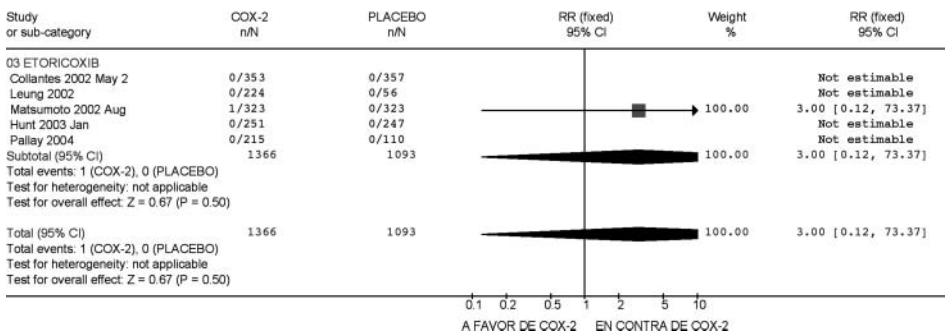
Detalles del estudio	Intervención/es	Población	Resultados	Conclusiones
Mamdani 2004 Canadá Population Based cohort study No financiado por la industria	N por grupos: No usuarios de AINE (n = 100000), Celecoxib (n = 18908), Rofecoxib (n = 14583), AINE no seleccionados (n = 11606)	Criterios de inclusión: >66 años que tomaban rofecoxib, celecoxib, otros AINE. Se trata de un análisis secundario de bases de datos de Health Care.	Riesgo de admisión por insuficiencia cardíaca, Tasa ajustada entre No usuarios de AINE vs Rofecoxib = 1,8 (IC95% 1,5-2,2) y AINE no seleccionados = 1,4 (IC95% 1-1,9) Celecoxib = 1,0 (IC95%0,8-1,3).	El riesgo de admisión por ICC es mayor en los pacientes que reciben rofecoxib y AINE no seleccionados comparados con celecoxib.
White 2004 USA Cohorte farmacoepidemiológica de 10 ECA de artritis. Financiación por Industria	N por grupos: (1142), Valdecoxib 10 mg (1543), Valdecoxib 20 mg (1519), Valdecoxib 40 mg (1066), Valdecoxib 80 mg (403), otros AINE (Ibuprofeno 800 mg, Naproxeno 500 mg, Diclofenaco 50-75 mg, 2261) Drogas Valdecoxib 10/20/40/80 mg. Duración: 6 semanas = 2 ECA 12 semanas = 5 ECA 26 semanas = 2 ECA 52 semanas = 1 ECA	N total 7.934. Criterios de inclusión: Pacientes con AR y/o OA con ingesta baja de AAS.	IAM incidencia cruda: Placebo = 1/1142 (0,09%), Valdecoxib = 6/4531 (0,13%). Tasa de incidencia: Valde = 0,5 por 100-pacientes-años, Placebo = 0,6 por 100 pacientes-años, AINE = 1,1 por 100 pacientes-años. Tasa de ocurrencia de eventos CV fue mayor en los usuarios de AAS. Valde+AAS = 5,2 por 100-pac años, AINE + AAS = 6,4 por 100-pac años, Placebo = 9,8 por 100-pac-años. No hubo diferencias según el tipo de artritis.La incidencia combinada para todos los eventos CV fue de: Placebo = 0,2%, Valde 0,2-0,6%, AINE = 0,6% 12/7934 (0,15%) muertes: Valde = 4 por eventos CV, 3 no CV, AINE = 3 por eventos CV y 2 no CV.	No se observa un aumento del riesgo de eventos CV en pacientes con OA/AR que reciben valdecoxib comparado con AINE y placebo.

Tabla 5. Resultados del metaanálisis

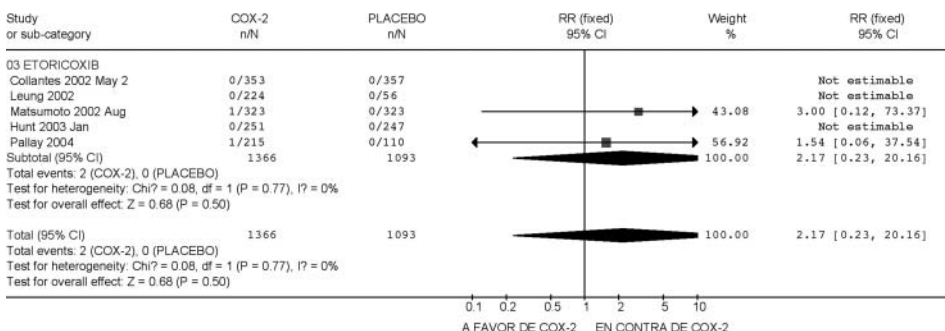
Comparación o tipo de evento	Estudios	Participantes	Tamaño del efecto RR (fijo - IC95%)
Eventos cardiovasculares frente a placebo			
01 Infarto agudo de miocardio	1	2.459	3,00 [0,12 - 73,37]
02 Accidente cerebrovascular	2	2.459	2,17 [0,23 - 20,16]
03 Insuficiencia cardíaca	1	1.813	1,54 [0,06 - 37,54]
04 Muerte de causa cardiovascular	0	0	No estimable
05 Eventos tromboembólicos sin definir	2	1.481	1,52 [0,20 - 11,72]
06 Hipertensión arterial	9	5.497	1,48 [0,93 - 2,33]
07 Edema de miembros inferiores	7	4.237	1,59 [0,89 - 2,86]
Eventos cardiovasculares frente a otros AINE			
01 Infarto agudo de miocardio	4	28.547	1,22 [0,75 - 1,99]
02 Accidente cerebrovascular	3	28.260	0,95 [0,58 - 1,56]
03 Insuficiencia cardíaca	3	27.767	0,74 [0,47 - 1,17]
04 Muerte de causa cardiovascular	1	19.354	1,06 [0,56 - 2,01]
05 Eventos tromboembólicos sin definir	3	19.852	1,18 [0,82 - 1,70]
06 Hipertensión arterial	9	5.909	0,98 [0,67 - 1,42]
07 Edema de miembros inferiores	7	4.383	1,01 [0,64 - 1,59]
08 AIT	1	18.325	1,17 [0,39 - 3,48]
09 Angina inestable	1	18.325	0,91 [0,39 - 2,14]
10 TVP	1	18.325	0,86 [0,29 - 2,55]
11 TEP	1	18.325	1,00 [0,25 - 4,00]

FIGURAS

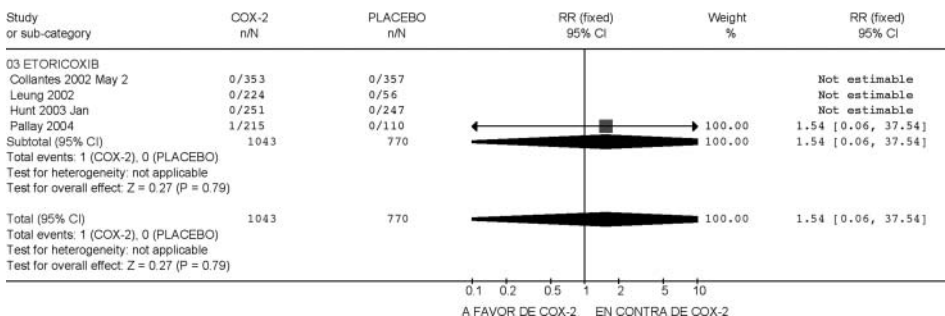
Review: EVENTOS CARDIOVASCULARES EN INHIBIDORES DE LA COX-2 DISTINTOS A ROFECOXIB
 Comparison: 01 EVENTOS CARDIOVASCULARES FRENTE A PLACEBO
 Outcome: 01 INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO



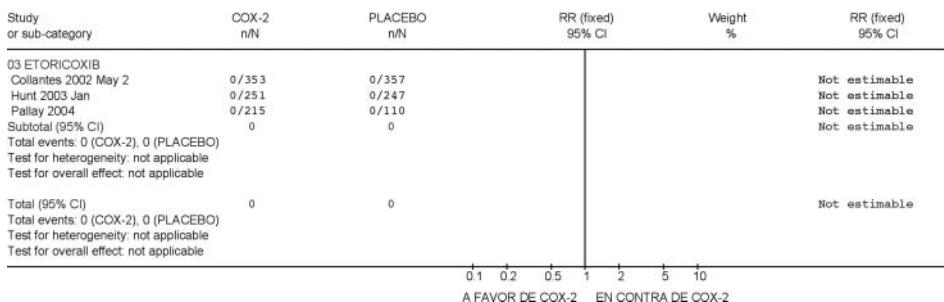
Review: EVENTOS CARDIOVASCULARES EN INHIBIDORES DE LA COX-2 DISTINTOS A ROFECOXIB
 Comparison: 01 EVENTOS CARDIOVASCULARES FRENTE A PLACEBO
 Outcome: 02 ACCIDENTE CEREBROVASCULAR



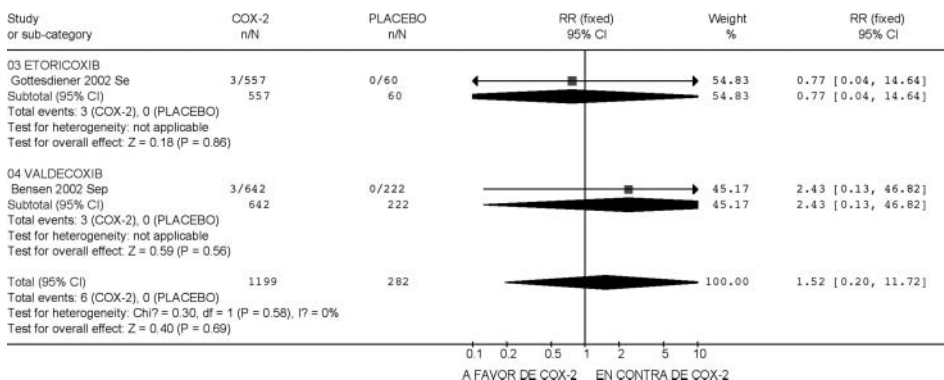
Review: EVENTOS CARDIOVASCULARES EN INHIBIDORES DE LA COX-2 DISTINTOS A ROFECOXIB
 Comparison: 01 EVENTOS CARDIOVASCULARES FRENTE A PLACEBO
 Outcome: 03 INSUFICIENCIA CARDIACA



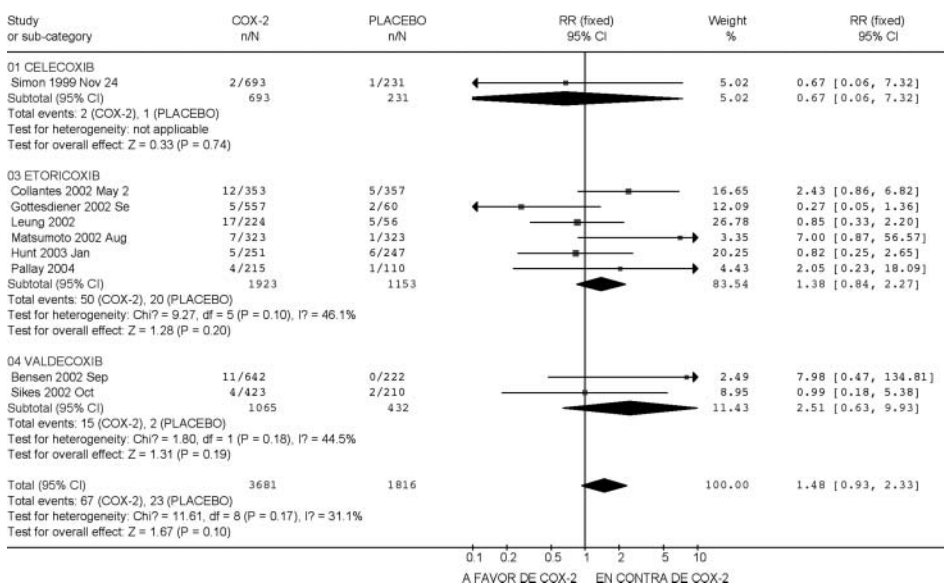
Review: EVENTOS CARDIOVASCULARES EN INHIBIDORES DE LA COX-2 DISTINTOS A ROFECOXIB
 Comparison: 01 EVENTOS CARDIOVASCULARES FRENTE A PLACEBO
 Outcome: 04 MUERTE DE CAUSA CARDIOVASCULAR



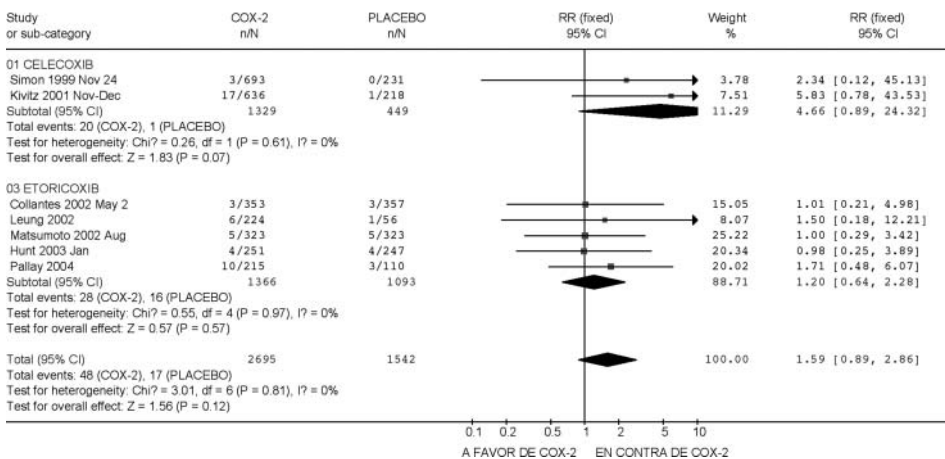
Review: EVENTOS CARDIOVASCULARES EN INHIBIDORES DE LA COX-2 DISTINTOS A ROFECOXIB
 Comparison: 01 EVENTOS CARDIOVASCULARES FRENTE A PLACEBO
 Outcome: 05 EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS SIN DEFINIR



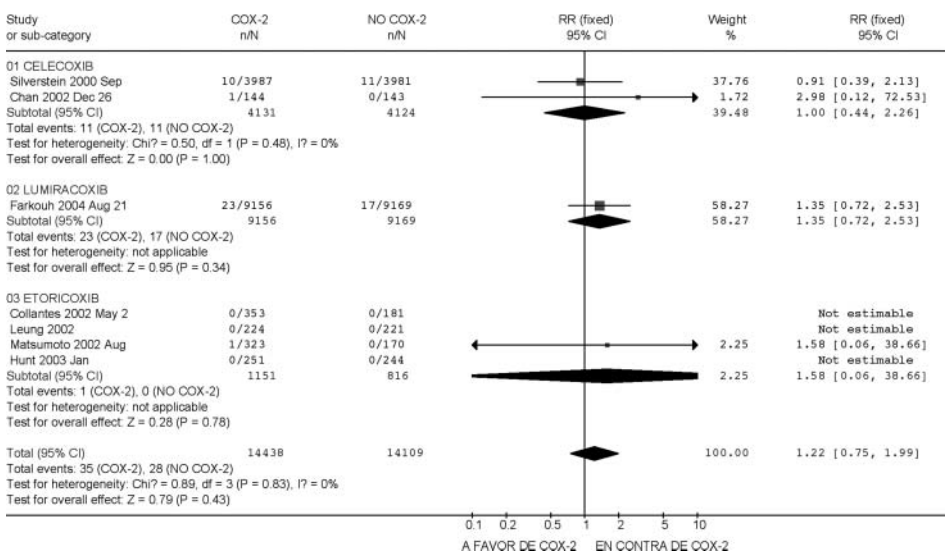
Review: EVENTOS CARDIOVASCULARES EN INHIBIDORES DE LA COX-2 DISTINTOS A ROFECOXIB
 Comparison: 01 EVENTOS CARDIOVASCULARES FRENTE A PLACEBO
 Outcome: 06 HIPERTENSIÓN ARTERIAL



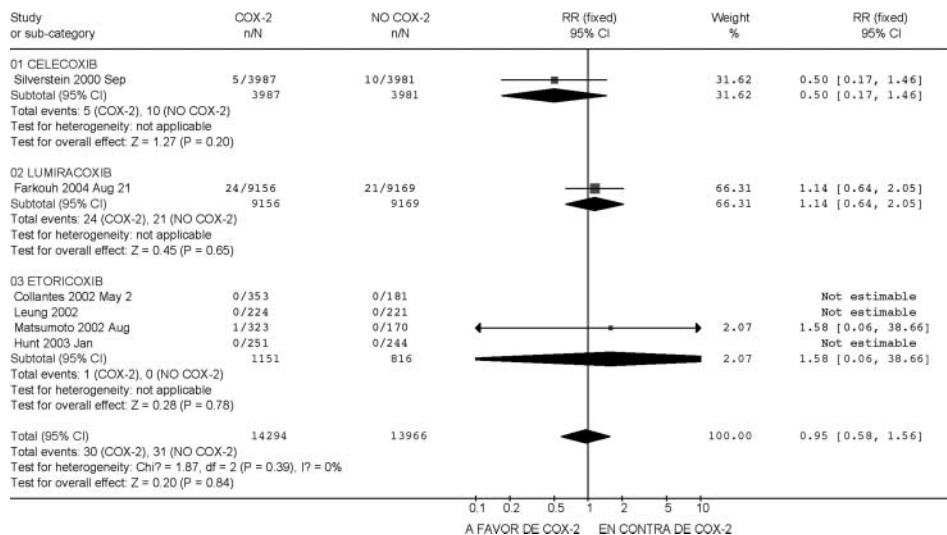
Review: EVENTOS CARDIOVASCULARES EN INHIBIDORES DE LA COX-2 DISTINTOS A ROFECOXIB
 Comparison: 01 EVENTOS CARDIOVASCULARES FRENTE A PLACEBO
 Outcome: 07 EDEMA DE MIEMBROS INFERIORES



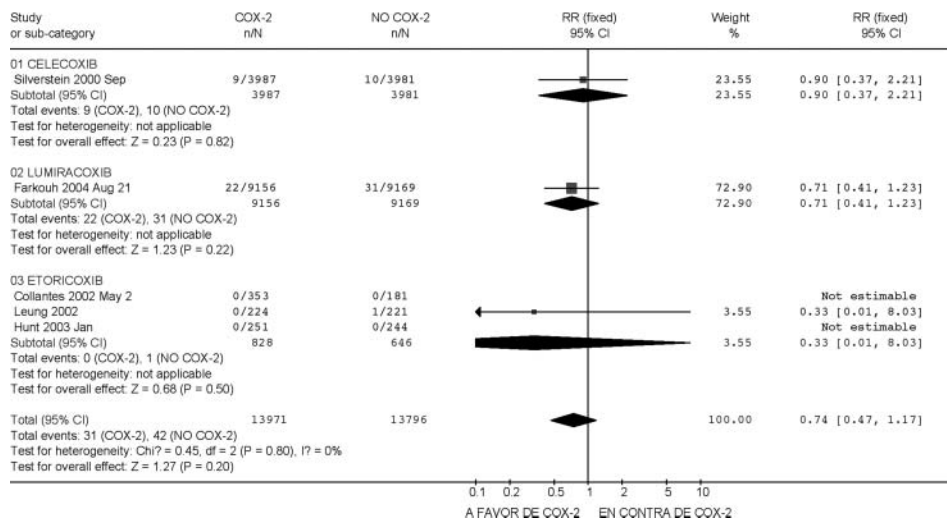
Review: EVENTOS CARDIOVASCULARES EN INHIBIDORES DE LA COX-2 DISTINTOS A ROFECOXIB
 Comparison: 02 EVENTOS CARDIOVASCULARES FRENTE A OTROS AINES
 Outcome: 01 INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO



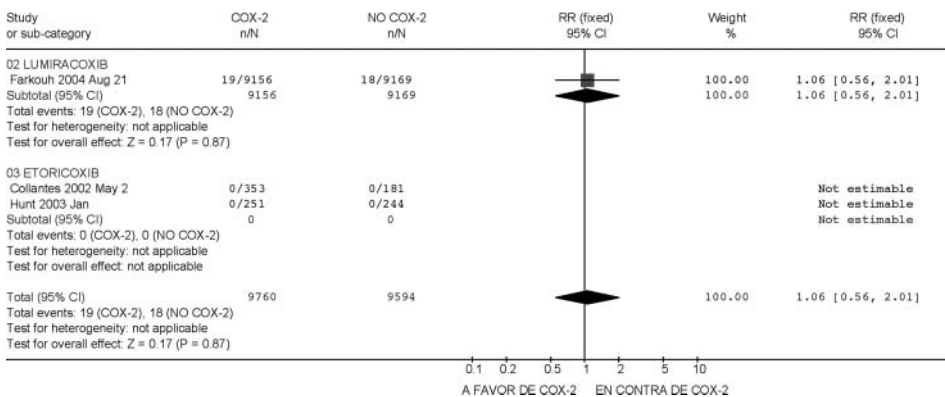
Review: EVENTOS CARDIOVASCULARES EN INHIBIDORES DE LA COX-2 DISTINTOS A ROFECOXIB
 Comparison: 02 EVENTOS CARDIOVASCULARES FRENTE A OTROS AINES
 Outcome: 02 ACCIDENTE CEREBROVASCULAR



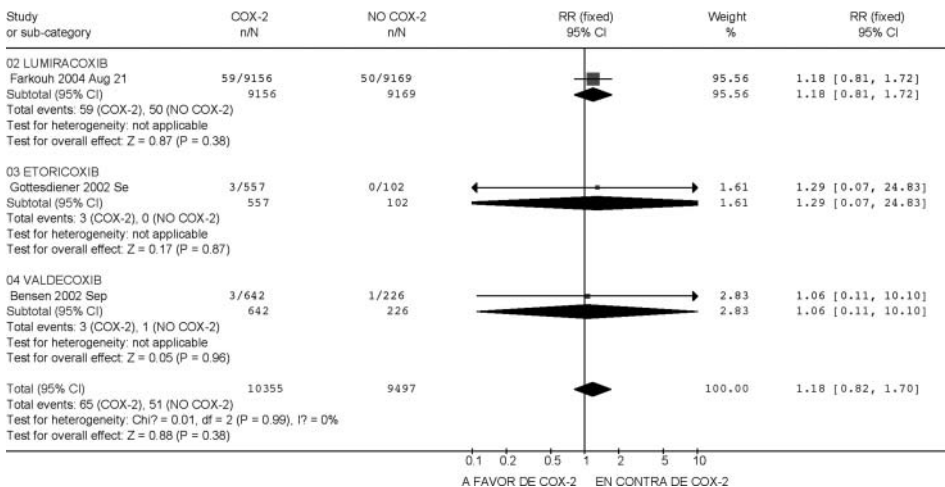
Review: EVENTOS CARDIOVASCULARES EN INHIBIDORES DE LA COX-2 DISTINTOS A ROFECOXIB
 Comparison: 02 EVENTOS CARDIOVASCULARES FRENTE A OTROS AINES
 Outcome: 03 INSUFICIENCIA CARDIACA



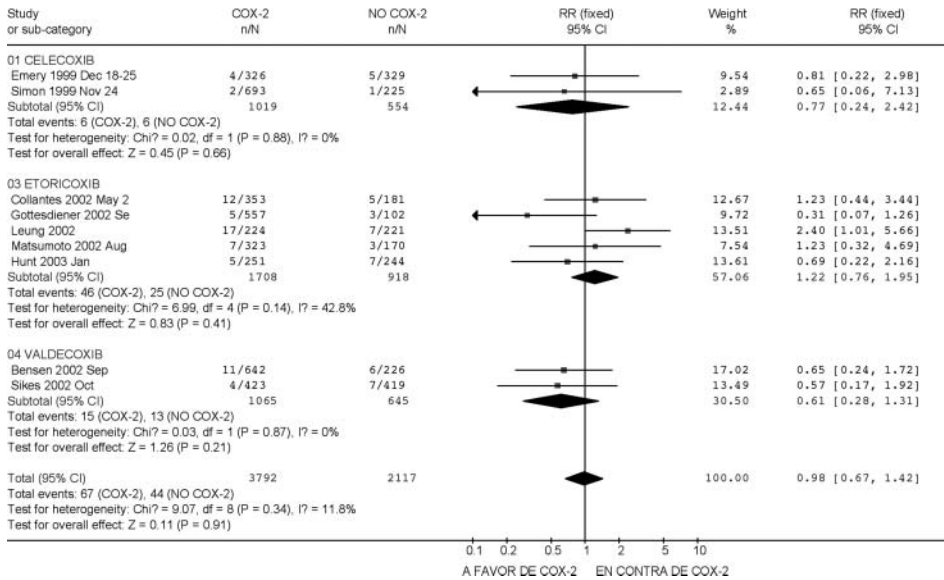
Review: EVENTOS CARDIOVASCULARES EN INHIBIDORES DE LA COX-2 DISTINTOS A ROFECOXIB
 Comparison: 02 EVENTOS CARDIOVASCULARES FRENTE A OTROS AINES
 Outcome: 04 MUERTE DE CAUSA CARDIOVASCULAR



Review: EVENTOS CARDIOVASCULARES EN INHIBIDORES DE LA COX-2 DISTINTOS A ROFECOXIB
 Comparison: 02 EVENTOS CARDIOVASCULARES FRENTE A OTROS AINES
 Outcome: 05 EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS SIN DEFINIR

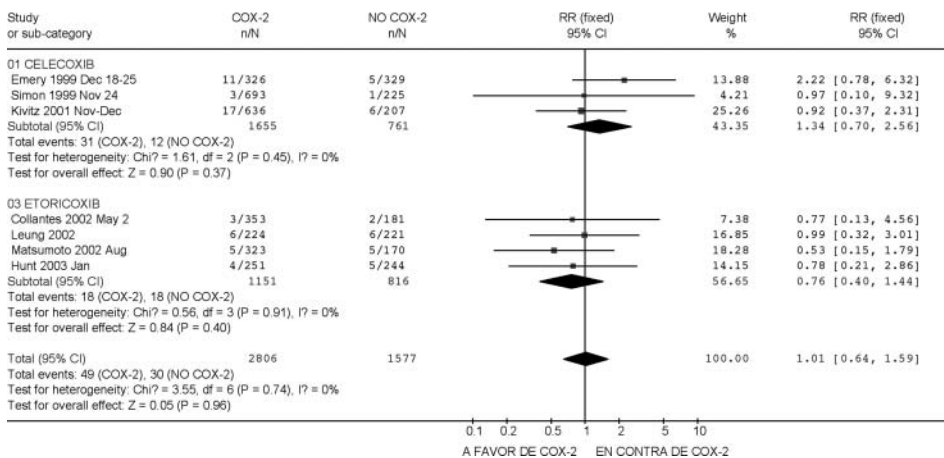


Review: EVENTOS CARDIOVASCULARES EN INHIBIDORES DE LA COX-2 DISTINTOS A ROFECOXIB
 Comparison: 02 EVENTOS CARDIOVASCULARES FRENTE A OTROS AINES
 Outcome: 06 HIPERTENSION ARTERIAL

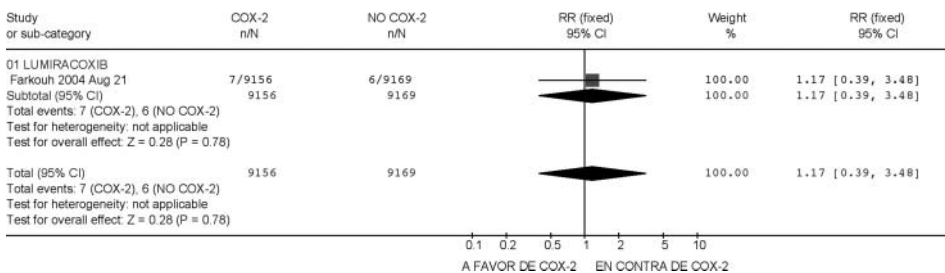


En este análisis no se incluye lumiracoxib, dado que en los ensayos clínicos evaluados no se muestran datos absolutos sobre el número de eventos que permitan estimar un riesgo relativo.

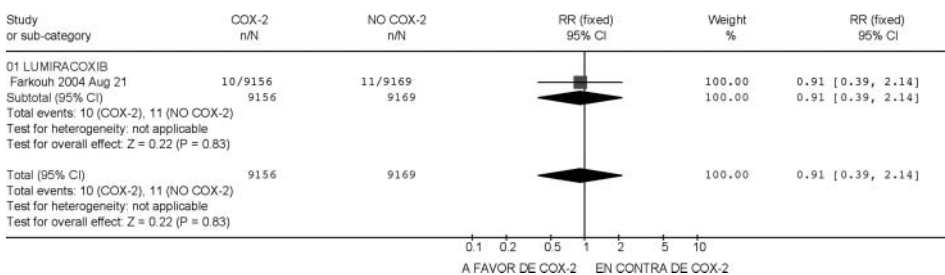
Review: EVENTOS CARDIOVASCULARES EN INHIBIDORES DE LA COX-2 DISTINTOS A ROFECOXIB
 Comparison: 02 EVENTOS CARDIOVASCULARES FRENTE A OTROS AINES
 Outcome: 07 EDEMA DE MIEMBROS INFERIORES



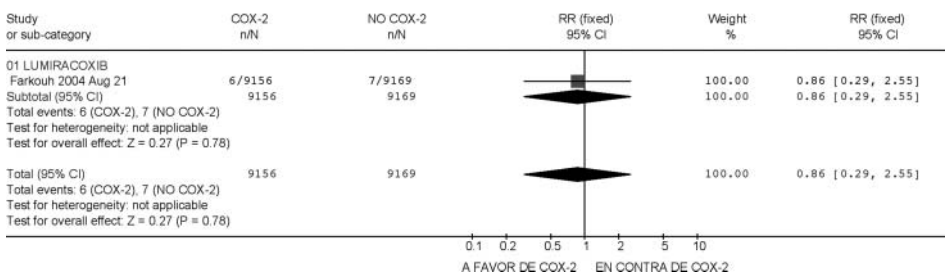
Review: EVENTOS CARDIOVASCULARES EN INHIBIDORES DE LA COX-2 DISTINTOS A ROFECOXIB
 Comparison: 02 EVENTOS CARDIOVASCULARES FRENTE A OTROS AINES
 Outcome: 08 AIT



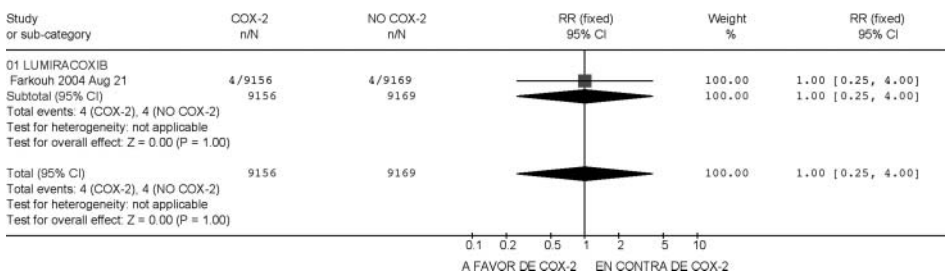
Review: EVENTOS CARDIOVASCULARES EN INHIBIDORES DE LA COX-2 DISTINTOS A ROFECOXIB
 Comparison: 02 EVENTOS CARDIOVASCULARES FRENTE A OTROS AINES
 Outcome: 09 ANGINA INESTABLE



Review: EVENTOS CARDIOVASCULARES EN INHIBIDORES DE LA COX-2 DISTINTOS A ROFECOXIB
 Comparison: 02 EVENTOS CARDIOVASCULARES FRENTE A OTROS AINES
 Outcome: 10 TVP



Review: EVENTOS CARDIOVASCULARES EN INHIBIDORES DE LA COX-2 DISTINTOS A ROFECOXIB
 Comparison: 02 EVENTOS CARDIOVASCULARES FRENTE A OTROS AINES
 Outcome: 11 TEP



REFERENCIAS

Referencias de artículos incluidos en el estudio

Bensen 2002 Sep

Bensen W, Weaver A, Espinoza L, Zhao WW, Riley W, Paperiello B, Recker DP. Efficacy and safety of valdecoxib in treating the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: a randomized, controlled comparison with placebo and naproxen. *Rheumatology (Oxford)* 2002 Sep;41(9):1008-16.

Chan 2002 Dec 26

Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, Hui AJ, To KF, Leung WK, Wong VW, Chung SC, Sung JJ. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002 Dec 26;347(26):2104-10.

Collantes 2002 May 2

Collantes E, Curtis SP, Lee KW, Casas N, McCarthy T, Melian A, Zhao PL, Rodgers DB, McCormick CL, Lee M, Lines CR, Gertz BJ. A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *BMC Fam Pract* 2002 May 22;3(1):10.

Emery 1999 Dec 18-25

Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R, Stead H, Verburg KM, Isakson PC, Hubbard RC, Geis GS. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999 Dec 18-25;354(9196):2106-11.

Farkouh 2004 Aug 21

Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, Ruland S, Verheugt FW, Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehram E, Gitton X, Krammer G, Mellein B, Gimona A, Matchaba P, Hawkey CJ, Chesebro JH. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet* 2004 Aug 21;364(9435):675-84.

Gottesdiener 2002 Se

Gottesdiener K, Schnitzer T, Fisher C, Bockow B, Markenson J, Ko A, DeTora L, Curtis S, Geissler L, Gertz BJ. Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002 Sep;41(9):1052-61.

Hunt 2003 Jan

Hunt RH, Harper S, Callegari P, Yu C, Quan H, Evans J, James C, Bowen B, Rashid F. Complementary studies of the gastrointestinal safety of the cyclo-oxygenase-2-selective inhibitor etoricoxib. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 Jan;17(2):201-10.

Kivitz 2001 Nov-Dec

Kivitz AJ, Moskowitz RW, Woods E, Hubbard RC, Verburg KM, Lefkowitz JB, Geis GS. Comparative efficacy and safety of celecoxib and naproxen in the treatment of osteoarthritis of the hip. *J Int Med Res* 2001 Nov-Dec;29(6):467-79.

Leung 2002

Leung AT, Malmstrom K, Gallacher AE, Sarembock B, Poor G, Beaulieu A, Castro R, Sanchez M, Detora LM, Ng J. Efficacy and tolerability profile of etoricoxib in patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo and active-comparator controlled 12-week efficacy trial. *Curr Med Res Opin* 2002;18(2):49-58.

Matsumoto 2002 Aug

Matsumoto AK, Melian A, Mandel DR, McIlwain HH, Borenstein D, Zhao PL, Lines CR, Gertz BJ, Curtis S. A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002 Aug;29(8):1623-30.

Pallay 2004

Pallay RM, Seger W, Adler JL, Ettlinger RE, Quaidoo EA, Lipetz R, O'Brien K, Mucciola L, Skalky CS, Petruschke RA, Bohidar NR, Geba GP. Etoricoxib reduced pain and disability and improved quality of life in patients with chronic low back pain: a 3 month, randomized, controlled trial. *Scand J Rheumatol* 2004;33(4):257-66.

Sikes 2002 Oct

Sikes DH, Agrawal NM, Zhao WW, Kent JD, Recker DP, Verburg KM. Incidence of gastroduodenal ulcers associated with valdecoxib compared with that of ibuprofen and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002 Oct;14(10):1101-11.

Silverstein 2000 Sep

Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowitz JB, Verburg KM, Geis GS. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000 Sep 13;284(10):1247-55.

Simon 1999 Nov 24

Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC, Isakson PC, Verburg KM, Yu SS, Zhao WW, Geis GS. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999 Nov 24;282(20):1921-8.

Referencias de artículos excluidos**Bensen 1999 Nov**

Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JJ, Zhao WW, Yu SS, Woods EM, Hubbard RC, Isakson PC, Verburg KM, Geis GS. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999 Nov;74(11):1095-105.

Birbara 2003 Aug

Birbara CA, Puopolo AD, Munoz DR, Sheldon EA, Mangione A, Bohidar NR, Geba GP. Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclooxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability—a randomized, placebo-controlled, 3-month trial. *J Pain* 2003 Aug;4(6):307-15.

Bjordan 2004

Bjordan JM, Ljunggren AE, Klovning A, Slørdal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2. *BMJ* 2004.

Dougados 2001 Jan

Dougados M, Behier JM, Jolchine I, Calin A, van der Heijde D, Olivieri I, Zeidler H, Herman H. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001 Jan;44(1):180-5.

Emkey 2004 Jan

Emkey R, Rosenthal N, Wu SC, Jordan D, Kamin M. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2004 Jan;31(1):150-6.

Geba 2002 Jan 2

Geba GP, Weaver AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee: a randomized trial. *JAMA* 2002 Jan 2;287(1):64-71.

Gibofsky 2003 Nov

Gibofsky A, Williams GW, McKenna F, Fort JG. Comparing the efficacy of cyclooxygenase 2-specific inhibitors in treating osteoarthritis: appropriate trial design considerations and results of a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003 Nov;48(11):3102-11.

Goldstein 2000 Jul

Goldstein JL, Silverstein FE, Agrawal NM, Hubbard RC, Kaiser J, Maurath CJ, Verburg KM, Geis GS. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol* 2000 Jul;95(7):1681-90.

Goldstein 2001 Apr

Goldstein JL, Correa P, Zhao WW, Burr AM, Hubbard RC, Verburg KM, Geis GS. Reduced incidence of gastroduodenal ulcers with celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, compared to naproxen in patients with arthritis. *Am J Gastroenterol* 2001 Apr;96(4):1019-27.

Goldstein 2002 Apr

Goldstein JL, Eisen GM, Burke TA, Pena BM, Lefkowitz J, Geis GS. Dyspepsia tolerability from the patients' perspective: a comparison of celecoxib with diclofenac. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 Apr;16(4):819-27.

Hawkey 2004 Jul 1

Hawkey CJ, Farkouh M, Gitton X, Ehram E, Huels J, Richardson P. Therapeutic arthritis research and gastrointestinal event trial of lumiracoxib - study design and patient demographics. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Jul 1;20(1):51-63.

Hunt 2003 Aug

Hunt RH, Harper S, Watson DJ, Yu C, Quan H, Lee M, Evans JK, Oxenius B. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol* 2003 Aug;98(8):1725-33.

Izhar 2004 Mar

Izhar M, Alausa T, Folker A, Hung E, Bakris GL. Effects of COX inhibition on blood pressure and kidney function in ACE inhibitor-treated blacks and hispanics. *Hypertension* 2004 Mar;43(3):573-7.

Kivitz 2002 Jun

Kivitz A, Eisen G, Zhao WW, Bevirt T, Recker DP. Randomized placebo-controlled trial comparing efficacy and safety of valdecoxib with naproxen in patients with osteoarthritis. *J Fam Pract* 2002 Jun;51(6):530-7.

Kivitz 2004 Jun 1

Kivitz AJ, Nayiager S, Schimansky T, Gimona A, Thurston HJ, Hawkey C. Reduced incidence of gastroduodenal ulcers associated with lumiracoxib compared with ibuprofen in patients with rheumatoid arthritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Jun 1;19(11):1189-98.

Lisse 2001 Mar

Lisse J, Espinoza L, Zhao SZ, Dedhiya SD, Osterhaus JT. Functional status and health-related quality of life of elderly osteoarthritic patients treated with celecoxib. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001 Mar;56(3):M167-75.

Makarowski 2002 Apr

Makarowski W, Zhao WW, Bevirt T, Recker DP. Efficacy and safety of the COX-2 specific inhibitor valdecoxib in the management of osteoarthritis of the hip: a

randomized, double-blind, placebo-controlled comparison with naproxen. *Osteoarthritis Cartilage* 2002 Apr;10(4):290-6.

McKenna 2001

McKenna F, Borenstein D, Wendt H, Wallemark C, Lefkowitz JB, Geis GS. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol* 2001;30(1):11-8.

Najm 2004 Feb 26

Najm WI, Reinsch S, Hoehler F, Tobis JS, Harvey PW. S-adenosyl methionine (SAME) versus celecoxib for the treatment of osteoarthritis symptoms: a double-blind cross-over trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2004 Feb 26;5(1):6.

Pavelka 2003 Oct

Pavelka K, Recker DP, Verburg KM. Valdecoxib is as effective as diclofenac in the management of rheumatoid arthritis with a lower incidence of gastroduodenal ulcers: results of a 26-week trial. *Rheumatology (Oxford)* 2003 Oct;42(10):1207-15.

Pincus 2004 Aug

Pincus T, Koch G, Lei H, Mangal B, Sokka T, Moskowitz R, Wolfe F, Gibofsky A, Simon L, Zlotnick S, Fort JG. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004 Aug;63(8):931-9.

Schnitzer 2004 Aug 2

Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehsam E, Gitton X, Krammer G, Mellein B, Matchaba P, Gimona A, Hawkey CJ. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004 Aug 21;364(9435):665-74.

Stengaard-Pedersen 2

Stengaard-Pedersen K, Ekesbo R, Karvonen AL, Lyster M. Celecoxib 200 mg q.d. is efficacious in the management of osteoarthritis of the knee or hip regardless of the time of dosing. *Rheumatology (Oxford)* 2004 May;43(5):592-5.

Suarez-Otero 2002

Suarez-Otero R, Robles-San Roman M, Jaimes-Hernandez J, Oropeza-De La Madrid E, Medina-Penalzoza RM, Rosas-Ramos R, Castaneda-Hernandez G. Efficacy and safety of diclofenac-cholestyramine and celecoxib in osteoarthritis. *Proc West Pharmacol Soc* 2002;45:26-8.

Tindall 2002 Dec

Tindall EA, Sharp JT, Burr A, Katz TK, Wallemark CB, Verburg K, Lefkowitz JB. A 12-month, multicenter, prospective, open-label trial of radiographic analysis of disease progression in osteoarthritis of the knee or hip in patients receiving celecoxib. *Clin Ther* 2002 Dec;24(12):2051-63.

Towheed 2003

Towheed TE, Judd MJ, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD004257.

Whelton 2001 Mar-Apr

Whelton A, Fort JG, Puma JA, Normandin D, Bello AE, Verburg KM. Cyclooxygenase-2—specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther* 2001 Mar-Apr;8(2):85-95.

Whelton 2002 Nov 1

Whelton A, White WB, Bello AE, Puma JA, Fort JG. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients > or =65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol* 2002 Nov 1;90(9):959-63.

White 2002 Feb 15

White WB, Faich G, Whelton A, Maurath C, Ridge NJ, Verburg KM, Geis GS, Lefkowitz JB. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol* 2002 Feb 15;89(4):425-30.

White 2003 Aug 15

White WB, Faich G, Borer JS, Makuch RW. Cardiovascular thrombotic events in arthritis trials of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib. *Am J Cardiol* 2003 Aug 15;92(4):411-8.

Williams 2001 Feb

Williams GW, Hubbard RC, Yu SS, Zhao W, Geis GS. Comparison of once-daily and twice-daily administration of celecoxib for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Clin Ther* 2001 Feb;23(2):213-27.

Zacher 2003

Zacher J, Feldman D, Gerli R, Scott D, Hou SM, Uebelhart D, Rodger IW, Ozturk ZE. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 2003;19(8):725-36.

Zhao 1999 Nov

Zhao SZ, McMillen JI, Markenson JA, Dedhiya SD, Zhao WW, Osterhaus JT, Yu SS. Evaluation of the functional status aspects of health-related quality of life of patients with osteoarthritis treated with celecoxib. *Pharmacotherapy* 1999 Nov;19(11):1269-78.

Zhao 2000 Apr

Zhao SZ, Fiechtner JI, Tindall EA, Dedhiya SD, Zhao WW, Osterhaus JT, Yu SS. Evaluation of health-related quality of life of rheumatoid arthritis patients treated with celecoxib. *Arthritis Care Res* 2000 Apr;13(2):112-21.

Referencias adicionales**Bennett 2001**

Bennett A, Tavares IA. COX-2 inhibitors compared and contrasted. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2(11):1859-76.

Bombardier 2000

Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ. VIGOR study group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.

Cheng 2002

Cheng Y, Austin SC, Rocca B, Koller BH, Coffman TM, Grosser T, Lawson JA, Fritzgerald GA. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A₂. *Science* 2002;296:539-41.

FDA 2004

US Food and Drug Administration. FDA issues Public Health Advisory recommending limited use of NSAIDs, including COX-2 inhibitors. December 23, 2004.

Fritgerald 2004

Fritgerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004;351:1709-11.

Graham 2005 Feb 5

Graham JD, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G, Shoor S, Ray WA. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005 Feb;365:475-81.

Howard 18 Feb 2004

Howard PA, Delafontaine P. Nonsteroidal Anti-Inflammatory drugs and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 18 Feb 2004;43(4):519-25.

Koki 1999

Koki AT, Leahy KM. Potential utility of COX-2 inhibitors in chemoprevention and chemotherapy. *Expert Opin Invest Drugs* 1999;8:1623-38.

Konstam 2001

Konstam MA, Weir MR, Reicin A et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001;104:r15-r23.

McAdam 1999

McAdam BF, Catella LF, Mardini IA, Kapoor S, Lawson JA, Fitzgerald FA. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:272-7.

Maetzel 2001

Maetzel A., Krahn M, Naglie G. The cost-effectiveness of celecoxib and rofecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis 2001.

Mamdani 2004 May 29

Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, Rochon PA, Kopp A, Naglie G, Austin PC, Laupacis A, Stukel TA. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004 May 29;363(9423):1751-6.

Mukherjee 2001

Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-9.

National Cancer Institute.

National Cancer Institute. NIH halts use of COX-2 inhibitor in large cancer prevention trial. December 17, 2004. Available at: <http://www.nci.nih.gov/newscenter/pressreleases/APCtrialCOX2>.

NICE 2001

National Institutes for Clinical Excellence. Guidance on the use of cyclo-oxygenase (Cox) II selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis 2001.

Ray 2004

Ray WA, Griffin MR, Stein CM. Cardiovascular toxicity of valdecoxib. *N Engl J Med* 2004;351:2767.

Ray 2002

Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, Hall K, Arbogast PG, Griffin MR. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002;360:1071-3.

Strand 2002

Strand V, Hochberg M. The risk of cardiovascular thrombotic events with selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arthritis Rheum* 2002;47:49-55.

Topol 2004.

Topol EJ. Failing the public health-rofecoxib, Merck and the FDA. *New Engl J Med* 2004;351:1707-9.

White 2004

White WB, Strand V, Roberts R, Whelton A. Effects of the cyclooxygenase-2 specific inhibitor valdecoxib versus nonsteroidal antiinflammatory agents and placebo on cardiovascular thrombotic events in patients with arthritis. *Am J Ther* 2004 Jul-Aug;11(4):244-50.

Wolfe 2004

Wolfe MM. Rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004;2875-8.