

REVISIÓN SISTEMÁTICA: ¿QUÉ AINE PRESENTA UN MENOR RIESGO DE TOXICIDAD RENAL?

M Betina Nishishinya, Grupo Reumatología Basada en la Evidencia, Sociedad Española de Reumatología.

Financiación: Fundación Española de Reumatología

Palabras Clave: Toxicidad renal. Antiinflamatorios no esteroideos. Revisión sistemática.

Key Words: Renal toxicity. Antiinflammatory drugs. Systematic review. Meta-analysis

INTRODUCCIÓN

Se estima que más de 30 millones de personas en el mundo toman antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) de forma diaria para el manejo del dolor y la inflamación.

Los AINEs convencionales bloquean ambas isoenzimas de COX (COX-1 y COX2). Los inhibidores selectivos de la COX-2 mostraron una menor toxicidad en el aparato gastrointestinal y probablemente a nivel cardiovascular. Pero la toxicidad renal de cualquiera de los AINEs no queda muy clara.

Se desarrolla esta revisión global sobre la toxicidad renal de los AINEs.

OBJETIVOS

Evaluar la toxicidad renal de cualquiera de los AINEs (convencionales e inhibidores de COX-2) en pacientes con dolor musculoesquelético.

PREGUNTA PICO

P Adultos con dolor musculoesquelético > 1 mes de duración*

I AINE (incluyendo cox2)

C Otro AINE o cox2

O Toxicidad renal (creatinina sérica, aclaramiento de creatinina, diálisis...)

S Clinical trials

CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS

Tipos de estudios. Se incluyeron todas las revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados doble ciego y controlados que tuviesen información sobre la toxicidad renal de los AINEs.

Tipos de participantes. Adultos (+ 18 años) con cualquier tipo de dolor musuculosquelético.

Tipos de intervenciones. Se incluyeron ensayos clínicos que compararon los diferentes tipos de AINEs (en sus diferentes dosis y vías de administración (v.o., i.m.) con otros AINEs.

Co-intervenciones como acetaminofeno y otras drogas de la enfermedad de base evaluada se aceptaron.

Tipos de medidas de resultados. Alteraciones séricas: elevación de creatinina, urea. Alteraciones de la tasa de filtrado glomerular. Desarrollo de insuficiencia renal. Aparición de edemas periféricos. Aparición de hipertensión arterial. Otros

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Uno de los investigadores (ELS) realizó una búsqueda electrónica que incluyó la Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE (1966-noviembre 2007), EMBASE (1980-noviembre 2007).

La estrategia utilizada fue la siguiente:

MEDLINE

#	Search history	Results
#1	(NSAID OR Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents OR Nonsteroidal Antiinflammatory Agents OR Analgesics, Anti Inflammatory OR Non-Steroidal Anti-Rheumatic Agents OR Non-Steroidal Antirheumatic Agents OR Aspirin-Like Agents OR Agents, Aspirin-Like OR naproxen* OR ibuprofen* OR dexibuprofen OR dexketoprofen OR flurbiprofen OR Ketoprofen OR Ketorola* OR aceclofenac OR diclofenac OR lornoxicam OR meloxicam OR piroxicam OR tenoxicam OR indometacin OR sulindac OR tolmetin OR fenilbutazon OR Phenylbutazone OR nabumeton OR celecoxib OR etoricoxib OR parecoxib OR rofecoxib OR valdecoxib OR lumiracoxib OR salicylic acid OR acetylsalicylic acid OR diflunisal OR Cyclooxygenase 2 Inhibitors OR COX-2 Inhibitors OR COX2 Inhibitors, OR Coxibs)	154476
#2	"randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trials"[Text Word] OR "randomised controlled trials"[Text Word] OR (Controlled[All Fields] AND ("clinical trials"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "clinical trials"[MeSH Terms] OR Trial[Text Word]) AND (("random allocation"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "random allocation"[MeSH Terms] OR Randomized[Text Word]) OR (Controlled[All Fields] AND Trials[All Fields] AND ("random allocation"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "random allocation"[MeSH Terms] OR Randomized[Text Word]) OR ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials"[MeSH Terms] OR "clinical trials randomized"[Text Word] OR ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials"[MeSH Terms] OR "randomized clinical trials"[Text Word] OR "randomised clinical trials"[Text Word]) OR ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[Text Word] OR "randomised controlled trial"[Text Word]) OR ("controlled clinical trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trials"[MeSH Terms] OR "controlled clinical trial"[Text Word]) OR ("random allocation"[MeSH Terms] OR Random Allocation[Text Word]) OR ("double-blind method"[MeSH Terms] OR Double-Blind Method[Text Word]) OR ("single-blind method"[MeSH Terms] OR Single-Blind Method[Text Word]) OR ("clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trials"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Text Word]) OR (random[All Fields] OR random/aleatory[All Fields] OR random/and[All Fields] OR random/arm[All Fields] OR random/basal[All Fields] OR random/blind[All Fields] OR random/blocked[All Fields] OR random/cdp[All Fields] OR random/clustered[All Fields]	87922

OR random/double[All Fields] OR random/ethanol[All Fields] OR random/half[All Fields] OR random/mixed[All Fields] OR random/nonrandom[All Fields] OR random/random[All Fields] OR random/representative[All Fields] OR random/systematic[All Fields] OR random/turns[All Fields] OR random'[All Fields] OR random1[All Fields] OR randomaly[All Fields] OR randomamplified[All Fields] OR randoman[All Fields] OR randomand[All Fields] OR randombred[All Fields] OR randombreeds[All Fields] OR randomc[All Fields] OR randomdigit[All Fields] OR randomdot[All Fields] OR randome[All Fields] OR randomed[All Fields] OR randomely[All Fields] OR randomer[All Fields] OR randomized[All Fields] OR randomi[All Fields] OR randomic[All Fields] OR randomically[All Fields] OR randomicaly[All Fields] OR randomiced[All Fields] OR randomicity[All Fields] OR randomico[All Fields] OR randomied[All Fields] OR randomifzed[All Fields] OR randomil[All Fields] OR randomily[All Fields] OR randomin[All Fields] OR randomingly[All Fields] OR randominzed[All Fields] OR randomirrespective[All Fields] OR randomis[All Fields] OR randomisatie[All Fields] OR randomisation[All Fields] OR randomisation'[All Fields] OR randomisations[All Fields] OR randomisationsecondary[All Fields] OR randomise[All Fields] OR randomised[All Fields] OR randomised/crossover[All Fields] OR randomised'[All Fields] OR randomisee[All Fields] OR randomisees[All Fields] OR randomisely[All Fields] OR randomiser[All Fields] OR randomisera[All Fields] OR randomiserad[All Fields] OR randomiserade[All Fields] OR randomiserede[All Fields] OR randomiseren[All Fields] OR randomiseret[All Fields] OR randomisering[All Fields] OR randomisingen[All Fields] OR randomiseringens[All Fields] OR randomiseringsproblemet[All Fields] OR randomisert[All Fields] OR randomiserte[All Fields] OR randomiserten[All Fields] OR randomises[All Fields] OR randomisieren[All Fields] OR randomisierlen[All Fields] OR randomisiert[All Fields] OR randomisierte[All Fields] OR randomisierten[All Fields] OR randomisierter[All Fields] OR randomisierung[All Fields] OR randomisierungs[All Fields] OR randomisierungsbasis[All Fields] OR randomisierungslisten[All Fields] OR randomisierungsverfahren[All Fields] OR randomising[All Fields] OR randomisly[All Fields] OR randomisons[All Fields] OR randomiz[All Fields] OR randomizable[All Fields] OR randomizace[All Fields] OR randomizaci[All Fields] OR randomizacja[All Fields] OR randomizada[All Fields] OR randomizadas[All Fields] OR randomizadely[All Fields] OR randomizado[All Fields] OR randomizados[All Fields] OR randomizaion[All Fields] OR randomizalt[All Fields] OR randomizar[All Fields] OR randomizat[All Fields] OR randomization[All Fields] OR randomization/baseline[All Fields] OR randomization/blinding[All Fields] OR randomization/matching[All Fields] OR randomization/nonspecificity[All Fields] OR randomization/permutation[All Fields] OR randomization/selection[All Fields] OR randomization/stabilization[All Fields] OR randomization'[All Fields] OR randomizations[All Fields] OR randomizato[All Fields] OR randomizatsii[All Fields] OR randomizd[All Fields] OR randomize[All Fields] OR randomized[All Fields] OR randomized/455[All Fields] OR randomized/58[All Fields] OR randomized/blind[All Fields] OR randomized/controlled[All Fields] OR randomized/prospective[All Fields] OR randomized/quasirandomized[All Fields] OR randomized/registry[All Fields] OR randomized/screened[All Fields] OR randomized'[All Fields] OR randomized150[All Fields] OR randomizedduring[All Fields] OR randomizedly[All Fields] OR randomizedphase[All Fields] OR randomizedtrial[All Fields] OR randomizely[All Fields] OR randomizer[All Fields] OR randomizes[All Fields] OR randomizied[All Fields] OR randomizing[All Fields] OR randomizing'[All Fields] OR randomiziranim[All Fields] OR randomizirano[All Fields] OR randomiziranoj[All Fields] OR randomiziranom[All Fields] OR randomizirovannoe[All Fields] OR randomizirovannogo[All Fields] OR randomizirovannye[All Fields] OR randomizirovannykh[All Fields] OR randomizirovannym[All Fields] OR randomizovana[All Fields] OR randomizovane[All Fields] OR randomizovanych[All Fields] OR randomizowana[All Fields] OR randomizowane[All Fields] OR randomizowanych[All Fields] OR randomizzata[All Fields] OR randomizzate[All Fields] OR randomizzati[All Fields] OR randomizzato[All Fields] OR randomizzazione[All Fields] OR randoml[All Fields] OR randomlike[All Fields] OR randomline[All Fields] OR randomlly[All Fields] OR randomly[All Fields] OR randomly/linearly[All Fields] OR randomly'[All Fields] OR randomlyassigned[All Fields] OR randomlyselected[All Fields]

	OR randommess[All Fields] OR randommethacrylic[All Fields] OR randommized[All Fields] OR randommobility[All Fields] OR randomnes[All Fields] OR randomness[All Fields] OR randomness'[All Fields] OR randomnesses[All Fields] OR randomnessicity[All Fields] OR randomnly[All Fields] OR randomomized[All Fields] OR randoms[All Fields] OR randomsample[All Fields] OR randomsed[All Fields] OR randomsource[All Fields] OR randomstudie[All Fields] OR randomwalksat[All Fields] OR randomyl[All Fields] OR randomyly[All Fields] OR randomzied[All Fields]) OR ("placebos"[MeSH Terms] OR placebo[Text Word])	
#3	#1 AND #2	23690
#4	Kidney/drug effects OR Kidney diseases/chemically induced OR Kidney/blood/supply/drug effects OR Glomerular Filtration Rate/drug effects OR Proteinuria/*chemically induced OR Hypertension/complications/drug therapy OR Hyponatremia/etiology/physiopathology OR Kidney function test OR Creatinine/metabolism OR Edema/chemically induced OR kidney failure/chemically induced	134316
#5	#3 AND #4	606
#6	acute [All Fields] OR post-operative [All Fields] OR post-surgical[All Fields] OR postsurgical [All Fields] OR Postoperative Complications [Mesh] OR Intraoperative Complications [Mesh] dysmenorrhoea[All Fields] OR orthodontic [All fields])	24866
#7	#5 NOT #6	606
#8	#7 Limits: Humans, English, Spanish	506

EMBASE

#	Search history	Results
1	nsaid.mp. or Nonsteroid Antiinflammatory Agent/ or Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents.mp. or (coxib or Cyclooxygenase 2 Inhibitor).mp. or Acetylsalicylic Acid/ or Aspirin-Like Agents.mp. or naproxen.mp. or NAPROXEN/ or ibuprofen.mp. or IBUPROFEN/ or dexibuprofen\$.mp. or DEXIBUPROFEN/ or dexketoprofen.mp. or DEXKETOPROFEN/ or flurbiprofen.mp. or FLURBIPROFEN/ or Ketoprofen.mp. or KETOPROFEN/ or KETOROLAC/ or Ketorolac.mp. or aceclofenac.mp. or ACECLOFENAC/ or diclofenac.mp. or DICLOFENAC/ or lornoxicam.mp. or LORNOXICAM/ or meloxicam.mp. or MELOXICAM/ or PIROXICAM/ or piroxicam.mp. or PIROXICAM/ or piroxicam.mp. or tenoxicam.mp. or TENOXICAM/ or INDOMETACIN/ or indometacin.mp. or sulindac.mp. or SULINDAC/ or tolmetin.mp. or TOLMETIN/ or Phenylbutazone.mp. or PHENYLBUTAZONE/ or nabumetone/ or nabumeton.mp. or celecoxib.mp. or CELECOXIB/ or etoricoxib.mp. or ETORICOXIB/ or parecoxib.mp. or PARECOXIB/ or rofecoxib.mp. or ROFECOXIB/ or salicylic acid.mp. or Salicylic Acid/ or acetylsalicylic acid.mp. or Acetylsalicylic Acid/ or diflunisal.mp. or DIFLUNISAL/ or valdecoxib.mp. or VALDECOXIB/ or lumiracoxib.mp. or LUMIRACOXIB/	207294
2	exp clinical trial/ or evidence based medicine/ or outcomes research/ or crossover procedure/ or double blind procedure/ or single blind procedure/ or prospective study/ or major clinical study/ or exp comparative study/ or placebo/ or "evaluation and follow up"/ or follow up/ or randomization/	1957619
3	controlled study/ not case control study/	2558986
4	2 or 3	3761790
5	((clinic\$ adj5 trial\$) or ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)) or random\$ or placebo\$).ti,ab.	487579
6	4 or 5	3877061
7	limit 6 to humans	2508295
8	1 and 7	72091
9	kidney disease/ or glomerulopathy/ or kidney dysfunction/ or kidney failure/ or kidney tubule disorder/ or nephritis/ or nephrosis/ or renovascular disease/ or proteinuria/ or hematuria.mp. or HEMATURIA/ or renal.mp.	308298

10	drug toxicity/ or drug cytotoxicity/ or drug toxicity.mp. or adverse effects.mp. or SAFETY/ or DRUG SAFETY/ or PATIENT SAFETY/ or safety.mp.	276224
11	Side Effect/dt [Drug Therapy]	552
12	10 or 11	276641
13	PERIOPERATIVE PERIOD/ or perioperative care.mp. or SURGERY/ or surgery.mp. or SURGICAL TECHNIQUE/ or surgical procedures.mp. or PEROPERATIVE CARE/ or preoperative care.mp. or intraoperative care.mp. or PEROPERATIVE COMPLICATION/ or POSTOPERATIVE COMPLICATION/ or dysmenorrhoea.mp. or Dysmenorrhea/ or orthodontic.mp. or Orthodontics/	735021
14	8 and 9 and 12	1260
15	14 not 15	1060

CENTRAL

#	Search history	Results
1	anti-inflammatory agents non-steroidal OR nsaid OR naproxen* OR ibuprofen* OR dexibuprofen OR dexketoprofen OR flurbiprofen OR Ketoprofen* OR Ketorola* OR aceclofenac OR diclofenac* OR lornoxicam OR meloxicam OR piroxicam OR tenoxicam OR indometacin OR sulindac OR tolmetin OR fenilbutazon OR Phenylbutazone OR nabumeton OR celecoxib OR etoricoxib OR parecoxib OR rofecoxib OR valdecoxib OR lumiracoxib OR salicylic acid OR acetylsalicylic acid OR diflunisal OR Cyclooxygenase Inhibitors OR COX Inhibitors OR Coxib*	80252
2	KIDNEY [de] término simple (MeSH)	1067
3	KIDNEY [bs] término simple (MeSH)	153
4	GLOMERULAR FILTRATION RATE [ch:de] término simple (MeSH)	592
5	GLOMERULAR FILTRATION RATE [ph] término simple (MeSH)	84
6	HYPONATREMIA [et] término simple (MeSH)	21
7	HYPERTENSION [ci] término simple (MeSH)	181
8	EDEMA [ci] término simple (MeSH)	125
9	CREATININE [me] término simple (MeSH)	340
10	RENAL INSUFFICIENCY [ci] término simple (MeSH)	2
11	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	2186
12	Perioperative or intraoperative or peroperative or postoperative or surgery	72303
13	Dysmenorrhea	486
14	Orthodontic	1086
15	Ductus arteriosus	328
16	#14 OR #15 OR #16 OR #17	74036
17	#1 AND #11	726
18	# 19 NOT #18	629

Sólo se restringió la selección de los estudios a los publicados en inglés o español.

MÉTODO DE LA REVISIÓN

ELIGIBILIDAD

Uno de los revisores (MBN) evaluó los datos de los estudios relevantes. En primer lugar se procedió a evaluar los resúmenes para seleccionar los posibles estudios, si hubiese alguna discrepancia se definía por consenso. Luego se procedió a extraer los datos de los estudios según unas tablas de resúmenes de la evidencia (ANEXO I).

EXTRACCIÓN DE DATOS

Se diseñaron y utilizaron unas tablas específicas para obtener de forma independiente los datos sobre los resultados y la información descriptiva pertinente sobre los métodos, la población estudiada y las intervenciones evaluadas en cada diseño de estudio incluido (RS, ECA).

Para el análisis de los resultados, se han utilizados los datos publicados de cada uno de los ensayos clínicos incluidos en la revisión. Se recogió información acerca del:

- Diseño (País de realización, diseño del estudio, patrocinio, puntuación en la escala de Jadad).
- Intervenciones (Descripción de los grupos de intervención, duración del tratamiento y del seguimiento)
- Participantes (Número de participantes, criterios de inclusión y exclusión, co-intervenciones).
- Resultados (sólo se describe la toxicidad renal)
- Comentarios (abandonos de pacientes, conclusiones y limitaciones del estudio) (ANEXO I)

VALORACIÓN DE LA CALIDAD

Uno de los revisores (MBN) evaluó la calidad metodológica de cada artículo mediante la lista de criterios recomendada por el Grupo Musculoesquelético Cochrane para los ensayos clínicos aleatorizados (Escala de Jadad). Esta escala otorga un valor de 0 a 5 puntos (de mínima a máxima calidad) según la aleatorización (0-2), doble ciego (0-2) y la descripción de las pérdidas y abandonos (0-1).

Adicionalmente, se clasificaron los estudios en función de la asignación de la aleatorización (ocultación de la asignación de las intervenciones) en las siguientes categorías:

- A. Aleatorización ciega (por ejemplo sobres opacos)
- B. Métodos de aleatorización poco claros.
- C. Cuasi-aleatorización (fechas pares/impares de nacimiento)
- D. Estudio abierto, que no aplica método de ocultamiento de la asignación.

SÍNTESIS Y CLASIFICACIÓN FINAL DE LA EVIDENCIA

Una vez analizada la evidencia mediante la calidad metodológica de los estudios y los datos extraídos, se redactó un texto de resumen de los estudios incluidos.

ANÁLISIS DE DATOS

Dado que las medidas de resultado usadas en los ensayos fueron demasiado heterogéneas desde el punto de vista clínico, se realizó un análisis cualitativo, haciéndose especial énfasis en la calidad metodológica de los ensayos y la consistencia de sus resultados. Se registraron los resultados combinados de las revisiones sistemáticas identificadas.

Para el análisis de los resultados, sólo se han utilizados datos publicados de cada uno de los ensayos clínicos y otros estudios incluidos en la revisión.

RESULTADOS

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se identificaron 1566 citas de las bases de datos consultadas (Medline, EMBASE y CENTRAL) hasta noviembre del 2007.

Se excluyeron 1552 citas por no cumplir con los criterios de inclusión de la revisión.

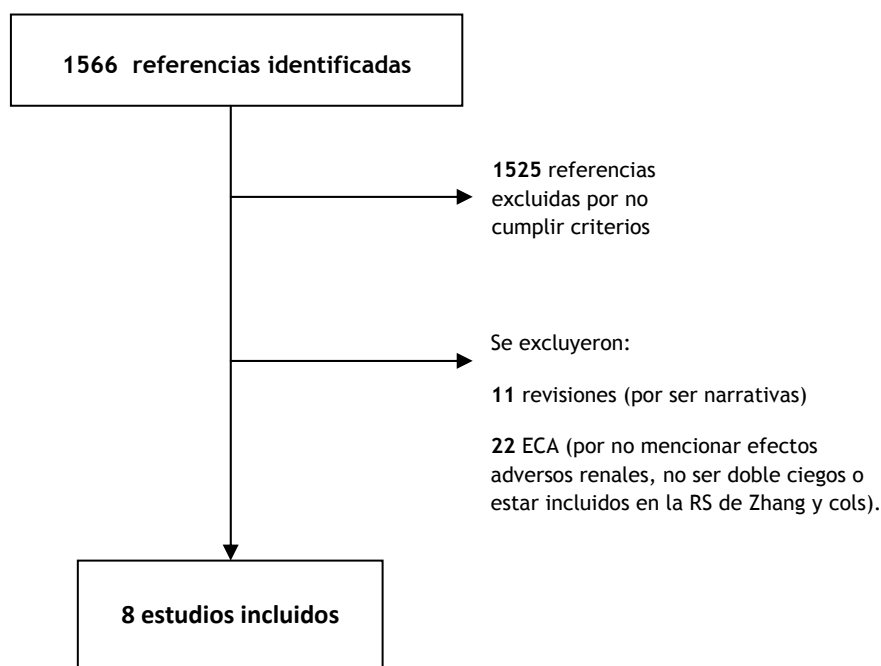
En MEDLINE se identificaron cuatro revisiones, de las cuales se incluyó una revisión sistemática sobre los inhibidores de la COX-2 ([Zhang 2006](#)), y las demás se excluyeron por ser narrativas ([Bonney 1986](#), [Sandhu 2004](#), [Whelton 2000](#)).

Se identificaron 12 ensayos clínicos, de los cuales se incluyeron tres estudios ([Blackburn 1995](#), [Swan 200](#), [Whelton 2006](#)); seis se excluyeron (dos por estar incluidos en la RS de Zhang y cols, dos no mencionan efectos adversos renales y dos estudios no fueron doble ciego). Tres ensayos están pendientes de disponibilidad ([Gertz 2002](#), [Vanderburg 1984](#), [Whelton 2001](#)).

En EMBASE se identificaron seis revisiones, de las cuales se incluyeron dos: una revisión sistemática ([Edwards 2004](#)) y otra revisión sobre cuatro ECA del Programa MEDAL sobre etoricoxib ([Cannon 2006](#)). Las demás se excluyeron por ser revisiones narrativas ([Cheng 2005](#), [Crofford 2002](#), [Eras 2001](#), [Whelton 2001](#)).

Se identificaron 16 ensayos clínicos aleatorizados, de los cuales se excluyeron trece: cinco estudios están incluidos en la revisión sistemática de Zhang y cols, y el resto no mencionan los efectos adversos renales. Dos estudios se incluyeron ([Baraf 2007](#), [Temple 2006](#)) y un estudio está pendiente de disponibilidad ([Perpignano 1994](#))

FLUJO DE CITAS



CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS

Se identificaron dos revisiones sistemáticas, una de [Zhang 2006](#) que evaluó los efectos adversos renales de los inhibidores de la COX-2, de buena calidad metodológica (aunque no hay datos sobre los idiomas incluidos, ni de la calidad de cada estudio analizado). La segunda revisión ([Edwards 2004](#)) de baja calidad, evaluó la eficacia y seguridad del valdecoxib en la AR y OA.

Los ECA incluidos son cuatro, dos sobre inhibidores de COX-2 de alta calidad (Jadad 4 o 5), un estudio ([Baraf 2007](#)) evaluó etoricoxib 90 mg vs diclofenaco 100mg en pacientes con OA, es un análisis a 9 meses de los efectos gastrointestinales del estudio EDGE. El segundo estudio ([Swan 2000](#)) evaluó el efecto de la función renal en pacientes ancianos del rofecoxib dosis de 12.5 y 25 mg vs indometacina 150 mg vs placebo por 5 días.

Un tercer estudio ([Blackburn 1995](#)) valoró la eficacia del tenidap 120mg vs piroxicam 20mg vs piroxicam + hidroxiclороquina en la AR y el cuarto ensayo ([Temple 2006](#)) evaluó a 6 y 12 meses la eficacia del acetaminofen 4grs vs naproxeno 750mg en pacientes con OA. Ambos estudios presentaron una calidad alta (Jadad 4).

Se describen dos estudios cohortes a largo plazo, el MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-Term Programme) ([Cannon 2006](#)) que incluye 3 estudios (MEDAL, EDGE I y EDGE II), evalúa etoricoxib 60-90mg en AR y OA vs diclofenac 150mg. El segundo estudio ([Whelton 2006](#)), el CLASS (Celecoxib Long Term Arthritis Safety Study), evalúa celecoxib 400mg vs diclofenac vs ibuprofeno.

INHIBIDORES DE COX-2

REVISIONES SISTEMÁTICAS (N=2)

La revisión sistemática de Zhang y cols evaluó los efectos adversos renales en este grupo de fármacos. Incluyeron 114 estudios aleatorizados que evaluarán la eficacia de cualquiera de los inhibidores de COX-2. Analizan un total de 116094 pacientes, con una edad media entre 37 y 83 años y un porcentaje de hombres entre 10 y 100% según la patología tratada.

Las patologías incluidas fueron: OA, AR, lumbalgias, migrañas, dismenorreas, enfermedad de Alzheimer, adenoma colo-rectal, HTA, enfermedad isquémica cardíaca, espondilitis anquilopoyética, dolor temporomandibular, dolor por cirugía cardíaca y ortopédica, entre otros.

Las medidas de resultados que se consideraron fueron:

- HTA
- Disfunción renal (cambios en la urea y/o creatinina)
- Edema periférico
- Eventos renales compuestos

La duración de los estudios fue muy variable desde menos de 1 semana a 208 semanas.

Los resultados de la revisión

114 artículos sobre 127 ensayos clínicos (40 rofecoxib, 37 celecoxib, 29 valdecoxib/parecoxib, 15 etoricoxib y 6 lumiracoxib).

Hubo 6394 eventos renales compuestos (2670 edema periférico, 3489 hipertensión, 235 disfunciones renales).

Rofecoxib presentó mayor riesgo de eventos renales compuestos (RR 1.53; IC95% 1.33-1.76), también en el edema periférico (RR 1.43, IC 95% 1.23-1.66), hipertensión arterial (RR 1.55, IC95% 1.29-1.89) y disfunción renal (RR 2.31 IC95% 1.05-5.07). En la combinación valdecoxib/parecoxib el riesgo de eventos renales compuestos fue de RR 1.24 IC95% 1.00-1.55, en el resto de los coxib no hubo un incremento significativo de los eventos renales.

El celecoxib aparentemente se asoció a un menor riesgo de disfunción renal (RR 0.61, IC95% 0.40-0.94) e HTA (RR 0.83 IC95% 0.71-0.97) comparado con los controles.

Se observa un incremento del riesgo de eventos renales con el rofecoxib en comparación con el placebo (RR 1.70, IC 95% 1.35-2.14), comparado con AINE no selectivos (RR 1.32, IC 95% 1.08-1.61) o tratamientos mixtos (RR 1.68, IC 95% 1.31-2.15). El rofecoxib no presentó

significación estadística comparado con placebo y los AINE no selectivos. Sin embargo la estratificación de los resultados mostró que dosis mayores (>25mg/d) y mayor duración del ensayo (≥ 6 meses) podrían potenciar el riesgo de eventos renales ($p=0.05$ y $p=0.06$) respectivamente. También se observó mayor riesgo con el rofecoxib en pacientes con AR comparado con otras patologías.

El análisis acumulativo en el tiempo mostró que a partir del 2000 se evidencia un riesgo significativo de los efectos renales con el rofecoxib.

La segunda revisión sistemática (Edwards 2004) evalúa el valdecoxib, algunos estudios están incluidos en la revisión de Zhang 2006. A esta revisión le faltan muchos datos metodológicos.

Incluyeron ensayos clínicos con Valdecoxib 10 o 20mg vs otros AINE o placebo en pacientes con AR y OA. En total 9 estudios (5 con OA y 4 con AR), 5726 pacientes. No ha datos sobre la edad media y la distribución del sexo en las poblaciones incluidas.

Los resultados que observaron en los ensayos de 6, 12 y 26 semanas, la incidencia de un evento renal clínicamente significativo fue de 2/2733 (0.1%) con Valdecoxib (10/20mg), comparado con 8/1846 (0.4%) el grupo control con AINEs.

En los ensayos de 6 y 12 semanas la incidencia de un evento renal clínicamente significativo fue de 47/1967 (2.3%) con Valdecoxib (10/20mg) comparado con 9/1144 (2%) en el grupo placebo.

Presentaron edema periférico el 2% de los pacientes que recibieron Valdecoxib y AINEs, sin diferencias entre los mismos.

ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS (N=2)

Los ensayos identificados son Baraf 2007 que realiza un informe sobre los efectos adversos del MEDAL (comparación de etoricoxib 90mg vs diclofenac 100mg en pacientes con OA a los 9 meses). Se analizaron 8711 pacientes (3593 con etoricoxib y 3518 con diclofenac). La edad media fue de 63 años con un 70-72% de mujeres en cada rama.

Los autores describen una incidencia de HTA de 5.8% con etoricoxib vs 2.7% con diclofenac, con una tasa de abandono por la HTA de 2.3% con Etoricoxib vs 0.7% ($p<0.001$). La presencia de edema periférico fue de 3.5% con etoricoxib vs 3.1% con diclofenac; con una tasa de discontinuidad por los edemas de 0.9 y 0.7% respectivamente (no significativo).

Se describe una alta tasa de abandonos (entre 40-49%).

El segundo ensayo clínico (Swan 2000) evaluó el efecto en la función renal del rofecoxib 12.5 y 25mg vs indometacina 150 mg vs placebo en 60 pacientes ancianos (entre 65 y 80 años con clearance de creatinina entre 30 y 80ml/min), que recibieron una dieta baja en sales de sodio y potasio. El estudio tuvo una duración de 5 días.

Sólo la indometacina aumentó significativamente la concentración de potasio sérico (6.16% comparado con placebo, p=0.045) luego de la administración del fármaco.

No hubo cambios en la TA ni en el peso corporal.

ESTUDIOS COHORTES COMPARATIVOS (N=2)

El MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-Term Programme) (Cannon 2006) que incluyó 3 estudios (MEDAL, EDGE I y EDGE II), evalúa etoricoxib 60-90mg vs diclofenac 150mg en pacientes >50 años con AR y OA. Un total de 34701 pacientes, 17412 recibieron etoricoxib y 17289 diclofenac.

Los autores describen una mayor incidencia de abandonos por HTA en el grupo que recibió etoricoxib comparado con diclofenac. El edema periférico y la disfunción renal fueron similares para ambos fármacos.

TABLA DE ABANDONOS

	Etoricoxib	Diclofenac
Discontinuación por edema periférico (incidencia %)		
MEDAL OA 60mg	0.8	0.7
MEDAL OA 90mg	1.9	0.8
MEDAL AR 90mg	1.0	0.6
EDGE I OA 90mg	0.9	0.7
EDGE II AR 90mg	1.1	0.4
Discontinuación por HTA (incidencia %)		
MEDAL OA 60mg	2.2	1.6
MEDAL OA 90mg	2.5	1.1
MEDAL AR 90mg	2.4	1.6
EDGE I OA 90mg	2.3	0.7
EDGE II AR 90mg	2.5	1.5
Discontinuación por disfunción renal (incidencia %)		
MEDAL OA 60mg	0.8	0.8
MEDAL OA 90mg	2.3	1.8
MEDAL AR 90mg	1.0	1.0
EDGE I OA 90mg	0.4	0.4
EDGE II AR 90mg	0.7	0.7

El segundo estudio (Whelton 2006), el CLASS (Celecoxib Long Term Arthritis Safety Study), evalúa celecoxib 400mg vs diclofenac vs ibuprofeno en pacientes con AR y OA. Se incluyeron 7968 pacientes (3987 celecoxib, 1996 diclofenac y 1985 ibuprofeno). La edad media fue de 60 años y un 67-70% de mujeres.

Un 40% de los pacientes de cada grupo recibía alguna medicación antihipertensiva o diurética al inicio del estudio.

Resultados del estudio de Whelton 2006.

	Celecoxib (n=3987)	Diclofenac (n=1996)	Ibuprofeno (n=1985)
Tensión arterial			
% Pacientes con algún registro HTA	2.7	2.6	4.2*
% Nuevo registro HTA	2.0	2.0	3.1*
% Empeora HTA	0.8	0.6	1.3
% Abandonos por HTA	0.3	0.2	0.3
% Incremento TA Sistólica >20mmHg	5.0	6.6*	7.0*
% Incremento TA Diastólica >15mmHg	1.9	1.2	2.2
Retención de líquidos			
% Edema periférico	4.1	4.1	6.2*
% Abandonos por edema	0.7	0.4	1.0
% Aumento peso(≥3%)	20.7	17.6	21.1
Función renal			
Cambio medio de creatinina sérica (mg/dl)	(n=3692) 0.009	(n=1850) 0.027*	(n=1786) 0.017
Cambio medio estimado clearance creatinina (ml/min)	(n=3668) 0.08	(n=1846) -2.82*	(1775) -0.96

*p<0.05 vs celecoxib.

Eventos serios: uremia (1 paciente ibuprofeno), hiponatremia (2 casos celecoxib y 1 en ibuprofeno)

Pacientes con leve azoemia prerrenal, un número menor significativo de los que recibían celecoxib presentaron reducción de la función renal (3.7%) vs 7.3% de diclofenac (p<0.05) y 7.3% de ibuprofeno (p<0.05)

AINES NO SELECTIVOS

Un estudio ([Blackburn 1995](#)) evaluó tenidap 120 mg vs piroxicam 20mg vs piroxicam 20mg + hidroxiclороquina en 367 pacientes con AR. La edad media de los pacientes fue de 50 años con un 84-89% de mujeres.

Se observó edema periférico en 3.2% con tenidap vs 0.8% con piroxicam; proteinuria (>500mg/24hs) en 6.4% con tenidap vs 0.8% con piroxicam. Proteinuria >750mg/24 hs en 1.6% y >1000mg/24 hs en 0.8% con tenidap solamente.

Un leve incremento de proteinuria (>150mg/d) se observó en la mayoría de los pacientes que recibieron tenidap.

Un segundo estudio ([Temple 2006](#)) evaluó acetaminofeno (4grs) vs naproxeno 750mg en 581 pacientes con OA de rodilla, por 6 y 12 meses. La edad media de los pacientes fue de 59.3 años y un 69.2% fueron mujeres.

Se observó que no hubo fallo renal.

No hubo elevación de creatinina sérica ≥ 1.5 veces el valor normal en ninguno de los grupos.

Se informaron 3 eventos adversos renales:

2 casos de insuficiencia renal leve (acetaminofen y naproxeno) 1 caso de nefritis (naproxeno)

Edema periférico hubo en 3 (1%) pacientes del grupo acetaminofeno comparado con 11 (3.9%) del grupo naproxeno ($p < 0.033$).

RESUMEN

Los resultados son variables y heterogéneos.

La revisión sistemática de [Zhang y cols](#) (n=114) que evaluó el perfil de seguridad de los inhibidores de la COX-2, mostró que el rofecoxib presentó un mayor riesgo de eventos renales compuestos, edema periférico, hipertensión arterial y disfunción renal. En la combinación valdecoxib/parecoxib el riesgo de eventos renales compuestos estuvo en el límite y en el resto de los coxib no hubo un incremento significativo de los eventos renales.

El celecoxib aparentemente se asoció a un menor riesgo de disfunción renal e HTA comparado con los controles.

Se observa un incremento del riesgo de eventos renales con el rofecoxib en comparación con el placebo comparado con AINE no selectivos o tratamientos mixtos.

La estratificación de los resultados mostró que dosis mayores de rofecoxib (>25mg/d) y mayor duración del ensayo (≥ 6 meses) podrían potenciar el riesgo de eventos renales respectivamente. También se observó mayor riesgo con el rofecoxib en pacientes con AR comparado con otras patologías. El análisis acumulativo en el tiempo mostró que a partir del 2000 se evidencia un riesgo significativo de los efectos renales con el rofecoxib.

La revisión de valdecoxib ([Edwards 2004](#)) (n=9) no mostró diferencias entre esta fármaco y los demás AINEs o placebo.

El estudio MEDAL ([Baraf 2007](#)) (n=8711 pacientes) mostró una mayor tasa significativa de HTA y abandonos por este efecto adverso con etoricoxib comparado con diclofenac.

El estudio de [Swan 2000](#) sólo evaluó 60 pacientes con rofecoxib durante 5 días. El rofecoxib redujo significativamente el clearance de lothalamato comparado con placebo, la dosis de 12.5mg redujo el pico de excreción urinaria de sodio. Sólo la indometacina mostró una reducción significativa de la concentración mínima de sodio sérico

Los estudios cohortes, uno de ellos ([Cannon 2006](#)) coincide los resultados de [Baraf 2007](#) y el segundo el CLASS ([Whelton 2006](#)) mostró que el Celecoxib tuvo un perfil cardiorrenal más seguro comparado con ibuprofeno y diclofenac.

Los AINEs no selectivos, el tenidap presentó más edema periférico y proteinuria que piroxicam (n=367) y el naproxeno más edema periférico que acetaminofeno (n=581)

COMENTARIOS

Se observan limitaciones en las publicaciones identificadas, por ejemplo en la revisión sistemática de los inhibidores de COX-2, se incluyeron muchas patologías diferentes a las que sólo generan dolor musculoesquelético, no comparan los efectos con los diferentes AINEs (de forma individualizada, los AINEs no selectivos forman un solo grupo comparador). La duración de los estudios fue muy variable, no hay datos sobre la calidad de los estudios incluidos.

De todas maneras es una revisión de calidad aceptable, con 114 estudios incluidos (búsqueda bibliográfica hasta junio 2006) y los resultados están muy bien presentados. Además se evaluó el riesgo de arritmias por estos fármacos que no se describen por no ser el objetivo principal de la revisión.

Los demás estudios incluidos tienen sus limitaciones, por ejemplo el estudio de Swan incluyó 60 pacientes (15 en cada una de las 4 ramas y una duración de 5 días), también se registraron altas tasa de pérdidas en otros ensayos (Temple 2006, Blackburn 1995).

CONCLUSIONES

Hasta la fecha la evidencia sobre el perfil de seguridad renal de los AINEs es limitada.

Se sugiere por los estudios evaluados, un manejo prudente del compromiso renal tanto con los AINEs convencionales como con los inhibidores de la COX-2.

Estudios de monitoreo de seguridad a largo plazo son necesario para determinar el impacto renal de este tipo de fármacos.

CONFLICTOS DE INTERÉS DECLARADOS

Ninguno

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REVISIONES

Zhang J, Ding EL, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2006; 296(13):1619-32.

Edwards J, E, McQuay H, J, Moore R, A. Efficacy and safety of valdecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *Pain* 2004; 111(3): 286-296.

ECA

Blackburn WD Jr, Prupas HM, Silverfield JC et al. Tenidap in rheumatoid arthritis. A 24-week double-blind comparison with hydroxychloroquine-plus piroxicam, and piroxicam alone. *Arthritis Rheum* 1995; 38(10): 1447-56.

Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133(1):1-9.

Baraf H, S, B et al. Gastrointestinal side effects of etoricoxib in patients with osteoarthritis: results of the etoricoxib versus diclofenac sodium gastrointestinal tolerability and effectiveness (edge) trial. *Journal of Rheumatology* 2007; 34(2): 408-420.

Temple A, R, Benson G et al. Multicenter, randomized, double-blind, active controlled, parallel-group trial of the long-term (6-12 months) safety of acetaminophen in adult patients with osteoarthritis. *Clinical Therapeutics* 2006; 28(2): 222-235.

Whelton A, Lefkowitz JL, West CR, Verburg KM. Cardiorenal effects of celecoxib as compared with the nonsteroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and ibuprofen. *Kidney Int* 2006; 70(8): 1495-502.

Cannon C, P, Curtis S et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the multinational etoricoxib and diclofenac arthritis long-term (medal) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006; 368(9549): 1771-1781.

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17(1): 1-12.

ANEXO 1 TABLA DE REVISIONES SISTEMÁTICAS

Zhang J, Ding EL, Song Y. Adverse effects of Cyclooxygenase 2 Inhibitors on renal and arrhythmia events. Meta-analysis of randomized Trials. JAMA 2006; 296 13: 1619-32.

REVISIÓN	INTERVENCIONES	PARTICIPANTES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>Tema de RS Efectos adversos (renales y arritmias) de los inhibidores de la ciclooxigenasa 2</p> <p>Diseño RS</p> <p>Patrocinador <i>National Institute of Diabetes, Digestive, and Kidney Diseases (NIDDK), National Cancer Institute, National Institutes of Health.</i></p> <p>Valoración de la validez interna (+)</p>	<p>Búsqueda bibliografía Búsquedas electrónicas en el <i>Cochrane Controlled Trials Register, MEDLINE</i> (hasta Junio 2006), <i>EMBASE</i> (hasta Junio 2006), <i>Computer Retrieval of Information on Scientific Projects (CRISP) database of National Institutes of Health. US Food and Drug Administration reports.</i></p> <p>Grupos de comparación</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inhibidores de la Cox2: rofecoxib, celecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib y lumiracoxib. - Placebo - Otros AINES - Otros tratamientos <p>Medidas de resultado evaluadas HTA Disfunción renal (cambios en la urea y/o creatinina) Edema periférico Eventos renales compuestos</p> <p>Duración del tratamiento Desde menos de 1 semana a 208 semanas.</p> <p>Duración seguimiento No hay datos.</p> <p>Co-intervenciones No hay datos</p> <p>Calidad metodológica No hay datos</p>	<p>Criterios de inclusión Ensayos clínicos aleatorizados doble ciego que evaluaran cualquiera de los inhibidores de la Cox2.</p> <p>Criterios de exclusión No hay datos</p> <p>Nº de pacientes 116094</p> <p>Edad media Entre 37 y 83 años</p> <p>Sexo % de hombres entre 19-100%</p> <p>Nº de EC incluidos 114.</p> <p>Patologías incluidas OA, AR, lumbalgias, migrañas, dismenorreas, enfermedad de Alzheimer, adenoma colo-rectal, HTA, enfermedad isquémica cardíaca, espondilitis anquilopoyética, dolor temporomandibular, dolor por cirugía cardíaca y ortopédica, etc.</p>	<p>Resultados 114 artículos sobre 127 ensayos clínicos (40 rofecoxib, 37 celecoxib, 29 valdecoxib/parecoxib, 15 etoricoxib y 6 lumiracoxib). Hubo 6394 eventos renales compuestos (2670 edema periférico, 3489 hipertensión, 235 disfunciones renales).</p> <p>Rofecoxib presentó mayor riesgo de eventos renales compuestos (RR 1.53; IC95% 1.33-1.76), también en el edema periférico (RR 1.43, IC 95% 1.23-1.66), hipertensión arterial (RR 1.55, IC95% 1.29-1.89) y disfunción renal (RR 2.31 IC95% 1.05-5.07). En la combinación valdecoxib/parecoxib el riesgo de eventos renales compuestos fue de RR 1.24 IC95% 1.00-1.55, en el resto de los coxib no hubo un incremento significativo de los eventos renales. El celecoxib aparentemente se asoció a un menor riesgo de disfunción renal (RR 0.61, IC95% 0.40-0.94) e HTA (RR 0.83 IC95% 0.71-0.97) comparado con los controles.</p> <p>Se observa un incremento del riesgo de eventos renales con el rofecoxib en comparación con el placebo (RR 1.70, IC 95% 1.35-2.14), comparado con AINE no selectivos (RR 1.32, IC 95% 1.08-1.61) o tratamientos mixtos (RR 1.68, IC 95% 1.31-2.15). El rofecoxib no presentó significancia estadística comparado con placebo y los AINE no selectivos. Sin embargo la estratificación de los resultados mostró que dosis mayores (>25mg/d) y mayor duración del ensayo (≥6 meses) podrían potenciar el riesgo de eventos renales (p=0.05 y p=0.06) respectivamente. También se observó mayor riesgo con el rofecoxib en pacientes con AR comparado con otras patologías. El análisis acumulativo en el tiempo mostró que a partir del 2000 se evidencia un riesgo significativo de los efectos renales con el rofecoxib.</p>	<p>El análisis de 116094 participantes mostró un aumento significativo de eventos renales con el rofecoxib.</p> <p>Comentarios de revisores No hay datos sobre los idiomas incluidos, ni sobre la calidad de los estudios incluidos. Resultados bien presentados. No se presentan resultados de arritmias.</p>

Edwards JE, McQuay, HJ, Moore RA. Efficacy and safety of valdecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. Pain 2004; 111(3): 286-296.

REVISIÓN	INTERVENCIONES	PARTICIPANTES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>Tema de RS Eficacia y seguridad del valdecoxib en la AR y OA.</p> <p>Diseño RS</p> <p>Patrocinador <i>Pfizer Ltd.</i></p> <p>Valoración de la validez interna (-)</p>	<p>Búsqueda bibliográfica No hay datos</p> <p>Grupos de comparación</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inhibidores de la Cox2: valdecoxib 10 0 20mg/d - Placebo - Otros AINES <p>Medidas de resultado evaluadas Disfunción renal (cambios de laboratorio)</p> <p>Duración del tratamiento 6-26 semanas.</p> <p>Duración seguimiento No hay datos.</p> <p>Co-intervenciones Pacientes con AR recibían esteroides, metotrexato y/u otros FAME.</p> <p>Calidad metodológica Escala de Jadad.</p>	<p>Criterios de inclusión Ensayos clínicos aleatorizados fase II y III con valdecoxib, en pacientes con OA y AR.</p> <p>Criterios de exclusión No hay datos</p> <p>Nº de pacientes 5726</p> <p>Edad media No hay datos</p> <p>Sexo No hay datos</p> <p>Nº de EC incluidos 9 (5 de OA y 4 de AR)</p> <p>Patologías incluidas OA AR</p>	<p>Resultados Evento renal clínicamente significativo: Ensayos de 6,12 y 26 semanas Valdecoxib (10/20mg): 2/2733 (0.1%) Control (AINE): 8/1846 (0.4%)</p> <p>Ensayos de 6 y 12 semanas Valdecoxib (10/20mg): 47/1967 (2.3%) Control (Placebo): 9/1144 (2%)</p> <p>Edema periférico en el 2% de pacientes que recibieron Valdecoxib y AINE.</p>	<p>La tasa de eventos renales fue similar entre Valdecoxib y AINE.</p> <p>Comentarios de revisores Faltan muchos datos metodológicos.</p> <p>Resultados poco claros.</p>

Tabla 2 Ensayos clínicos

Baraf HSB, Fuentealba C, Greenwald M, Brzezicki J, O'Brien K, Soffer B, Polis A, Bird S, Kaur A, Curtis SP. Gastrointestinal side effects of etoricoxib in patients with osteoarthritis: results of the etoricoxib versus diclofenac sodium gastrointestinal tolerability and effectiveness (edge) trial. Journal of Rheumatology 2007; 34(2): 408-420.

	Intervenciones	Participantes	Resultados		Comentarios	
País EEUU	Grupo A Etoricoxib 90 mg 1v/d	N total= 8711 Grupo A= 3593 Grupo B= 3518		Etoricoxib 90 (n=3593) n/%	Diclofenac 150 (n=3518) n/%	Abandonos Grupo A= 1455/3593 (40.5%) Grupo B= 1612/3518 (49.5%)
Diseño estudio ECA. EDGE (MEDAL Programme EDGE, EDGE II and MEDAL). Estudio de análisis de efectos adversos.	Grupo B Diclofenac 50 mg 2v/d	Criterios de inclusión Pacientes ≥50 años con OA de rodillas, caderas, manos, columna. Pacientes con antecedentes de IAM, bypass coronario por más de 6 meses se incluían.	HTA Discontinuación Por HTA	210(5.8) 81(2.3)	95(2.7) 23(0.7)*	Conclusiones No hubo diferencias en los efectos adversos renales, si hubo diferencias significativas en la HTA en pacientes que recibieron etoricoxib.
Patrocinio Merck & Co.	Duración estudio 9 meses	Criterios de exclusión Pacientes con obesidad, fallo renal, HTA, ACV, enfermedad hepática, sangrados, enfermedad GI, hemorragias GI malignidad, anticoagulados, etc.		Edema periférico Discontinuación Por edema	126(3.5) 32(0.9)	Comentarios Alta tasa de pérdidas (entre 40.5- 49.5%) No hay más datos sobre función renal.
Jadad 5	Duración seguimiento 9 meses	Edad 63 años	*p<0.001			
Enmascaramiento de la asignación A		Sexo Hombres 27-29% Mujeres 70-72%				
Cálculo muestral Sí, describen		Co-intervenciones Acetaminofen o algún analgésico no AINE.				
		Variable principal Tolerabilidad GI				

Temple AR, Benson GD, Zinsenheim JR, Schweinle J. Multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group trial of the long-term (6-12 months) safety of acetaminophen in adult patients with osteoarthritis. *Clinical Therapeutics* 2006; 28(2): 222-235.

	Intervenciones	Participantes	Resultados	Comentarios
<p>País EEUU</p> <p>Diseño estudio ECA.</p> <p>Patrocinio McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals.</p> <p>Jadad 4</p> <p>Enmascaramiento de la asignación B</p> <p>Cálculo muestral Si, describe</p>	<p>Grupo A 12 meses Acetaminofen 4gr/d Naproxeno 750mgd</p> <p>Grupo B 6 meses Acetaminofen 4gr/d Naproxeno 750mgd</p> <p>Duración estudio 12 meses grupo A 6 meses grupo B</p> <p>Duración seguimiento 6 y 12 meses</p>	<p>N total= 581 Grupo A= 476 (Acetaminofen 237; Naproxeno 239)</p> <p>Grupo B= 105 (Acetaminofen 53; Naproxeno 52)</p> <p>Criterios de inclusión Pacientes de 40-75 años con OA de rodillas (criterios de ACR), con dolor leve a moderado (escala de 5 puntos)</p> <p>Criterios de exclusión Cirugías de rodillas, traumatismos, OA secundaria, ingesta de AAS, anticoagulantes, esteroides y otros fármacos, embarazo, lactancia, enfermedad GI, renal, hepática o ingesta de alcohol.</p> <p>Edad 59.3 años.</p> <p>Sexo Hombres 176 (30.8%) Mujeres 395 (69.2%)</p> <p>Co-intervenciones No hay datos.</p> <p>Variable principal Seguridad</p>	<p>No hubo fallo renal.</p> <p>No hubo elevación de creatinina sérica ≥ 1.5 veces el valor normal en ninguno de los grupos.</p> <p>Se informaron 3 eventos adversos renales: 2 casos de insuficiencia renal leve (acetaminofen y naproxeno) 1 caso de nefritis (naproxeno)</p> <p>Edema periférico hubo en 3 (1%) pacientes del grupo acetaminofen comparado con 11 (3.9%) del grupo naproxeno ($p < 0.033$)</p>	<p>Abandonos Grupo A= Acetaminofen 182/237 (87%) Naproxeno 159/239 (67%)</p> <p>Grupo B= Acetaminofen 30/53 (57%) Naproxeno 28/52 (54%)</p> <p>Conclusiones Buena tolerancia al acetaminofen en general.</p> <p>Comentarios Alta tasa de pérdidas.</p>

Blackburn WD. Jr, Prupas HM, Silverfield JC, Poiley JE, Caldwell JR, Collins RL, Miller MJ, Sikes DH, Kaplan H, Fleischmann R, et al. Tenidap in rheumatoid arthritis. A 24-week double-blind comparison with hydroxychloroquine-plus-piroxicam, and piroxicam alone. Arthritis Rheum 1995; 38 (10): 1447-56.					
	Intervenciones	Participantes	Resultados		Comentarios
País EEUU	Grupo A Tenidap 120mg/d	N total=367 Grupo A=125 Grupo B=118 Grupo C=124	Tenidap (n=125)	Piroxicam (n=118)	Abandonos Grupo A= 42/120 (33.6%) Grupo B= 43/118 (36.4%)
Diseño estudio ECA.	Grupo B Piroxicam 20mg/d	Criterios de inclusión Pacientes con AR (criterios ACR), con duración ≥6 meses. Edad ≥21 años.	Edema periférico 4(3.2%) Proteinuria (>500mg/24hs) 8(6.4%) Proteinuria (>750mg/24hs) 2(1.6%) Proteinuria (>1000mg/24hs) 1(0.8%)	1(0.8%) 1(0.8%) 0 0	Conclusiones
Patrocinio Pfizer	Grupo C Piroxicam 20mg + Hidroxicloroquina 400mg/d	Criterios de exclusión Alergias, enfermedades GI, alteraciones renales, hepáticas, embarazo.	Un leve incremento de proteinuria (>150mg/d) se observó en la mayoría de los pacientes que recibieron tenidap.		Comentarios Sólo se describen los grupos A (tenidap) y B (piroxicam). Alta tasa de pérdidas.
Jadad 4	Duración estudio 24 semanas	Edad Media 50-52 años			
Enmascaramiento de la asignación B	Duración seguimiento 24 semanas	Sexo Mujeres entre 84 en el grupo A y 89 en el grupo B.			
Cálculo muestral Si, describe		Co-intervenciones No se permitieron otros FAME en los primeros 6 meses del estudio. Se permitió prednisona 10 mg/d., acetaminofeno 650mg, AAS 325mg.			
		Variable principal Recuento de articulaciones dolorosas.			

Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, Ryan CF, Buechel KL, Lambrecht LJ, Pinto MB, Dilzer SC, Obrda O, Sundblad KJ, Gumbs CP, Ebel DL, Quan H, Larson PJ, Schwartz JI, Musliner TA, Gertz BJ, Brater DC, Yao SL. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2000; 133: 1-9.

	Intervenciones	Participantes	Resultados	Comentarios
País EEUU Diseño estudio ECA. Son dos estudios: Estudio 1 250mg de rofecoxib vs indometacina 75mg vs placebo Estudio 2: rofecoxib 12.5 mg/d vs rofecoxib 25mg/d vs Indometacina 150mg/d vs placebo. Patrocinio Merck Jadad 4 Enmascaramiento de la asignación B Cálculo muestral Si, describen.	Estudio 2 Grupo A Rofecoxib 12.5mg/d Grupo B Rofecoxib 25 mg/d Grupo C Indometacina 150mg/d Grupo D Placebo Duración estudio 5 días Duración seguimiento 5 días	N total=60 Grupo A=15 Grupo B=15 Grupo C=15 Grupo D=15 Criterios de inclusión Pacientes con edad 65-80 años con clearance de creatinina de 30-80 ml/min. Recibieron 8 días antes del estudio una dieta baja en sodio (30mEq de sodio, 60-80 mEq potasio y 80 grs de proteínas) Criterios de exclusión No hay datos Edad No hay datos Sexo Hombres 29 (48%) Mujeres 31 (52%) Co-intervenciones No hay datos. Variable principal Tasa de filtración glomerular	Hubo un pico de reducción en el clearance de lothalamato con rofecoxib 12.5mg y 25 mg comparado con placebo de forma significativa (0.14 y 0.13 mL/s respectivamente; p=0.019 y 0.029 respectivamente. Con indometacina la reducción no fue significativa (p=0.086) No hubo diferencias entre la indometacina y el rofecoxib. No hubo diferencias entre los fármacos entre sí ni con el placebo en el clearance de creatinina. El rofecoxib 12.5mg mostró un reducción significativa del pico de excreción urinaria de sodio (p=0.011), no así con la dosis de 25 mg ni con la Indometacina. Comparado con placebo ninguno de los fármacos mostró diferencias en el pico de excreción urinaria de potasio. Sólo la indometacina mostró una reducción significativa de la concentración mínima de sodio sérico (3.75% comparado con placebo p=0.003). El efecto de la indometacina fue mayor que la del rofecoxib en ambas dosis (12.5 y 25mg) (p=0.019 y 0.007 respectivamente). Sólo la indometacina aumentó significativamente la concentración de potasio sérico (6.16% comparado con placebo, p=0.045) luego de la administración del fármaco. No hubo cambios en la TA ni en el peso corporal.	Abandonos Grupo A 2 por dolor abdominal + estreñimiento + cefaleas. Conclusiones Los resultados mostraron que el rofecoxib deteriora la función renal en pacientes ancianos como los AINES tradicionales. Se propone precaución tanto en los AINE tradicionales como en los nuevos inhibidores de la Cox 2. Comentarios Estudio de valoración de funcionamiento renal. Pocos pacientes en cada grupo (n=15) 2 abandonos en el grupo de rofecoxib 12.5mg. Aparentemente pacientes sanos.

Whelton A, Lefkowitz JL, West CR, Verburg KM. Cardiorenal effects of celecoxib as compared with the nonsteroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and ibuprofen. *Kidney Int* 2006; 70(8): 1495-502.

	Intervenciones	Participantes	Resultados	Comentarios																																
País EEUU	Grupo A Celecoxib 400 mg b.i.d.	N total=7968 Grupo A=3987 Grupo B=1996 Grupo C=1985	Un 40% de los pacientes de cada grupo recibía alguna medicación antihipertensiva o diurética al inicio del estudio.	Abandonos Grupo A=2208 (55%) Grupo B=1057 (53%) Grupo C=1294 (65%)																																
Diseño estudio CLASS Celecoxib Long Term Arthritis Safety Study. Estudio de seguimiento de seguridad.	Grupo B Diclofenac 75mg b.i.d.	Criterios de inclusión Pacientes con diagnóstico de AR y OA.	Tensión arterial																																	
	Grupo C Ibuprofeno 800mg t.i.d.	Criterios de exclusión No hay datos	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Celecoxib (n=3987)</th> <th>Diclofenac (n=1996)</th> <th>Ibuprofen (n=1985)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>% Pacientes con algún registro HTA</td> <td>2.7</td> <td>2.6</td> <td>4.2*</td> </tr> <tr> <td>% Nuevo registro HTA</td> <td>2.0</td> <td>2.0</td> <td>3.1*</td> </tr> <tr> <td>% Empeora HTA</td> <td>0.8</td> <td>0.6</td> <td>1.3</td> </tr> <tr> <td>% Abandonos por HTA</td> <td>0.3</td> <td>0.2</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>% Incremento TA</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sistólica >20mmHg</td> <td>5.0</td> <td>6.6*</td> <td>7.0*</td> </tr> <tr> <td>Diastólica >15mmHg</td> <td>1.9</td> <td>1.2</td> <td>2.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>*p<0.05 vs celecoxib.</p>		Celecoxib (n=3987)	Diclofenac (n=1996)	Ibuprofen (n=1985)	% Pacientes con algún registro HTA	2.7	2.6	4.2*	% Nuevo registro HTA	2.0	2.0	3.1*	% Empeora HTA	0.8	0.6	1.3	% Abandonos por HTA	0.3	0.2	0.3	% Incremento TA				Sistólica >20mmHg	5.0	6.6*	7.0*	Diastólica >15mmHg	1.9	1.2	2.2	Conclusiones Celecoxib mostró un perfil cardiorenal más seguro comparado con ibuprofeno y diclofenac.
	Celecoxib (n=3987)	Diclofenac (n=1996)	Ibuprofen (n=1985)																																	
% Pacientes con algún registro HTA	2.7	2.6	4.2*																																	
% Nuevo registro HTA	2.0	2.0	3.1*																																	
% Empeora HTA	0.8	0.6	1.3																																	
% Abandonos por HTA	0.3	0.2	0.3																																	
% Incremento TA																																				
Sistólica >20mmHg	5.0	6.6*	7.0*																																	
Diastólica >15mmHg	1.9	1.2	2.2																																	
Patrocinio No hay datos	Duración estudio No hay datos	Edad Media entre 59-60 años	Retención de líquidos	Comentarios Estudio de valoración de efectos GI a largo plazo, datos de análisis de base de datos de efectos cardiorenales registrados.																																
Jadad No aplicable	Duración seguimiento No hay datos	Sexo Mujeres: entre 67.4 a 70.8%	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Celecoxib (n=3987)</th> <th>Diclofenac (n=1996)</th> <th>Ibuprofen (n=1985)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>% Edema periférico</td> <td>4.1</td> <td>4.1</td> <td>6.2*</td> </tr> <tr> <td>% Abandonos por edema</td> <td>0.7</td> <td>0.4</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>% Aumento peso(≥3%)</td> <td>20.7</td> <td>17.6</td> <td>21.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>*p<0.05 vs celecoxib.</p>		Celecoxib (n=3987)	Diclofenac (n=1996)	Ibuprofen (n=1985)	% Edema periférico	4.1	4.1	6.2*	% Abandonos por edema	0.7	0.4	1.0	% Aumento peso(≥3%)	20.7	17.6	21.1	Estudio cohorte.																
	Celecoxib (n=3987)	Diclofenac (n=1996)	Ibuprofen (n=1985)																																	
% Edema periférico	4.1	4.1	6.2*																																	
% Abandonos por edema	0.7	0.4	1.0																																	
% Aumento peso(≥3%)	20.7	17.6	21.1																																	
Enmascaramiento de la asignación No hay datos		Co-intervenciones No hay datos.	Función renal	Alta tasa de pérdidas.																																
Cálculo muestral No hay datos		Variable principal Seguridad gastrointestinal	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Celecoxib (n=3987)</th> <th>Diclofenac (n=1996)</th> <th>Ibuprofen (n=1985)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cambio medio de creatinina sérica (mg/dl)</td> <td>(n=3692) 0.009</td> <td>(n=1850) 0.027*</td> <td>(n=1786) 0.017</td> </tr> <tr> <td>Cambio medio estimado clearance creatinina (ml/min)</td> <td>(n=3668) 0.08</td> <td>(n=1846) -2.82*</td> <td>(1775) -0.96</td> </tr> </tbody> </table> <p>*p<0.05 vs celecoxib.</p>		Celecoxib (n=3987)	Diclofenac (n=1996)	Ibuprofen (n=1985)	Cambio medio de creatinina sérica (mg/dl)	(n=3692) 0.009	(n=1850) 0.027*	(n=1786) 0.017	Cambio medio estimado clearance creatinina (ml/min)	(n=3668) 0.08	(n=1846) -2.82*	(1775) -0.96	No hay datos sobre tiempo de seguimiento.																				
	Celecoxib (n=3987)	Diclofenac (n=1996)	Ibuprofen (n=1985)																																	
Cambio medio de creatinina sérica (mg/dl)	(n=3692) 0.009	(n=1850) 0.027*	(n=1786) 0.017																																	
Cambio medio estimado clearance creatinina (ml/min)	(n=3668) 0.08	(n=1846) -2.82*	(1775) -0.96																																	
			Eventos serios: 1 paciente con ibuprofeno por uremia, hiponatremia (2 casos celecoxib y 1 en ibuprofeno)																																	
			Pacientes con leve azoemia prerrenal, un número menor significativo de los que recibían celecoxib presentaron reducción de la función renal (3.7%) vs 7.3% de diclofenac (p<0.05) y 7.3% de ibuprofen (p<0.05)																																	

Cannon C, P, Curtis S et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the multinational etoricoxib and diclofenac arthritis long-term (medal) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006; 368(9549): 1771-1781.

	INTERVENCIONES	Participantes	Resultados			Comentarios
País EEUU	Grupo A Etoricoxib 60-90mg/d	N total=34701 Grupo A=17412 Grupo B=17289	Discontinuación por edema periférico (incidencia %)			Abandonos Grupo A=593 (3.4%) Grupo B=806 (4.7%)
Diseño estudio MEDAL Multinacional Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long- Term Programme (incluye datos de ECAs EDGE y EDGE II)	Grupo B Diclofenac 150mg/d	Criterios de inclusión Pacientes > 50 años con diagnóstico de AR y OA.	MEDAL OA 60mg	Etoricoxib 0.8	Diclofenac 0.7	Conclusiones Considerar los riesgos de desarrollo de HTA en pacientes que reciben cualquier tipo de AINEs. Hubo mayor abandono por HTA en el grupo de etoricoxib comparado con diclofenac. No hubo diferencias en los abandonos por efectos adversos renales entre los grupos evaluados.
Patrocinio Merck	Duración estudio No hay datos	Criterios de exclusión No hay datos	MEDAL OA 90mg	1.9	0.8	
Jadad No aplicable	Duración seguimiento No hay datos	Edad <65 años=58% 65-75=30% >75=12%	MEDAL AR 90mg	1.0	0.6	Comentarios Estudio de valoración de efectos cardiovasculares a largo plazo, datos de análisis de base de datos. Estudio cohorte. No hay datos sobre tiempo de seguimiento.
Enmascaramiento de la asignación No hay datos		Sexo Mujeres: 74%	EDGE I OA 90mg	0.9	0.7	
Cálculo muestral Sí, describe.		Co-intervenciones Bajas dosis de AAS, inhibidores de bomba de protones y antihipertensivos.	EDGE II AR 90mg	1.1	0.4	
		Variable principal Eventos trombóticos cardiovasculares	Discontinuación por HTA (incidencia %)			
				Etoricoxib	Diclofenac	
			MEDAL OA 60mg	2.2	1.6	
			MEDAL OA 90mg	2.5	1.1	
			MEDAL AR 90mg	2.4	1.6	
			EDGE I OA 90mg	2.3	0.7	
			EDGE II AR 90mg	2.5	1.5	
			Discontinuación por disfunción renal (incidencia %)			
				Etoricoxib	Diclofenac	
			MEDAL OA 60mg	0.8	0.8	
			MEDAL OA 90mg	2.3	1.8	
			MEDAL AR 90mg	1.0	1.0	
			EDGE I OA 90mg	0.4	0.4	
			EDGE II AR 90mg	0.7	0.7	