

Celecoxib frente a diclofenaco más omeprazol, produce menos anemias pero sin diferencias en las complicaciones gastrointestinales.

Chan F, Lanas A, Scheiman J et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010, jul 17; 376 (9736); 173-179 (DOI:10.1016/S0140-6736(10)60673-3).

Pregunta de investigación:

¿Tiene celecoxib menores efectos adversos de tipo gastrointestinal (GI) que la combinación diclofenaco retard más omeprazol en pacientes con artrosis o artritis reumatoide y riesgo GI alto?

Método:

Diseño: ensayo clínico, doble ciego, triple simulación, aleatorizado y multicéntrico.

Aleatorización: centralizada, generada mediante un programa informático. Estratificada por centros participantes e historial de úlcera gastroduodenal.

Enmascaramiento: doble ciego.

Ámbito: ambulatorio. Europa, Suramérica y Asia.

Pacientes: se reclutaron 4.484 pacientes con artrosis o artritis reumatoide y alto riesgo GI, con posible tratamiento con AINE durante 6 meses y test de *H. pylori* negativo.

Criterios de inclusión: edad \geq 60 años con o sin historial de ulceración gastroduodenal o hemorragia GI, o entre 18-59 años con historial de úlcera gastroduodenal o hemorragia GI anterior en los 90 días anteriores al cribado.

Criterios de exclusión: entre otros: tratamiento concomitante con antitrombóticos, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular, hemorragia GI o úlcera de menos de 90 días de evolución, enfermedad intestinal inflamatoria.

Intervenciones: celecoxib (200 mg/12 h) vs diclofenaco retard (75 mg/12 h) más omeprazol (20 mg/24h), durante 6 meses.

Variable resultado principal: combinada de hemorragias y perforaciones gastroduodenales del intestino grueso o delgado, obstrucción GI, anemia clínicamente significativa (descenso de 20 g/l de la hemoglobina o de un 10% del hematocrito) de origen GI o presumiblemente de ese origen y hemorragias agudas GI de origen desconocido.

Análisis: mediana de seguimiento 176 y 175 días, pérdidas totales 23% y 28%, abandonos prematuros por efectos adversos GI 6% y 8%, respectivamente en el grupo de celecoxib y diclofenaco retard más omeprazol.

Resultados: Análisis por intención de tratar.

Efectos adversos de tipo GI				
	Celecoxib (n=2238)	Diclofenaco+ Omeprazol (n=2246)	HR (IC 95%)	P
Var. Principal combinada	20 (0.9%)	81 (3.8%)	4.3 (2.6-7.0)	<0.001
Anemia*	5 (0.4%)	24 (1.1%)	4.8 (1.8-12.5)	<0.001
Anemia**	10 (0.4%)	53 (2.4%)	5.3 (2.7-10.3)	<0.001

HR: Hazard ratio

* Origen GI clínicamente significativa según criterio para el ensayo clínico.

** Posible origen GI, incluyendo posibles pérdidas de sangre en el intestino delgado, clínicamente significativa según ensayo.

En el resto de componentes de la variable principal no hay diferencias entre los grupos.

Conclusión de los autores: el riesgo de sufrir un efecto adverso GI, de los incluidos en la variable principal, fue menor en los pacientes tratados con un COX-2 que en los tratados con un AINE no selectivo más un inhibidor de la bomba de protones.

Fuente de financiación: Pfizer.

Comentario:

Desde su comercialización, los AINE selectivos de la COX-2 han estado envueltos en la polémica en relación a su seguridad cardiovascular y gastrointestinal respecto a los AINE tradicionales.

Este estudio, patrocinado por Pfizer, pretende demostrar que celecoxib tiene una seguridad gastrointestinal superior a diclofenaco retard asociado a omeprazol. En su diseño llaman la atención la selección del comparador, que no es casual, habida cuenta que la fórmula retard es más gastrolesiva que la normal (1), las importantes restricciones impuestas por los criterios de inclusión y exclusión (sólo el 55% de los pacientes inicialmente reclutados son aleatorizados) y su diseño, que excluye la posibilidad de investigar la seguridad cardiovascular.

En relación a los resultados, celecoxib logra una aparente victoria frente al comparador, en una variable combinada por varios episodios gastrointestinales. No obstante, un análisis detallado nos lleva a comprobar, que no hay diferencias en los eventos graves y que la diferencia global se logra, como han señalado otros autores (2), en función de una variable subrogada (las anemias clínicamente significativas en ausencia de una lesión definida) de difícil interpretación, algo que los propios investigadores reconocen como una de las debilidades del estudio.

Así, este estudio no cambia las recomendaciones de uso de los AINE que hacen las mejores guías de práctica clínica basadas en la evidencia (3).

MENSAJE PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA: a la vista de los resultados de este estudio, se recomienda seguir utilizando los AINE teniendo en cuenta el riesgo del paciente individual y el perfil de toxicidad de cada fármaco, a la menor dosis efectiva y durante el menor tiempo posible.

Bibliografía:

- (1) Masso G., Patrignani P., Tacconelli S., Garcia R. Spanish Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Centre for Pharmacoepidemiological Research*, Madrid, Spain. *Arthritis Rheum.* 2010 Jun;62(6):1592-601. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20178131>.
- (2) NPCi. Blog. Less anaemia with celecoxib vs diclofenac plus PPI, but no difference in GI complications (and don't forget CV risks). Disponible en. <http://www.npci.org.uk/blog/?p=1630>
- (3) National Institute for Health and Clinical Excellence Osteoarthritis: the care and management of osteoarthritis in adults. NICE clinical guideline

59. Issue date: February 2008 Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11926/39557/39557.pdf>

Cumple 18 de los 25 criterios CONSORT.

Términos Mesh: Arthritis, Juvenile Rheumatoid, Osteoarthritis, NSAIDs, Cyclooxygenase 2 Inhibitors, gastrointestinal diseases

Autores: Carlos Fernández Oropesa (Servicio Andaluz de Salud), Elena Candela Marroquín (Servicio Extremeño de Salud), Beatriz García Robredo (Servicio Andaluz de Salud).