

INFORME DE EVALUACIÓN

ETORICOXIB

NO APORTA NADA NUEVO

Nombre Comercial y presentaciones: ARCOXIA® (MSD)
60 mg 28 comp (48,61 €)
90 mg 28 comp (48,61 €)
120 mg 7 comp (12,15 €)

Condiciones de dispensación: Con receta médica. Visado de inspección.
Fecha de evaluación: Octubre 2005
Fecha de comercialización: Enero 2005
Procedimiento de autorización: Reconocimiento mutuo

Indicaciones aprobadas¹:

Alivio sintomático de la artrosis, la artritis reumatoide y el dolor y signos de inflamación asociados a la artritis gotosa aguda.

Mecanismo de acción¹:

Antiinflamatorio no esteroideo inhibidor altamente selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2). Produce una inhibición dosis dependiente de la COX-2 sin inhibir la COX-1 a dosis de hasta 150 mg al día. No inhibe la síntesis gástrica de prostaglandinas y no tiene efecto sobre la función plaquetaria.

Datos farmacocinéticas^{1,2}:

Se absorbe bien por vía oral, la biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 100%. La concentración plasmática máxima (C_{max}) se alcanza en aproximadamente 1 hora en ayunas (T_{max}). Presenta una farmacocinética lineal en el rango de dosis clínica. Presenta una semivida de 22 horas.

Cuando se administra con un comida rica en grasas se afecta el índice de absorción, reduciendo un 36% la C_{max} y aumentando la T_{max} a 2 horas. Estos datos fueron considerados clínicamente irrelevantes, y en los ensayos clínicos se administró el etoricoxib sin tener en consideración la ingesta de alimento.

Un 92% se une a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución en estado de equilibrio es de 120 litros. En animales de experimentación atraviesa la placenta y la barrera hematoencefálica.

Etoricoxib es intensamente metabolizado, y eliminado mayoritariamente por vía renal (70% en orina y 20% en heces), de forma que < 2% se recupera en orina como fármaco original. Se han identificado cinco metabolitos en el hombre sin actividad o débilmente activos. La principal vía metabólica es la catalizada por las enzimas del CYP.

Posología y forma de administración¹:

Se administra por vía oral y puede tomarse con o sin alimentos. La aparición del efecto puede ser más rápida si se administra sin alimentos y debe tenerse en cuenta cuando se necesita un alivio sintomático rápido.

La dosis recomendada en artrosis es de 60 mg una vez al día, en artritis reumatoide 90 mg una vez al día y en artritis gotosa aguda 120 mg una vez al día. La dosis de 120 mg sólo debe utilizarse durante el periodo sintomático, en los ensayos clínicos se administró durante 8 días.

Dosis mayores a las recomendadas para cada indicación no han demostrado eficacia adicional o no han sido estudiadas. Por tanto, la dosis para cada indicación es la dosis máxima recomendada.

Datos de eficacia:

En artrosis se han realizado 3 ensayos clínicos donde etoricoxib a dosis de 30 y 60 mg diarios se comparaba con placebo y otros AINE a corto plazo (6 y 12 semanas). Se utilizaron diferentes variables principales: cambio en la subescala WOMAC de dolor (EVA), subescala WOMAC de funcionalidad, y Valoración global de la enfermedad por el paciente. Tanto etoricoxib como los otros comparadores activos (diclofenaco 150 mg diarios, ibuprofeno 2.400 mg diarios y naproxeno 1.000 mg diarios) fueron superiores a placebo. Las comparaciones indirectas entre los tratamientos activos tampoco mostraron diferencias de eficacia entre ellos³⁻⁵.

En artritis reumatoide hay dos ensayos clínicos de idéntico diseño donde comparan etoricoxib (90 mg diarios) con placebo y naproxeno (1.000 mg diarios) durante 12 semanas. Las variables principales fueron la valoración global de la enfermedad, por el paciente y por el médico, así como el recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas. En uno de los ensayos⁶, etoricoxib fue estadísticamente superior a naproxeno por comparación indirecta, mientras en el otro⁷ no hubo diferencias entre ambos tratamientos, siendo en los dos ensayos los fármacos activos superiores a placebo⁶⁻⁷.

En la tercera indicación, artritis gotosa aguda, también hay dos ensayos clínicos de diseño parecido donde comparan etoricoxib (120 mg diarios) con indometacina (50 mg cada 8 horas) durante 1 semana. El paciente valoraba el dolor en una escala de 5 categorías y no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos AINE⁸⁻⁹.

Datos de seguridad:

En un ensayo clínico en 742 pacientes con artrosis o artritis reumatoide se compararon 120 mg diarios de etoricoxib con naproxeno (1000 mg diarios) durante 12 semanas para evaluar la seguridad gastrointestinal. La incidencia de úlceras endoscópicas > 3 mm con etoricoxib (7,4%) fue superior a placebo (1,4%) e inferior a naproxeno (25,3%)¹⁰. Otro estudio con 680 pacientes con artrosis donde se compara etoricoxib 120 mg diarios con placebo e ibuprofeno (2400 mg diarios) mostró resultados similares al anterior¹¹.

Asimismo existe un metaanálisis de 9 ensayos clínicos que evalúa la utilización de gastroprotectores y los abandonos por dispepsia entre etoricoxib a dosis de 30, 60 o 90 mg y diclofenaco o naproxeno (no con ibuprofeno) obteniendo resultados mejores con etoricoxib¹².

Otro metaanálisis que incluye 8 ensayos clínicos evalúa la seguridad renal en forma de acontecimientos adversos notificados por los investigadores (hipertensión, edemas, aumentos de creatinina e insuficiencias cardíacas) entre etoricoxib (60, 90 y 120 mg), naproxeno (1.000 mg diarios), ibuprofeno (2.400 mg diarios) y placebo, sin encontrarse diferencias destacables entre ellos¹³.

La Agencia Española del Medicamento ha emitido notas informativas¹⁴⁻¹⁵ sobre las resoluciones que la Agencia Europea de Medicamentos ha tomado tras revisar el riesgo cardiovascular de los antiinflamatorios inhibidores selectivos de la cox-2 actualmente disponibles en el mercado tras la retirada de rofecoxib. Dado que los ensayos clínicos muestran un incremento del riesgo de acontecimientos trombóticos (infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) se decide contraindicar su uso en pacientes con antecedentes, tener especial precaución en pacientes con elevado riesgo cardiovascular, recomendar el uso de las dosis más bajas y duraciones cortas del tratamiento con estos fármacos. También se advierte que el uso concomitante del AAS, incluso a dosis bajas, incrementa el riesgo de úlceras y complicaciones gastrointestinales.

Adicionalmente etoricoxib se asocia a un mayor riesgo de hipertensión severa respecto a otros AINE clásicos o selectivos de la COX-2 y se contraindica su uso en pacientes hipertensos no controlados y se advierte de la necesidad de monitorizar la tensión arterial durante el tratamiento con etoricoxib.

➤ Reacciones adversas¹

Son frecuentes (> 1/100, < 1/10) mareos, cefaleas, astenia/fatiga, síndrome seudogripal, trastornos gastrointestinales como dolor abdominal, flatulencia, diarrea, pirosis, dispepsia, molestias epigástricas y náuseas, y elevaciones de las transaminasas.

Entre las infrecuentes (> 1/1000, < 1/100) infecciones (gastroenteritis, resfriado, infección urinaria), visión borrosa, tinnitus, dolor torácico, proteinuria, trastornos del metabolismo (aumento o descenso del apetito, ganancia de peso, edemas y retención de líquidos), trastornos psiquiátricos (ansiedad, depresión disminución de la agudeza mental), trastornos del sistema nervioso (insomnio, somnolencia,

parestesia/hipostesia, disgeusia), trastornos cardíacos (insuficiencia cardíaca, cambios en ECG), trastornos vasculares (rubefacción, hipertensión), trastornos respiratorios (tos, disnea, epistaxis), trastornos de la piel (equimosis, edema facial, prurito, erupción) trastornos musculoesqueléticos (calambre/ espasmo muscular, artromialgias, rigidez), trastornos analíticos (aumentos de nitrógeno ureico, creatinina fosfoquinasa, potasio, creatinina sérica y ácido úrico, descensos de hematocrito, hemoglobina, leucocitos y plaquetas) y trastornos gastrointestinales (distensión abdominal, reflujo ácido, movimientos intestinales, estreñimiento, boca seca, úlcera gastroduodenal, síndrome de colon irritable, esofagitis, úlcera bucal y vómitos).

Entre las reacciones adversas raras y muy raras (< 1/1000) se encuentran hipersensibilidad al fármaco, infarto de miocardio, perforación y hemorragia gastrointestinal, nefrotoxicidad (nefritis intersticial, síndrome nefrótico e insuficiencia renal), hepatotoxicidad (insuficiencia hepática e ictericia) y reacciones adversas cutáneo-mucosas graves.

➤ **Contraindicaciones y precauciones¹**

Etoricoxib está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad al fármaco o a los excipientes
- Pacientes con úlcera péptica activa o hemorragia gastrointestinal activa
- Pacientes con disfunción hepática grave (Child-Pugh > 9)
- Pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min
- Pacientes que hayan presentado asma, rinitis aguda, polipos nasales, edema angioneurótico o urticaria después de la administración de AAS u otros AINE
- Embarazo y lactancia
- Niños y adolescentes menores de 16 años
- Pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria
- Pacientes con cardiopatía isquémica establecida, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica e insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II-IV).

- ET ha producido complicaciones gastrointestinales altas (perforaciones, úlceras o hemorragias), algunas de ellas con resultados mortales, por lo que se recomienda precaución en pacientes con elevado riesgo de desarrollar una complicación gastrointestinal con AINE (ancianos, pacientes que utilizan cualquier otro AINE o AAS concomitantemente, pacientes con antecedentes previos de enfermedad gastrointestinal, como úlcera y hemorragia GI).

- Los pacientes con factores de riesgo relevantes para la aparición de eventos cardiovasculares (p.ej. hipertensión, hiperlipemia, diabetes mellitus, o fumadores) o con enfermedad arterial periférica, sólo podrán ser tratados después de una cuidadosa valoración, debido al riesgo de acontecimientos trombóticos: infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.

- ET puede asociarse con hipertensión grave más frecuentemente que otros inhibidores de la COX-2 y AINE, especialmente a dosis altas. Por tanto, se recomienda una monitorización cuidadosa de la presión arterial.

- No se debe iniciar el tratamiento con ET en pacientes cuya hipertensión no esté controlada.

- Contiene lactosa. No deben tomar este medicamento los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, intolerancia a la lactosa Lapp o absorción insuficiente de glucosa-galactosa.

➤ **Interacciones con alimentos y medicamentos¹**

Interacciones farmacodinámicas:

- Anticoagulantes orales: la administración de etoricoxib 120 mg aumenta un 13% el índice de tiempo de protrombina (INR) en pacientes tratados con warfarina. Debe monitorizarse minuciosamente cuando se inicie tratamiento con etoricoxib o cuando se modifique la dosis.
- Diuréticos e IECA: etoricoxib puede reducir su efecto antihipertensivo. En pacientes con función renal comprometida (deshidratados, ancianos,..) la administración conjunta con un IECA puede ocasionar un mayor deterioro de la función renal, generalmente reversible.
- AAS: etoricoxib 120 mg no presentó ningún efecto sobre la actividad antiplaquetaria del AAS (81 mg al día) en voluntarios sanos. Puede utilizarse concomitantemente con AAS a dosis bajas en la profilaxis cardiovascular. Sin embargo, su administración concomitante puede dar lugar a un índice mayor de complicaciones gastrointestinales. No se recomienda la administración concomitante de etoricoxib con AAS a dosis altas o con otros AINE.
- Ciclosporina y tacrolimus: aunque no se ha estudiado de forma específica para etoricoxib, la administración conjunta de cualquier AINE puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina o tacrolimus. Debe monitorizarse la función renal.

Interacciones farmacocinéticas:

Efecto de etoricoxib sobre la farmacocinética de otros fármacos

- Litio: los AINE disminuyen la excreción renal de litio y por tanto aumentan sus niveles plasmáticos. Debe ajustarse la dosis de litio mientras se tome la combinación y cuando se interrumpa el AINE.
- Metotrexato: dos estudios investigaron los efectos de etoricoxib 60, 90 o 120 mg una vez al día durante 7 días en pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato 7,5 a 20 mg una vez a la semana. Las dosis de 60 y 90 mg no tuvieron efecto sobre las concentraciones de metotrexato o el aclaramiento renal. La dosis de 120 mg obtuvo resultados contradictorios, sin efecto en un estudio y en otro produjo un incremento del 28% en las concentraciones plasmáticas y una reducción del 13% en el aclaramiento renal de metotrexato. Se recomienda su monitorización cuando se administre concomitantemente etoricoxib.
- Anticonceptivos orales: la administración conjunta de etoricoxib aumentó el área bajo la curva (0-24 h) del etinilestradiol en un 50 a 60% sin que aumentaran las concentraciones de noretisterona. Este aumento de concentración de etinilestradiol puede incrementar la incidencia de acontecimientos adversos asociados (p.ej., tromboembolismo venoso en mujeres de riesgo).
- Digoxina: 120 mg de etoricoxib administrado una vez al día durante 10 días a voluntarios sanos no alteró el área bajo la curva (0-24 h) o la eliminación renal de digoxina. Hubo un aumento del 33% en la C_{max} de digoxina sin importancia en la

mayoría de pacientes. Por ello debe monitorizarse a los pacientes con alto riesgo de toxicidad por digoxina.

Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por sulfotransferasas

Etoricoxib es un inhibidor de la actividad de la sulfotransferasa humana, particularmente la SULT1E1 y ha demostrado aumentar las concentraciones séricas de etinilestradiol. Mientras el conocimiento de los efectos de dicha inhibición es limitado, puede ser prudente tener precaución al administrar concomitantemente etoricoxib con otros fármacos metabolizados por sulfotransferasas (p.ej., salbutamol oral y minoxidil).

Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por isoenzimas del CYP

En base a los estudios in vitro, no cabe esperar que etoricoxib inhiba los citocromos P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. En un estudio en voluntarios sanos, etoricoxib 120 mg diarios no alteró la actividad del CYP3A4 hepático.

Efecto de otros fármacos sobre la farmacocinética de etoricoxib

La vía principal de metabolismo de etoricoxib es dependiente de las enzimas CYP. El CYP3A4 parece contribuir a su metabolismo in vivo. Los estudios in vitro indican que CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19 también pueden catalizar la principal vía metabólica, pero no se cuantificó in vivo.

- Ketoconazol (potente inhibidor del CYP3A4) administrado durante 11 días a voluntarios sanos (400 mg una vez al día) no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de una dosis única de 60 mg de etoricoxib (aumento del área bajo la curva del 43%)
- Rifampicina (potente inductor de las enzimas del CYP): la administración conjunta de etoricoxib con rifampicina produjo una disminución del 65% en las concentraciones plasmáticas de etoricoxib. Esta interacción puede producir la recaída de los síntomas y sugerir un aumento de la dosis de etoricoxib, sin embargo no se han estudiado dosis superiores a las mencionadas para cada indicación y por tanto no se recomiendan.
- Antiácidos: no afectan a la farmacocinética de etoricoxib de forma clínicamente relevante.

➤ **Utilización en grupos especiales¹**

- Embarazo: no se recomienda su uso en mujeres que intenten concebir. No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a etoricoxib. Los estudios en animales han demostrado toxicidad sobre la reproducción. Al igual que otros AINE, puede causar inercia uterina y cierre prematuro del conducto arterioso durante el último trimestre. Etoricoxib está contraindicado en todos los trimestres del embarazo y si una mujer se queda embarazada debe interrumpir el tratamiento.
- Lactancia: se desconoce si se excreta por la leche humana. Se excreta en la leche de ratas lactantes. Las mujeres que usan etoricoxib no deben lactar.

- Insuficiencia renal: no es necesario ajustar la dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min. Está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.
- Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh 5-6) no debe superarse la dosis de 60 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh 7-9) no debe superarse la dosis de 60 mg cada dos días. La experiencia clínica es limitada en insuficiencia hepática moderada y se recomienda precaución. No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh >9) y su uso está contraindicado en estos pacientes.
- Pediatría: está contraindicado en niños y adolescentes menores de 16 años.
- Ancianos: la farmacocinética en mayores de 65 años es similar a la de personas jóvenes

RESUMEN DEL ANALISIS COMPARATIVO

1. Eficacia

La eficacia del etoricoxib no es superior a los AINE con los que se ha comparado en las tres indicaciones solicitadas (ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno e indometacina). No se ha comparado con otros inhibidores selectivos de la COX-2.

CONCLUSIÓN: EFICACIA SIMILAR

2. Seguridad

Los efectos gastrointestinales de etoricoxib parecen inferiores a los AINE clásicos con los que se ha comparado. No obstante, no conocemos qué aporta respecto al uso de un AINE clásico con gastroprotección en los pacientes que cumplen criterios para ello.

Respecto a la seguridad cardiovascular, no parece comportarse de forma diferente de otros inhibidores selectivos de la COX-2; respecto a naproxeno produce un mayor número de eventos trombóticos.

Además, a diferencia de los otros inhibidores selectivos de la COX-2 existentes en el mercado produce incrementos superiores de la tensión arterial y debe administrarse con especial precaución en ancianos e hipertensos.

CONCLUSIÓN: SEGURIDAD INFERIOR

3. Pauta

La pauta por su posología unitaria al día, puede considerarse superior a los AINE recomendados que tienen regímenes de dos o tres veces al día. En todo caso este criterio no es necesario para la calificación del fármaco.

4. Coste

	Dosis	Precio diario
ETORICOXIB	60 mg / día 90 mg / día 120 mg / día	1,74 € todas las dosis
IBUPROFENO	600 mg / 8h 800 mg / 8h	0,36 € 0,66 €
NAPROXENO	550 mg / 12h	0,38 €
DICLOFENACO	50 mg / 8h 100 mg / 12h (retard)	0,26 € 0,46 €
CELECOXIB	200 mg / 24h	1,28 €

El precio es muy superior a los AINE recomendados pero tampoco es un criterio necesario para la calificación del fármaco.

5. Dictamen

NO SUPONE NINGUN AVANCE TERAPEUTICO

El dictamen se basa en que la eficacia es igual y la seguridad, con los datos disponibles actualmente, se considera inferior a los AINE clásicos.

6. Bibliografía

1. Ficha técnica de Arcoxia
2. Cochrane DJ, Jarvis B and Keating GM. Etoricoxib. Drugs. 2002; 62: 2637-51.
3. Leung AT, Malmstrom K, Gallacher AE, Sarembok B, Poor G, Beaulieu A, et al. 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: 49-58.
4. Zacher J, Feldman D, Gerli R, Scott D, Hou SM, Uebelhart D, et al for the etoricoxib OA study group. A comparison of the therapeutic efficacy and

tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin.* 2003; 19: 725-36.

5. Wiesenhutter CW, Boice JA, Ko A, Sheldon A, Murphy FT, Wittmer BA, et al, for the protocol 071 Study Group. Evaluation of the Comparative Efficacy of Etoricoxib and Ibuprofen for Treatment of Patients With Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80: 470-9.
6. Matsumoto AK, Melian A, Mandel DR, McIlwain HH, Borenstein D, Zhao PL, et al for the Etoricoxib Rheumatoid Arthritis Study Group. A Randomized, Controlled, Clinical Trial of Etoricoxib in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2002; 29: 1623-30.
7. Collantes E, Curtis SP, Lee KW, Casas N, McCarthy T, Melian A, et al for Etoricoxib Rheumatoid Arthritis Study Group. A multinational randomised, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *BMC Family Practice.* 2002; 3: 1-10.
8. Schumacher HR, Boice JA, Daikh DI, Mukhopadhyay S, Malmstrom K, Ng J, et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ.* 2002; 324: 1488-92.
9. Rubin BR, Burton R, Navarra S, Antigua J, Londoño J, Pryhuber KG, et al. Efficacy and Safety profile of Treatment With Etoricoxib 120 mg Once Daily Compared With Indomethacin 50 mg Three Times Daily in Acute Gout. A Randomized Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatism.* 2004; 50: 598-606.
10. Hunt RH, Harper S, Callegari P, Yu C, Quan H, Evans J, et al. Complementary studies of the gastrointestinal safety of the cyclo-oxygenase-2-selective inhibitor etoricoxib. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17: 201-10.
11. Hunt RH, Harper S, Watson DJ, Yu C, Quan H, Lee M, et al. The Gastrointestinal Safety of the COX-2 Selective Inhibitor Etoricoxib Assessed by Both Endoscopy and Analysis of Upper Gastrointestinal Events. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 1725-33.
12. Watson DJ, Bolognese JA, Yu C, Krupa D, Curtis S. Use of gastroprotective agents and discontinuations due to dyspepsia with the selective cyclooxygenase-2 inhibitor etoricoxib compared with non-selective NSAIDs. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20: 1899-1908.
13. Curtis SP, Ng J, Yu Q, Shingo S, Bergman G, McCormick CL, et al. Renal Effects of Etoricoxib and Comparator Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Controlled Clinical Trials. *Clin Ther.* 2004; 26: 70-83.
14. Anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2 y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios ref 2005/05 de 18 de febrero de 2005.

15. Anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2 y riesgo cardiovascular (actualización de la nota informativa 2005/05). Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios ref 2005/12 de 29 de junio de 2005.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Euskadi, Cataluña, Aragón y Navarra

Referencia (autor, año)	Tipo de estudio y objetivo	Escala Jadad	Población estudiada	Pauta de tratamiento	Variables de medida principales	Resultados (Intervalos de confianza / p)	Comentarios
ARTROSIS							
Leung AT, 2002 [3] Financiado por Merck	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con comparador activo Objetivo: eficacia y seguridad	5	Pacientes >40 años con artrosis de rodilla o cadera N = 501 aleatorizados (677 seleccionados en periodo de lavado) > 90% consumían AINE previamente Excluyen entre otros: HTA no controlada y antecedentes cardiovasculares. No especifica si se excluye tratamiento con AAS	Parte I: placebo (n=56), etoricoxib 60 mg (n=224) o naproxeno 500 mg/12 h (n=221) en proporción 1:4:4 durante 12 sem. Parte II: continuación con etoricoxib 60 mg o naproxeno 500 mg/12 h durante 40 sem.	-Subescala WOMAC de dolor (EVA) - Subescala WOMAC de funcionalidad (EVA) -Valoración Global de la enfermedad por el paciente (EVA)	Parte I: superioridad frente a placebo de ambos tratamientos activos en las 3 variables principales (p<0,05). Sin diferencias entre etoricoxib y naproxeno, por comparación indirecta. No aportan datos de la parte II.	Las molestias gastrointestinales fueron más frecuentes con naproxeno (33% vs 20%) y la incidencia de HTA fue superior con etoricoxib (7,6% vs 3,2%) Las cifras de pérdidas que se dan en el texto y en la figura 2 no coinciden.
Zacher J, 2003 [4] Financiado por Merck	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, con comparador activo (diclofenaco) Objetivo: eficacia y seguridad	4	Pacientes >40 años con artrosis de rodilla o cadera N = 516 aleatorizados Excluyen, entre otros, angina, insuficiencia cardiaca, DM e HTA no controladas y pacientes con más de 100 mg de AAS.	Periodo de lavado: 3-20 días Periodo de tratamiento: etoricoxib 60 mg/día (n=256) o diclofenaco 50 mg/ 8 h (n=260) durante 6 sem.	- Subescala WOMAC de dolor (EVA)	Sin diferencias entre ambos tratamientos (IC 95%: -3,2 a 2,4 mm)	No hay diferencias significativas entre ambos grupos en la incidencia de efectos adversos gastrointestinales.

Wiesenhutter CW, 2005 [5] Financiado por Merck	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con comparador activo Objetivo: eficacia y seguridad	3	Pacientes > 40 años con artrosis de rodilla o cadera N = 528 aleatorizados Permiten AAS hasta 100 mg diarios y gastroprotectores.	Periodo de lavado: 2 sem Periodo de tratamiento: placebo (n=104), etoricoxib 30 mg/día (n=214) o ibuprofeno 800 mg/8 h (n=210) durante 12 sem.	-Subescala WOMAC de dolor (EVA) - Subescala WOMAC de funcionalidad (EVA) -Valoración Global de la enfermedad por el paciente (EVA)	Superioridad de los dos comparadores frente a placebo (p<0,001). Sin diferencias entre etoricoxib e ibuprofeno por comparación indirecta.	Los efectos adversos relacionados con el fármaco y los abandonos por EA fueron significativamente mayores con ibuprofeno vs placebo
---	---	---	---	---	--	---	---

ARTRITIS REUMATOIDE

Matsumoto AK, 2002 [6] Financiado por Merck	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con comparador activo Objetivo: eficacia y seguridad	3	Pacientes \geq 18 años con artritis reumatoide y dosis estables de fármacos adyuvantes. N = 816 aleatorizados. Se estratifica según la dosis de corticoides. Excluyen entre otros angina, insuficiencia cardiaca, antecedentes cardiovasculares, HTA no controlada. Permiten AAS hasta 100 mg/día.	Placebo (n=323), etoricoxib 90 mg/día (n=323) o naproxeno 500 mg/12 h (n=170) en una proporción 2:2:1 durante 12 sem. Fase de extensión de 52 semanas: etoricoxib o naproxeno	-Valoración Global de la enfermedad por el paciente (EVA, escala de 0 –100 mm) -Valoración de la enfermedad por el médico (Escala LIKERT, de 0-4) - Numero de articulaciones dolorosas (total de 68) - Numero de articulaciones inflamadas (total de 66).	Diferencias estadísticamente significativas frente a placebo de ambos comparadores en las cuatro variables principales. Etoricoxib también fue estadísticamente superior a naproxeno por comparación indirecta. No presentan resultados de la fase de extensión	Las pérdidas del estudio fueron muy altas: en el grupo placebo (62%) naproxeno (44%) y etoricoxib (29%), cuestionan la validez de los resultados. No hubo diferencias en los efectos adversos graves o que ocasionaron la retirada del paciente entre el placebo y ambos tratamientos activos.
--	---	---	---	--	--	--	---

Collantes E, 2002 [7]	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, con comparador activo Objetivo: eficacia y seguridad	3	Pacientes ≥ 18 años con artritis reumatoide y necesidad de AINE en 25 de los 30 días previos. Se permite < 10 mg/día de prednisona y se estratifica. N = 891 aleatorizados. Excluyen entre otros angina, insuficiencia cardiaca, antecedentes cardiovasculares, HTA no controlada. Permiten AAS hasta 100 mg. ($< 3\%$ del total)	Placebo (n=357), etoricoxib 90mg/día (n=353) o naproxeno 500 mg/12 h (n=181) en proporción 2:2:1 durante 12 sem. Fase de extensión de 40 semanas	-Valoración Global de la enfermedad por el paciente (EVA, escala de 0 –100 mm) -Valoración de la enfermedad por el médico (Escala LIKERT, de 0-4) - Numero de articulaciones dolorosas (total de 68) - Numero de articulaciones inflamadas (total de 66).	Diferencias estadísticamente significativas frente a placebo de ambos comparadores en las cuatro variables principales. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre etoricoxib y naproxeno por comparación indirecta. No presentan resultados de la fase de extensión	El porcentaje de pérdidas del ensayo fue del 23%. Hubo un n° significativamente superior de pacientes con EA relacionados con el fármaco para etoricoxib vs placebo.
ARTRITIS GOTOSA AGUDA							
Schumacher HR, 2002 [8] Financiado por Merck	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, con comparador activo (indometacina) Objetivo: eficacia y seguridad	3	Pacientes ≥ 18 años con gota aguda (inicio 48h previas) con dolor moderado o severo no tratados con AINE. Estratificación por el número de articulaciones afectadas. N=150 Se permite alopurinol, colchicina $\leq 1,2$ mg/día y AAS ≤ 325 mg/día.	Etoricoxib 120 mg/día (n= 75) o indometacina 50 mg/8h (n=75) durante 8 días.	La variable principal fue la valoración del dolor por el paciente en la articulación de estudio (Escala Likert, 5 categorías) entre los días 2 a 5.	Sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.	Hubo diferencias significativas en la incidencia de EA relacionados con los fármacos: etoricoxib 22,7%, indometacina 46,7%; p=0,003.

Rubin BR, 2004 [9] Financiado por Merck	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, con comparador activo (indometacina) Objetivo: eficacia y seguridad	4	Pacientes ≥ 18 años con gota aguda (inicio 48h previas) con dolor moderado o severo no tratados con AINE. Estratificación por el número de articulaciones afectadas. N=189 Se permite alopurinol, colchicina $\leq 1,2$ mg/día y AAS ≤ 325 mg/día	Etoricoxib 120 mg/día (n=103) o indometacina 50 mg/8h (n=86) durante 8 días.	La variable principal fue la valoración del dolor por el paciente entre los días 2 a 5 (Escala Likert, 5 categorías).	Sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.	Existe un desbalance de pacientes a la inclusión: 103 a etoricoxib y 86 a indometacina. Hubo diferencias significativas en la incidencia de EA relacionados con los fármacos: etoricoxib 16,5%, indometacina 37,2%; p=0,002.
--	--	---	--	--	---	---	---

SEGURIDAD

Hunt RH, 2003 [10] Financiado por Merck	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado con comparador activo y con placebo Objetivo: seguridad gastrointestinal.	4	Pacientes con artrosis o artritis reumatoide N=742 Excluyen, entre otros, pacientes con úlcera gástrica, duodenal, esofágica, obstrucción pilórica o esofagitis erosiva y tratamiento con fármacos antiulcerosos. Permiten corticoides y AAS a dosis bajas.	Etoricoxib 120 mg/día (n=251), naproxeno 500 mg/12h (n=244) o placebo (n=247) durante 12 semanas	Incidencia de úlcera gástrica o duodenal de al menos 3mm de diámetro (medida por endoscopia)	Diferencias estadísticamente significativas en la semana 12 : 7,4% etoricoxib , 1,4% placebo 25,3% naproxeno Sólo hubo diferencias significativas en la incidencia de EA relacionados con los fármacos entre naproxeno (37,7%) y placebo (21,9%) (p<0,001).	La publicación incluye otro estudio en voluntarios sanos sobre la pérdida de sangre oculta en heces. La incidencia de úlceras endoscópicas no es una buena medida para evaluar las complicaciones gastrointestinales graves.
--	--	---	--	--	--	--	---

<p>Hunt RH, 2003 [11]</p> <p>Financiado por Merck</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado con comparador activo y con placebo</p> <p>Objetivo: seguridad gastrointestinal.</p>	<p>3</p>	<p>Pacientes con artrosis N=680</p> <p>Incluye el uso de AAS a dosis bajas, historia de úlcera previa y la presencia de erosiones gastrointestinales basales</p>	<p>Etoricoxib 120 mg/día (n=221), ibuprofeno 800 mg/8h (n=226) o placebo (n=233) durante 12 semanas</p>	<p>Incidencia de úlcera gástrica o duodenal de al menos 3mm de diámetro (medida por endoscopia)</p>	<p>Diferencias estadísticamente significativas en la semana 12 : 8 % etoricoxib , 2 % placebo 17% ibuprofeno.</p> <p>Sólo hubo diferencias significativas en la incidencia de EA relacionados con los fármacos entre ibuprofeno (34,5%) y placebo (24,9%) (p=0,025).</p>	<p>La publicación incluye un metaanálisis de 10 ensayos clínicos en todas las indicaciones que muestra una incidencia de 1,2 eventos GI confirmados por 100 pacientes-año con etoricoxib vs 3,1 con el resto de AINE</p>
<p>Watson DJ, 2004 [12]</p> <p>Financiado por Merck</p>	<p>Metaanálisis</p> <p>Objetivo: seguridad gastrointestinal comparada de etoricoxib vs AINE no selectivos.</p>		<p>9 ensayos clínicos en diferentes indicaciones: artrosis, artritis reumatoide, lumbalgia y espondilitis anquilopoyetica , con un total de 4.138 pacientes</p>	<p>Etoricoxib (60, 90 y 120 mg/día), diclofenaco (50 mg/8h) o naproxeno (500 mg/12h)</p>	<p>utilización de fármacos gastroprotectores y abandonos por dispepsia</p>	<p>Precisaron gastroprotectores 9 por 100 pacientes-año con etoricoxib y 13 con el resto de AINE (RR=0,75;p<0,001).</p> <p>1,5 por 100 pacientes-año abandonaron por síntomas dispépticos con etoricoxib y 2,7 con el resto de AINE (RR=0,60; p=0,007).</p>	<p>Las variables analizadas estaban predefinidas en los diferentes protocolos de estudio</p>

Curtis SP, 2004 [13] Financiado por Merck	Metaanálisis Objetivo: seguridad renal comparada de etoricoxib vs AINE no selectivos.		8 ensayos clínicos de 12 semanas con etoricoxib en diferentes indicaciones: artrosis, artritis reumatoide, lumbalgia, con un total de 4.770.	Etoricoxib (60, 90 y 120 mg), ibuprofen (800 mg/8h), naproxeno (500 mg/12h) o placebo	Acontecimientos adversos renales notificados por el investigador: hipertensión, edema de extremidades inferiores, elevación de creatinina e insuficiencia cardiaca	Sin diferencias destacables entre grupos y no se observa un incremento de efectos adversos al aumentar la dosis de etoricoxib	En realidad se trata de 5 ensayos clínicos, 3 de ellos tienen 2 fases de tratamiento y se contabilizan dos veces
--	--	--	--	---	--	---	--

WOMAC: Western Ontario McMaster osteoarthritis index. Escala de dolor y funcionalidad al realizar actividades específicas de la vida diaria con rango de 0 a 100 mm (0=nada; 100= extremo).

EVA: Escala Visual Analógica

EA: efectos adversos

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Anabel Giménez Robredo. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alcorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea- Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Juan Salgado Sáez. Médico de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.