

Monografía

# Anexia

Etoricoxib



Totalmente Confiable



## Tabla de contenido

<b>Introducción</b> .....	5
<b>Etoricoxib</b> .....	6
<b>Propiedades farmacológicas</b> .....	8
<b>Perfil farmacocinético</b> .....	8
Perfil farmacodinámico .....	9
Interacciones farmacológicas.....	9
<b>Evidencia clínica</b> .....	10
Eficacia terapéutica en el tratamiento sintomático de la osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y artritis gotosa aguda.....	10
Osteoartritis.....	11
Artritis reumatoide.....	12
Espondilitis anquilosante.....	15
Artritis gotosa aguda .....	16
Alivio del dolor agudo; dolor agudo postoperatorio moderado a severo asociado a cirugía dental.....	17
Tratamiento del dolor agudo postoperatorio, moderado a severo, y tratamiento de la dismenorrea primaria .....	17
Alivio del dolor lumbar .....	18
Evaluación farmacoeconómica.....	20
<b>Posología</b> .....	20
Poblaciones especiales.....	21
<b>Aspectos de seguridad</b> .....	21
Evidencia clínica sobre la tolerabilidad de Etoricoxib.....	21
Tolerabilidad gastrointestinal .....	21
Tolerabilidad cardiovascular .....	24
Potenciales mecanismos relacionados con el riesgo cardiovascular; la "Hipótesis COX-2" .....	26
Riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide .....	28
Etoricoxib y riesgo cardiovascular .....	29
Contraindicaciones .....	32
Advertencias .....	32
Precauciones .....	32
<b>Información para prescripción</b> .....	34
<b>Referencias</b> .....	40

Anexia<sup>®</sup>  
Etoricoxib

## Introducción

Los Antiinflamatorios no Esteroideos (AINE) representan uno de los grandes aportes a la terapéutica médica, gracias a sus propiedades farmacológicas, esenciales en el manejo de múltiples patologías.

Desde el desarrollo del Ácido Acetil Salicílico por Félix Hoffman <sup>(1)</sup> y su introducción en la terapéutica en 1897, los AINE han sido utilizados ampliamente en el tratamiento del dolor y la inflamación, y se encuentran entre los medicamentos más utilizados en el mundo.<sup>(2)</sup> Desafortunadamente, este grupo de medicamentos se asocia con eventos adversos gastrointestinales dependientes de la dosis, que van desde la dispepsia (10-20%) hasta úlceras sintomáticas y complicadas (1-4%).<sup>(2)</sup>

El mecanismo de acción de los AINE se atribuye a la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), una hemoproteína que existe en dos isoformas (COX-1 y COX-2) y convierte el ácido araquidónico en prostanoïdes proinflamatorios y productos metabólicos posteriores; por lo tanto, actúan principalmente mediante la reducción de la producción de prostaglandinas al inhibir la enzima ciclooxigenasa.<sup>(3)</sup> La evidencia sobre la eficacia antiinflamatoria y analgésica derivada de la inhibición de la COX-2 inducible, y el desarrollo de efectos adversos causados por la inhibición de la COX-1 constitucional, permitió el desarrollo de una nueva generación de medicamentos antiinflamatorios a finales de 1990, los AINE selectivos (comúnmente llamados "coxibs"), como Etoricoxib, con el objetivo de reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados con la inhibición de la COX-1.<sup>(4)(5)</sup>

Los inhibidores selectivos de la COX-2 están aprobados para el alivio del dolor agudo (por ejemplo, la dismenorrea primaria, la cirugía dental, y cirugía ortopédica) y los síntomas de enfermedades inflamatorias crónicas tales como la osteoartritis. Tienen propiedades farmacológicas similares, con eficacia comparable, pero un perfil de seguridad gastrointestinal mejorado en comparación con los fármacos AINE tradicionales.<sup>(2)</sup>

Dentro de este grupo destaca Etoricoxib, un COX 2 selectivo, aprobado para el alivio del dolor lumbar y del dolor agudo; el tratamiento sintomático de la osteoartritis y de la artritis reumatoide; como tratamiento de la espondilitis anquilosante, de la artritis gotosa aguda, de la dismenorrea primaria y del dolor agudo postoperatorio moderado a severo asociado a cirugía dental y a cirugía abdominal ginecológica.

Etoricoxib puede ser considerado una opción para los pacientes que requieren tratamiento con un AINE, sobre todo los que están en riesgo de eventos gastrointestinales.<sup>(6)</sup> Al igual que con todos los AINE, se debe hacer una consideración previa de los factores de riesgo significativos para eventos cardiovasculares. Estos factores deben sopesarse frente a los beneficios de forma individual, administrando la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo que sea posible.<sup>(6)</sup> En el transcurso de los últimos años se han presentado importantes avances en el conocimiento de estas patologías y su tratamiento. Estos avances científicos, dentro de una compañía con un destacado portafolio de medicamentos, implican una gran innovación con calidad. Esperamos que este desarrollo le aporte elementos de confianza en su práctica y haga de nuestro portafolio su preferido.

Esta monografía describe las propiedades farmacológicas de Anexia® (Etoricoxib). Con su lectura, el médico podrá revisar no solo las características de la sustancia, sino también el importante respaldo clínico que la rodea, y aprovechar rápidamente, para beneficio de sus pacientes, el avance que significa en el tratamiento farmacológico analgésico y antiinflamatorio oral.

## Etoricoxib

A principios de 1990, los trabajos de los equipos de O'Banion y Kujubu permitieron determinar que la COX existe en dos isoformas distintas: COX-1 y COX-2. La COX-1 fue descrita como una enzima constitutiva que se expresa de forma ubicua y media las respuestas fisiológicas; esta es la isoenzima encontrada en las plaquetas, conduciendo a la formación de Tromboxano A<sub>2</sub> (TX<sub>A<sub>2</sub></sub>) y juega un papel en la protección de la mucosa gastrointestinal, la hemodinámica renal y la trombogénesis plaquetaria.<sup>(2)</sup> En contraste, la COX-2 es altamente expresada por las células implicadas en la inflamación (por ejemplo, macrófagos y monocitos), y está regulada positivamente por los lipopolisacáridos bacterianos, las citoquinas, los factores de crecimiento y los promotores tumorales. Es una isoforma inducible responsable de la síntesis de prostanoïdes involucrados en estados inflamatorios agudos y crónicos.<sup>(2)</sup> Sin embargo, esta diferenciación, así planteada, es muy simple; la COX-2 también se expresa constitutivamente en condiciones fisiológicas en varios tejidos tales como la médula espinal, el cerebro, el riñón, y el endotelio vascular.<sup>(7)</sup> Adicionalmente, la COX-1 también puede ser inducida a un cierto grado en el proceso inflamatorio.<sup>(8)</sup>

Ambas isoformas de la COX catalizan el primer paso en la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas, que son importantes mediadores del dolor y la inflamación. Tanto la COX-1 como la COX-2 sintetizan prostaglandina H<sub>2</sub>, un intermediario inestable que se convierte adicionalmente por células y tejidos específicos a múltiples prostanoïdes.

Se acepta que las prostaglandinas inflamatorias se derivan principalmente de la COX-2, mientras que las prostaglandinas formadas por la COX-1 tienen, en general, un papel más homeostático. La inhibición selectiva de la COX-2 proporcionaría efectos teóricos antiinflamatorios sin interrumpir la citoprotección gástrica y la función plaquetaria. Por lo tanto, la hipótesis de que la inhibición selectiva de la COX-2 logra acciones terapéuticas similares a los AINE sin los efectos secundarios

gastrointestinales que se atribuyen a la inhibición de la COX-1 fue el fundamento para el desarrollo de los AINE selectivos.<sup>(9)</sup>

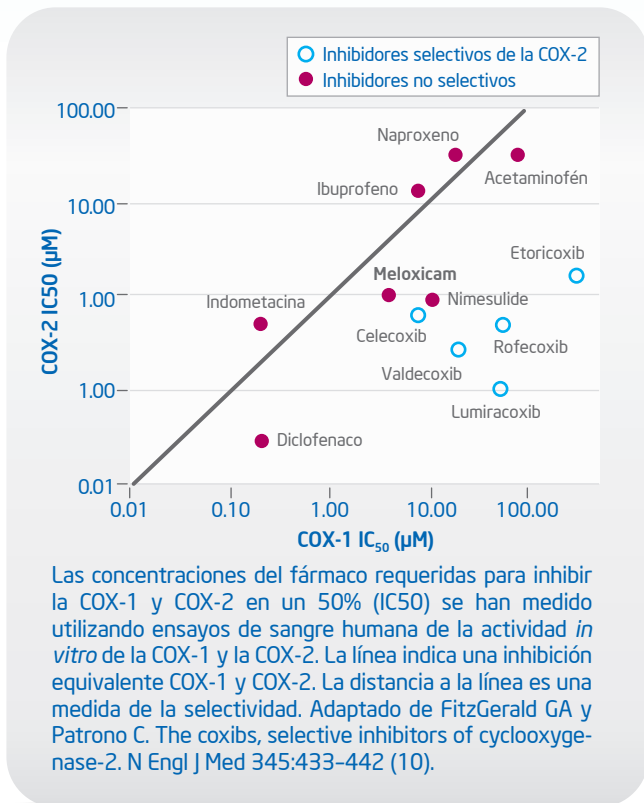
El Tromboxano A<sub>2</sub> (TX<sub>A<sub>2</sub></sub>) sintetizado por la COX-1 en las plaquetas, promueve la vasoconstricción, la proliferación del músculo liso y la agregación plaquetaria. En contraste, la Prostaciclina I<sub>2</sub> (PG<sub>I<sub>2</sub></sub>), un producto del ácido araquidónico generado por la COX-2 en las paredes de los vasos, juega un papel importante en el mecanismo de defensa homeostático que promueve la vasodilatación y la inhibición de la agregación plaquetaria.

Los AINE no selectivos bloquean ambas isoformas de la COX y por lo tanto inhiben la producción del TX<sub>A<sub>2</sub></sub> y de la PG<sub>I<sub>2</sub></sub> en un grado similar, aunque hay alguna variación en la selectividad bioquímica para cada isoenzima entre los diferentes AINE tradicionales. En contraste, los AINE selectivos presentan diferentes efectos inhibidores sobre la producción de PG<sub>I<sub>2</sub></sub>.

La relación de las afinidades COX-1 y COX-2 determina la verdadera "selectividad" de un compuesto. Por ejemplo, las relaciones de la inhibición COX-2 y COX-1, en un estudio en el que se utilizó sangre humana, fueron de 30, 344 y 433 para el Celecoxib, Etoricoxib y Lumiracoxib, respectivamente.<sup>(2)</sup> Los AINE tradicionales también inhiben la COX-1 y la COX-2 con diferentes proporciones; por ejemplo, Meloxicam y Diclofenaco inhiben la COX-2 más selectivamente que la COX-1, mientras que el Ibuprofeno y el Naproxeno son más selectivos de la COX-1 (ver Figura 1).

Estas diferencias en la selectividad de los AINE pueden conducir a una cierta variabilidad en su acción y perfil de seguridad clínica. A partir del estudio VIGOR<sup>(11)</sup> publicado en el año 2000 se abrió una gran discusión sobre los posibles eventos adversos cardiovasculares asociados a los AINE, incluyendo algunos inhibidores COX-2 selectivos. En consecuencia, se ha producido un mayor énfasis en la evaluación de la seguridad de estos fármacos,<sup>(12)</sup> en particular el aumento del riesgo de eventos trombóticos, por ejemplo, infarto de miocardio, angina inestable y accidente

**Figura 1.** Espectro de selectividad de la inhibición de la ciclooxigenasa (COX).



cerebrovascular. Los datos epidemiológicos sugieren que todos los AINE (tradicionales y selectivos) presentan riesgos cardiovasculares, especialmente cuando se toman en dosis altas durante períodos prolongados. Por lo tanto, siempre se debe realizar una evaluación de los riesgos y los beneficios con cada paciente antes de tomar decisiones terapéuticas. Más adelante se presenta esta discusión con mayor profundidad.

Los AINE selectivos han tenido un desarrollo importante desde el año 1999; el Celecoxib y Rofecoxib pertenecen a la primera generación; los otros, más nuevos, pertenecen a la segunda generación.<sup>(2)</sup> En general, este grupo tiene estructuras químicas diferentes que están asociadas a sus distintas propiedades farmacocinéticas. Celecoxib y Valdecoxib poseen un grupo sulfonamida; Rofecoxib y Etoricoxib tienen un derivado metilsulfona, y Lumiracoxib es un derivado del ácido fenilacético con muy estrecha similitud con Diclofenaco. Sus características farmacocinéticas y metabólicas se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Propiedades farmacocinéticas de los antiinflamatorios no esteroides selectivos “coxibs”.

Medicamento	Selectividad COX (2/1)	Estructura Química	$t_{m\acute{a}x}$ (h)	F (%)	$f_u$ (%)	$V_{ss}$ (L/Kg)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min)	$f_e$ (%)	MH	E
I Generación											
Celecoxib	30	Sulfonamida	2-4	20-40	3	5,7-5,1	11-16	450	< 3	CYP2C9	R-27% F-58%
Rofecoxib	272	Sulfona									
II Generación											
Valdecoxib	61	Sulfonamida									
Lumiracoxib	433	Derivado del ácido fenilacético	2,5-4	74-90	2	0,17	5-8	140	3,3	CYP2C9	R-54% F-43%
Etoricoxib	344	Sulfona	0,5-2	83-100	8	1,1-1,8	19-32	40-75	< 1	CYP3A4	R-70% F-20%

$t_{m\acute{a}x}$ : tiempo para alcanzar la concentración máxima. F (%): Biodisponibilidad.  $f_u$ : fracción del medicamento libre en plasma.  $V_{ss}$ : volumen aparente de distribución en estado estable.  $t_{1/2}$ : vida media de eliminación. CL/F eliminación aparente oral.  $f_e$ : fracción excretada en la orina sin cambios. MH: Metabolismo Hepático. E: excreción de metabolitos R; Renal, F; fecal. Modificado de: Shi S y cols. Clinical use and pharmacological properties of selective COX-2 inhibitors. Eur J Clin Pharmacol. 2008;64(3):233-52.(2)



De los COX-2 selectivos se utilizan Celecoxib, Etoricoxib y Lumiracoxib. Estos tres medicamentos difieren en su estructura química y selectividad para COX-2, lo que podría explicar algunas de sus características farmacológicas. Después de la administración oral, el Celecoxib, menos lipófilo, tiene una biodisponibilidad inferior (20-40%) que los otros (74-100%). Todos presentan metabolismo hepático que involucra principalmente el CYP2C9 (Celecoxib, Lumiracoxib) y CYP3A4 (Etoricoxib). La semivida de eliminación varía de 5 a 8 h (Lumiracoxib), 11 a 16 h (Celecoxib) y 19 a 32 h (Etoricoxib). A continuación estudiaremos las características particulares de Etoricoxib.

## Propiedades farmacológicas

En general, Etoricoxib es un inhibidor selectivo de la COX-2, dosis dependiente, sin inhibición de la COX-1, no inhibe la síntesis de prostaglandinas gástricas y no tiene ningún efecto sobre la función plaquetaria.<sup>(6, 13)</sup> Etoricoxib se absorbe bien tras la administración oral y muestra una farmacocinética lineal en el rango terapéutico.<sup>(6)</sup> La principal vía de eliminación es el metabolismo hepático, seguida por excreción renal. Debido a esto pueden ser necesarios ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.<sup>(6)</sup> La vida media de eliminación de Etoricoxib es aproximadamente de 22 horas, lo que permite la administración una vez al día.<sup>(6)</sup> La administración conjunta de inhibidores o inductores de CYP3A4 puede alterar la exposición a Etoricoxib.<sup>(6, 14)</sup>

## Perfil farmacocinético

Etoricoxib se absorbe bien después de la administración oral, alcanza concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{máx}$ ) después de aproximadamente 1 hora,<sup>(15, 16)</sup> y muestra una farmacocinética lineal en todo el rango de dosis terapéuticas.

La administración con alimentos ralentiza la tasa de absorción ligeramente (incremento de la  $t_{máx}$  en 2 horas aproximadamente), pero no altera significativamente el grado de absorción. La biodisponibilidad absoluta de Etoricoxib se aproxima al 100%. Tras la administración de 120 mg al día, en estado estacionario la  $C_{máx}$  media y el área bajo

la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) de 0 a 24 horas fueron 3,6 mg / mL y 37,8 mg\*h / mL. Las concentraciones en equilibrio se alcanzan dentro de 7 días.<sup>(15)</sup> Teniendo en cuenta que el  $t_{1/2}$  es aproximadamente de 25 horas, Etoricoxib se puede administrar una sola vez en el día.

Etoricoxib se une a proteínas en más del 92%<sup>(17)</sup> y tiene un volumen de distribución en estado estacionario de 120L. Su metabolismo es extenso, principalmente por el citocromo P450 (CYP) 3A4 (60%), y en menor medida por CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19.<sup>(18)</sup> Así, el patrón metabólico de Etoricoxib difiere de los otros dos coxibs que son principalmente metabolizados ( $\geq 80\%$ ) por una sola CYP (CYP2C9).<sup>(19)</sup> Ninguno de los cinco metabolitos que han sido identificados para Etoricoxib tienen actividad farmacológica significativa.<sup>(20)</sup> La principal vía de eliminación es por su metabolismo, seguido por excreción renal. Después de la administración de una dosis radiomarcada, el 70% se recupera en la orina y el 20% en las heces, principalmente como metabolitos, y  $< 2\%$  como fármaco original.<sup>(19)</sup>

El aclaramiento plasmático es aproximadamente de 50 mL / min. después de una dosis intravenosa de 25 mg, y la acumulación de vida media en el estado estacionario es aproximadamente 22 horas, lo cual es consistente con las estimaciones de vida media aparentes después de dosis únicas y múltiples. La edad (jóvenes versus adultos mayores y adultos versus adolescentes) y el sexo no alteran significativamente la farmacocinética de Etoricoxib.<sup>(6)</sup>

El perfil farmacocinético no se altera significativamente en los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o enfermedad renal en etapa terminal.<sup>(17)</sup> Sin embargo, no se recomienda administrar Etoricoxib en pacientes con un aclaramiento de creatinina  $< 30$  mL / min.<sup>(6)</sup> En pacientes que recibieron Etoricoxib 60 mg una vez al día con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh 5-6) el AUC medio fue más alto (aproximadamente 16%) que en los voluntarios sanos, mientras que el AUC en pacientes con disfunción hepática moderada (Child-Pugh 7-9) fue similar a la de voluntarios sanos.<sup>(21)</sup> Por lo tanto, pueden ser necesarios ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Teniendo en cuenta que no existen suficientes datos de



la administración de Etoricoxib en pacientes con insuficiencia hepática grave (albúmina sérica < 25 g/L o Child-Pugh 10), no se recomienda el uso de este medicamento en estos pacientes.

### Perfil farmacodinámico

Etoricoxib es un inhibidor selectivo dosis dependiente de la COX-2, sin inhibir la COX-1.<sup>(22)</sup> Muestra selectividad 106 veces para COX-2 sobre COX-1, en comparación con la selectividad de 7,6 veces la observada con Celecoxib.<sup>(23)</sup> Etoricoxib no inhibe la síntesis de prostaglandinas gástricas y no interfiere con los efectos antiplaquetarios del Ácido Acetil Salicílico.<sup>(24)</sup> Tampoco aumenta la pérdida fecal de glóbulos rojos en voluntarios sanos.<sup>(25)</sup> Además, no induce hipersensibilidad o síntomas de asma en pacientes con sensibilidad conocida al Ácido Acetil Salicílico o enfermedad respiratoria exacerbada por los AINE.<sup>(26)</sup> No obstante, no se recomienda administrar Etoricoxib en pacientes que han tenido reacciones alérgicas después de tomar Ácido Acetil Salicílico u otros AINE, incluyendo otros inhibidores selectivos de la COX-2.

En términos de efectos independientes de la COX-2 que podrían jugar un papel en la acción antiinflamatoria, Etoricoxib inhibe la activación de factores de transcripción (como el CREB; *cAMP response element-binding*, en inglés, y el factor nuclear kappa-B) sin modificar las subunidades c-jun y c-fos de la proteína-1.<sup>(27)</sup> Tampoco inhibe la lipoxigenasa-5, implicada en la síntesis de leucotrienos.<sup>(28)</sup> En cultivos de tejidos basados en muestras de articulaciones de pacientes con osteoartritis temprana, Etoricoxib suprime la secreción de metaloproteinasas, activador del plasminógeno (Uroquinasa) y el inhibidor del activador del plasminógeno.<sup>(29)</sup>

### Interacciones farmacológicas

El metabolismo de Etoricoxib depende especialmente de la isoenzima CYP3A4; por lo tanto, la coadministración de inductores de esta enzima, como la Rifampicina, disminuye las concentraciones plasmáticas de Etoricoxib hasta en un 65%, lo que podría ser clínicamente significativo. De la misma forma, la administración concomitante de inhibidores de la CYP3A, como Voriconazol o

Miconazol, aumenta la exposición de Etoricoxib de 1,4 hasta 1,7 veces; sin embargo, teniendo en cuenta el rango de dosificación recomendado para Etoricoxib, es poco probable que esto sea clínicamente significativo.<sup>(30, 31)</sup> No obstante, en sujetos sanos, la administración concomitante de Ketoconazol (400 mg), un inhibidor de la CYP3A, produjo un aumento del 43% en el AUC de Etoricoxib.<sup>(30)</sup>

Los antiácidos no tienen un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de Etoricoxib.<sup>(32)</sup> Con base en los estudios clínicos fase I y los estudios *in vitro*, no hay evidencia que sugiera que Etoricoxib inhiba las isoenzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4 de forma significativa.<sup>(6)</sup> Sin embargo, la coadministración de Fenitoína, un medicamento metabolizado parcialmente por CYP2C19, con Etoricoxib, disminuyó en el AUC de la primera en un 28% cuando se administraron en conejos.<sup>(33)</sup> La administración de Etoricoxib puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Litio, Metotrexato y Digoxina cuando se administran conjuntamente.

Etoricoxib inhibe sulfotransferasas, y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados por estas enzimas como el Minoxidil y algunos esteroides.

Las concentraciones plasmáticas de estrógenos aumentan durante la administración concomitante de anticonceptivos orales. La coadministración de anticonceptivos orales y Etoricoxib 120 mg una vez al día se asoció con un aumento de 50 a 60% en las concentraciones de etinilestradiol, mientras que Etoricoxib 60 mg una vez al día se asoció con un aumento aproximado del 37% en las concentraciones de etinilestradiol. No se observó un cambio clínicamente importante en el AUC<sub>0-24</sub> de Noretindrona. La administración concomitante de anticonceptivos orales y Etoricoxib fue bien tolerada.<sup>(34)</sup>

Los efectos de Etoricoxib sobre los parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos de la Warfarina se han determinado en pacientes a los cuales se les administró de forma aleatorizada y cruzada Etoricoxib (120 mg) o placebo durante dos períodos continuos de 21 días. De esta forma

se determinó que la administración conjunta de Etoricoxib con Warfarina puede aumentar el INR en un 13% (IC 90%; 8 a 19%), sin efecto sobre la farmacocinética de S<sup>-</sup> Warfarina, y con a un aumento modesto en la AUC de 24 h (~ 10%) de R<sup>+</sup> Warfarina.<sup>(35)</sup> Este aumento en el INR es probable que no sea importante clínicamente en la mayoría de los pacientes; sin embargo, se recomienda que se controle estrechamente a los pacientes que reciben anticoagulantes orales y Etoricoxib, especialmente al inicio del tratamiento.<sup>(35)</sup>

Cuando Etoricoxib se administra conjuntamente con diuréticos, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, Ciclosporina o Tacrolimus, la función renal debe ser monitoreada por la posibilidad de una interacción farmacodinámica que la afecte. No hay interacción significativa entre Etoricoxib y Prednisona / Prednisolona.

## Evidencia clínica

### Eficacia terapéutica en el tratamiento sintomático de la osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y artritis gotosa aguda

Las enfermedades del aparato locomotor son una causa importante de discapacidad en todo el mundo.<sup>(36, 37)</sup> La osteoartritis es particularmente común, ya que afecta a más del 10% de los hombres y el 18% de las mujeres mayores de 60 años.<sup>(37)</sup> La artritis reumatoide afecta a más del 1% de la población, la espondilitis anquilosante entre el 0,1 y el 1,4%, y la gota aproximadamente al 1,4% de la población. Todos estos trastornos se asocian con dolor, deterioro de la actividad física y reducción de la calidad de vida de los pacientes, así como una importante carga económica para los sistemas sanitarios y la sociedad.<sup>(36-38)</sup> Para estas enfermedades de tipo crónico, el tratamiento puede exponer a los pacientes a muchos años de terapia continua. Los AINE han sido ampliamente utilizados en el tratamiento de estas enfermedades, y son eficaces en la mejoría de los síntomas.<sup>(39, 40)</sup> Sin embargo, los AINE no selectivos se asocian con efectos adversos gastrointestinales.<sup>(40)</sup> Por lo tanto, la selección de un agente apropiado de la clase AINE requiere una consideración cuidadosa no solo de su efectividad si no de su tolerabilidad.

El manejo óptimo de estos trastornos involucra el uso de enfoques tanto farmacológicos como no farmacológicos.<sup>(36, 37, 41-43)</sup> Las medidas no farmacológicas pueden ser particularmente útiles en pacientes con osteoartritis: modificaciones del estilo de vida (por ejemplo, ejercicio y pérdida de peso), apoyo adjunto (plantillas de zapatos, aparatos ortopédicos, bastones) y medidas para aliviar el dolor físico (terapia termal, ultrasonido, estimulación nerviosa eléctrica transcutánea y acupuntura, entre otras).<sup>(41, 44)</sup> Los AINE tópicos o Capsaicina también pueden ser eficaces.

Adicionalmente, la mayoría de estos pacientes requieren analgesia sistémica; en tal caso, las directrices en el manejo de enfermedades como la osteoartritis recomiendan utilizar Acetaminofén como terapia de primera línea.<sup>(41, 44)</sup> Los AINE orales deben considerarse cuando los pacientes no logran una respuesta adecuada con Acetaminofén, utilizando la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible. Se sugiere tener en cuenta los riesgos gastrointestinales, así como la seguridad cardiovascular, cuando se considera el papel de los AINE, incluidos los inhibidores COX-2 selectivos, en el manejo de estas condiciones. En los pacientes con mayor riesgo de eventos gastrointestinales debe ser considerado un AINE no selectivo conjuntamente con un agente gastroprotector (por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones o Misoprostol) o un inhibidor COX-2 selectivo (valorando la posibilidad de utilizar un inhibidor de la bomba de protones).<sup>(41, 44, 45)</sup> Para los pacientes con mayor riesgo cardiovascular se recomienda utilizar con precaución tanto los AINE selectivos como los no selectivos.

El tratamiento de la artritis reumatoide implica el uso de terapias físicas, agentes modificadores de la enfermedad, agentes biológicos, corticosteroides y los AINE.<sup>(45-48)</sup> En los pacientes con espondilitis anquilosante que tienen dolor y rigidez, y en pacientes con artritis aguda asociada a la gota, los AINE se recomiendan como tratamiento farmacológico de primera línea cuando no existan contraindicaciones y tomando las precauciones descritas previamente.<sup>(42, 43, 49, 50)</sup>

La eficacia de Etoricoxib en el tratamiento sintomático de varias condiciones dolorosas, incluyendo pacientes con trastornos relacionados

con la artritis, se ha demostrado en varios ensayos clínicos bien diseñados.

El tratamiento de seis a doce semanas con Etoricoxib 30 y 60 mg fue significativamente más efectivo que el placebo, y tan efectivo como el tratamiento con Diclofenaco, Ibuprofeno, Naproxeno o Celecoxib, en mejorar los síntomas en pacientes con osteoartritis. Las reducciones en las puntuaciones del *Western Ontario and McMaster Universities' Osteoarthritis Index (WOMAC)*, la función física, y la evaluación global del paciente cumplieron los criterios de equivalencia clínica para Etoricoxib 30 mg una vez al día versus Ibuprofeno 800 mg tres veces al día, para Etoricoxib 60 mg una vez al día versus Diclofenaco 50 mg tres veces al día y frente a Naproxeno 500 mg dos veces al día, y cumplieron con los criterios de no inferioridad para Etoricoxib 30 mg una vez al día frente a Celecoxib 200 mg una vez al día. Adicionalmente la eficacia con Etoricoxib se mantuvo en los estudios de hasta 4,5 años.<sup>(6)</sup> Etoricoxib (30 a 60 mg una vez al día) es equivalente o no inferior al Diclofenaco, Ibuprofeno, Naproxeno y Celecoxib en pacientes con osteoartritis.

Etoricoxib 90 mg una vez al día fue al menos tan eficaz como el Naproxeno en pacientes con artritis reumatoide. El tratamiento de 8 a 12 semanas con 90 mg de Etoricoxib una vez al día fue significativamente más efectivo que el placebo en mejorar los síntomas, y tan eficaz como el Naproxeno 500 mg dos veces al día (mejoría en el número y grado de dolor de las articulaciones inflamadas y las evaluaciones globales tanto del paciente como del investigador fueron similares o mejores entre Etoricoxib y Naproxeno).<sup>(6)</sup>

Etoricoxib muestra mayor eficacia que el Naproxeno en pacientes con espondilitis anquilosante. En un estudio de 6 semanas de duración utilizando 90 mg de Etoricoxib una vez al día se obtuvo una mejoría significativamente mayor en los síntomas de la espondilitis anquilosante frente a los observados con placebo, con base en las evaluaciones del dolor, la actividad y un índice funcional especial para espondilitis anquilosante. Etoricoxib 90 mg también fue significativamente más efectivo que el Naproxeno 1.000 mg para dos de estos tres criterios de valoración después de 6 semanas, y para los tres después de 52 semanas de tratamiento.<sup>(6)</sup>

El tratamiento con Etoricoxib 120 mg una vez al día es tan eficaz como la Indometacina 50 mg tres veces al día en mejorar el dolor y otros síntomas asociados con la artritis gotosa.<sup>(6)</sup> La eficacia de Etoricoxib se mantiene a largo plazo.

Teniendo en cuenta que los efectos adversos gastrointestinales son tan comunes con los AINE, que afecta incluso hasta el 60% de los pacientes<sup>(51)</sup>, es importante mencionar que, en comparación con el Diclofenaco, los pacientes tratados con Etoricoxib tenían menos probabilidad de interrumpir el tratamiento debido a reacciones adversas gastrointestinales.

En conclusión, Etoricoxib proporciona alivio de los síntomas similares a los AINE no selectivos en pacientes con osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y artritis gotosa aguda. El fármaco se asoció con menos eventos adversos no complicados del tracto digestivo superior que los AINE no selectivos, y no fue inferior al Diclofenaco en términos de la tasa de eventos cardiovasculares trombóticos. Etoricoxib puede ser considerado como una opción de tratamiento para los pacientes que requieren tratamiento con un AINE, sobre todo los que están en riesgo de eventos gastrointestinales superiores, después de una consideración de los factores de riesgo significativos para eventos CV (incluyendo hipertensión no controlada). Al igual que con todos los AINE, el potencial de riesgo gastrointestinal y cardiovascular del tratamiento con Etoricoxib debe sopesarse de forma individual frente a los posibles beneficios y debe administrarse la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible.

Esta sección revisa la evidencia donde se evalúa la eficacia clínica de Etoricoxib en el tratamiento sintomático de la osteoartritis, la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante y la artritis gotosa aguda.

## Osteoartritis

Una importante serie de estudios clínicos controlados evaluaron la eficacia de Etoricoxib 30 y 60 mg / día en el tratamiento sintomático de pacientes con osteoartritis de rodilla y / o de cadera. Los estudios utilizaron como comparadores activos

tanto AINE no selectivos (Diclofenaco, Ibuprofeno y Naproxeno) como selectivos (Celecoxib).

Los pacientes incluidos tenían diagnóstico clínico y radiográfico de osteoartritis de rodilla y / o cadera, se encontraban clasificados dentro de la clase funcional I, II o III de la *American Rheumatism Association* (ARA) y cumplían con los criterios de dolor después de la suspensión de los AINE antes del estudio; esto es, una puntuación de la escala análoga visual de dolor (EVA) de  $\geq 40$  mm que se había incrementado en  $\geq 15$  mm, y un aumento de  $\geq 1$  en el puntaje de la Evaluación Global de la Enfermedad por el Investigador de 5 puntos (IGADA - *Investigator Global Assessment of Disease Activity*).

La mayoría de los estudios utilizaron criterios principales y secundarios de valoración como la subescala WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities' Osteoarthritis Index*) de dolor, la subescala WOMAC de función física, la subescala WOMAC de rigidez y la Evaluación Global del Paciente sobre el estado de la Enfermedad (PGADS, por sus siglas en inglés).

Un estudio de búsqueda de dosis de 6 semanas de duración estableció la eficacia de Etoricoxib comparado con placebo en pacientes con osteoartritis de rodilla.<sup>(52)</sup> Con dosis de 30 y 60 mg una vez al día, las diferencias en la subescala WOMAC de dolor fueron importantes y estadísticamente significativas (todos  $p < 0,05$ ). Los ensayos adicionales confirmaron que Etoricoxib 30 y 60 mg una vez al día fue significativamente más eficaz que placebo para mejorar los síntomas de la osteoartritis (Tabla 2).

Etoricoxib fue tan eficaz en el alivio de los síntomas de la osteoartritis como Diclofenaco, Ibuprofeno, Naproxeno y Celecoxib después de 6-12 semanas de tratamiento (Tabla 2). Las reducciones en las puntuaciones medias de dolor, función física y evaluación global cumplen los criterios de equivalencia clínica para las comparaciones de Etoricoxib 60 mg una vez al día frente a Diclofenaco 50 mg tres veces al día, Etoricoxib 30 mg una vez al día en comparación con Ibuprofeno 800 mg tres veces al día, y Etoricoxib 60 mg una vez al día en comparación con 500 mg de Naproxeno dos veces

al día, y cumple con los criterios de no inferioridad para las comparaciones de Etoricoxib 30 mg una vez al día con Celecoxib 200 mg una vez al día.

La eficacia clínica de Etoricoxib en pacientes con osteoartritis se mantuvo en el largo plazo, en estudios de hasta 190 semanas de duración.<sup>(53-55)</sup>

Un meta-análisis bayesiano de ocho ensayos clínicos con tratamientos de 6 a 52 semanas llegó a la conclusión de que Etoricoxib 30 mg o 60 mg / día tiene una probabilidad del 88% y del 99%, respectivamente, de ser más efectivo que el Ibuprofeno para el tratamiento de los síntomas de la osteoartritis. El estudio concluyó además que Etoricoxib 60 mg / día tuvo una eficacia similar al Diclofenaco 50 mg tres veces al día y al Naproxeno 500 mg dos veces al día.<sup>(56)</sup>

Utilizando un análisis de respuesta, con la muestra de un grupo de siete estudios ( $n = 3.554$ ) se determinó que para lograr al menos una mejoría moderada ( $\geq 30\%$ ) en el alivio del dolor después de 2 semanas, el número de pacientes necesarios a tratar (NNT, por sus siglas en inglés) para Etoricoxib 30 y 60 mg / día (3,7 y 3,2) fueron comparables a los de Naproxeno 1000 mg / día (NNT=3,5), Celecoxib 200 mg / día (NNT=3,9) e Ibuprofeno 2.400 mg / día (NNT=5,0). En comparación, el NNT para un alivio importante del dolor ( $\geq 70\%$  de mejoría) después de 12 semanas con Etoricoxib 60 mg / día fue de 6,7 frente a 8,0 para Naproxeno, 10 para Celecoxib y un muy distante 13 para Ibuprofeno. Por lo tanto, el NNT para Etoricoxib, Celecoxib y Naproxeno se mantuvieron estables durante 2-12 semanas, mientras que el Ibuprofeno mostró disminución de la efectividad con el tiempo.<sup>(57)</sup>

## Artritis reumatoide

La eficacia de Etoricoxib en el tratamiento sintomático de la artritis reumatoide se evaluó inicialmente en dos grandes estudios con una población de más de 1.700 pacientes, durante al menos 12 semanas, con extensiones de hasta 174 semanas. En estos estudios los pacientes cumplían los criterios de la ARA (*American Rheumatism Association*) para artritis reumatoide, y cumplían los criterios para considerar una exacerbación



después de suspender el AINE antes del estudio ( $\geq 6$  articulaciones sensibles,  $\geq 3$  articulaciones inflamadas y  $\geq 20\%$  de aumento en el número de articulaciones dolorosas e inflamadas desde el inicio).<sup>(6)</sup> Los pacientes también debían tener una calificación de regular, mala o muy mala en la puntuación IGADA, rigidez matinal por  $\geq 45$  minutos (aumentada en  $\geq 15$  minutos desde la evaluación inicial) o un puntaje de dolor mediante escala visual análoga (EVA) en la evaluación global del paciente de  $> 40$  mm (que se había incrementado en  $\geq 10$  mm desde el inicio). En estos estudios, los pacientes

recibieron tratamiento durante 12 semanas con Etoricoxib 90 mg una vez al día, Naproxeno 500 mg dos veces al día o placebo. Los pacientes pudieron continuar con dosis estables de fármacos modificadores de la enfermedad (a excepción de inhibidores del factor de necrosis tumoral) y dosis bajas de corticoides. Los estudios principales tenían varios desenlaces importantes a evaluar: número de articulaciones sensibles (de un total de 68 articulaciones), número de articulaciones inflamadas (de un total de 66 articulaciones), los puntajes PGADS e IGADA, proporción de pacientes

**Tabla 2.** Eficacia de Etoricoxib (ETOR) en el tratamiento sintomático de la osteoartritis. Resumen de resultados de estudios comparativos con Diclofenaco (DIC), Ibuprofeno (IBU), Naproxeno (NAP) o Celecoxib (CEL) en pacientes con osteoartritis.

Estudio	Duración (semanas)	Dosis	N	Mejoría desde la línea de base (Disminución en la media de mínimos cuadrados)					
				WOMAC - Dolor		WOMAC - Función Física		PGADS	
				Línea de base	Cambio	Línea de base	Cambio	Línea de base	Cambio
Comparación con Diclofenaco									
Zacher y Col	6	ETOR 60	256	62.8	31.1	62.6	28		
		DIC 50 C/8h	260	61.8	30.9	59.8	27.6		
Comparación con Ibuprofeno									
Puopolo y Col	12	ETOR 30	224	66.5	28.1	64.3	23.5	70.1	29
		IBU 800 C/8h	213	64.7	24.1	62.5	20.1	69.9	26
		PL	111	64.7	16.5	64.2	13.6	66.9	17.9
Wiesenhutter y Col	12	ETO 30	214		23.7-27.9		23.7-27.9		23.7-27.9
		IBU 800 C/8h	210		23.0-26.5		23.0-26.5		23.0-26.5
		PL	104		13.6-16.5 d		13.6-16.5		13.6-16.5
Comparación con Naproxeno									
Leung y Col.	12	ETOR 60	224	64.9	25.8	64	20.9	66.9	25.9
		NAP 500 C/12h	221	65.6	25.3	63.7	20.7	67.8	24.2
		PL	56	68.7	15.3	69	12.5	73.6	16.6
Comparación con Celecoxib									
Bingham y col.	12	ETOB 30	228	67.4	27.8	65.5	23.3	72.2	30.9
		CEL 200	236	67.5	24.7	66.6	22	71.2	26.2
		PL	126	66.6	12.4	64.7	10.1	69.1	12.4
	12	ETO 30	243	68.7	27.1	67.7	23.5	73	29.2
		CEL 200	246	67.3	26.7	65.8	22.8	70.1	27.5
		PL	112	66.4	14.6	65.2	11.3	72.3	12.9

PGADS = Patient Global Assessment of Disease Status

Adaptado de : Croom, K. F., & Siddiqui, M.A.A. (2009). Etoricoxib. *Drugs*, 69(11), 1513-1532.

que cumplieron con los criterios ARA para una respuesta clínicamente relevante ( $\geq 20\%$  de mejoría en articulaciones dolorosas e inflamadas y en 3 de las otras 5 variables) y cambios en la puntuación relacionada con discapacidad (*Health Assessment Questionnaire -HAQ*).

Un estudio de ocho semanas estableció la eficacia de Etoricoxib en pacientes con artritis reumatoide. Etoricoxib 90 mg / día condujo mejoras significativas en los puntajes PGADS e IGADA en comparación con placebo ( $p < 0,05$ ).<sup>(58)</sup>

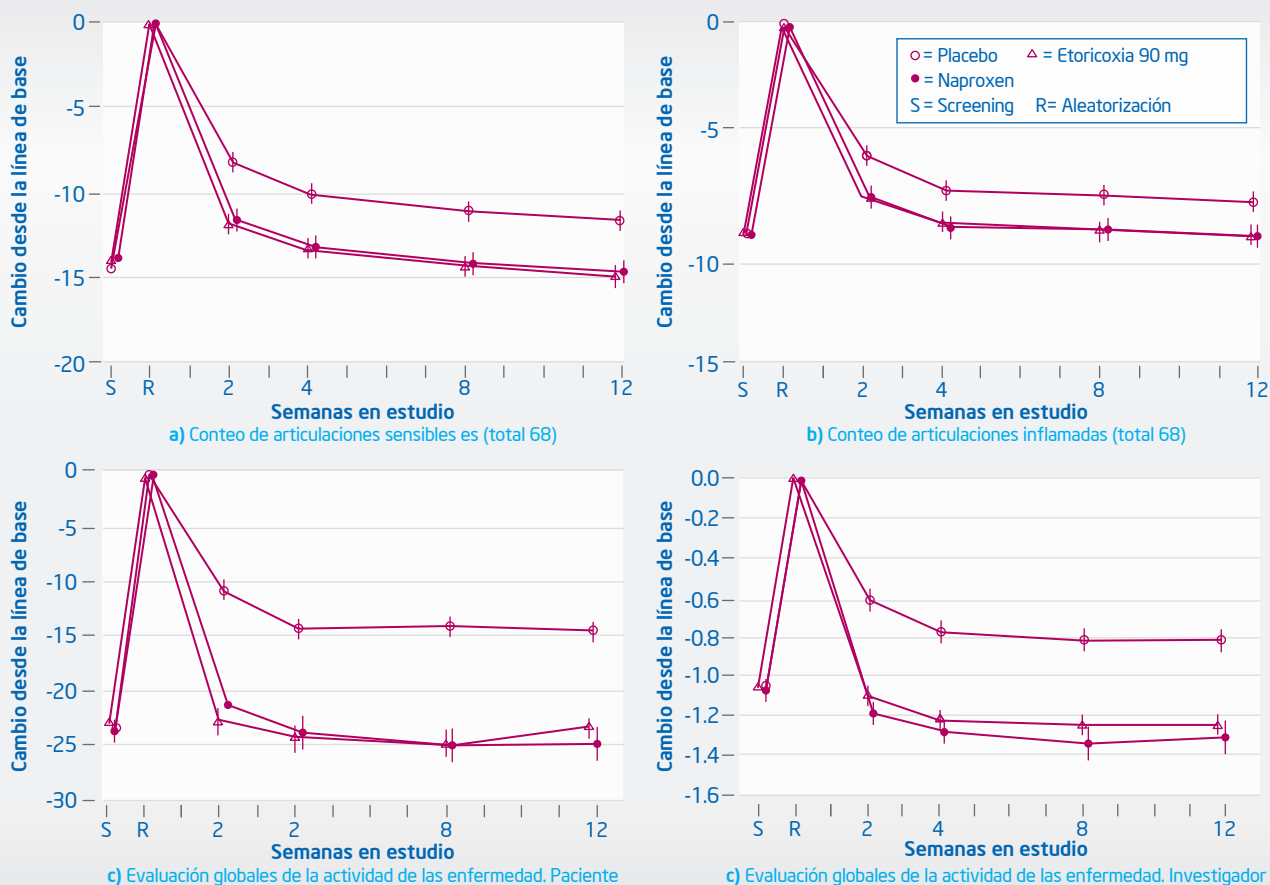
Dos ensayos de 12 semanas de tratamiento confirmaron que Etoricoxib 90 mg una vez al día fue significativamente más eficaz que el placebo

para mejorar los síntomas asociados con la artritis reumatoide y la capacidad funcional ( $p < 0,01$ ).<sup>(59,60)</sup>

Los estudios de calidad de vida (a través del puntaje del *Medical Outcomes Trust Short Form (SF)-36*) demostraron una mejoría significativa con Etoricoxib frente al placebo.<sup>(61)</sup>

Etoricoxib 90 mg una vez al día es al menos tan efectivo como 500 mg de Naproxeno dos veces al día en los síntomas de la artritis reumatoide durante 12 semanas de tratamiento. En el estudio de Collantes y cols.<sup>(59)</sup> la mejoría observada en el recuento de articulaciones sensibles e inflamadas y en los puntajes PGADS e IGADA no difirió significativamente entre Etoricoxib y el Naproxeno (Figura 2).

Figura 2. Cambios desde la línea base en variables principales: a) recuento de articulaciones sensibles b) recuento de articulaciones inflamadas; evaluaciones globales de la actividad de la enfermedad entregadas por el paciente (c) y el Investigador (d).<sup>(59)</sup>



En un segundo estudio se observaron diferencias significativas con Etoricoxib frente a Naproxeno.<sup>(60)</sup> (Tabla 3) En una primera fase de tratamiento de 12 semanas (n=819) se encontró que Etoricoxib (90 mg una vez al día) fue más eficaz que Naproxeno (500 mg dos veces al día) o placebo en el tratamiento de la artritis reumatoide; ese estudio se extendió de 12 a 121 semanas con 283 de los pacientes. Aquellos tratados con Etoricoxib (90 mg) o Naproxeno durante todo el estudio experimentaron una eficacia sostenida en todos los resultados, al igual que los pacientes que recibieron Etoricoxib (120 mg). Los pacientes que pasaron de placebo a Etoricoxib (90 mg) experimentaron una mejoría rápida y sostenida en todas las medidas.

Los porcentajes de pacientes tratados con Etoricoxib que cumplen los criterios de respuesta son superiores a los logrados con Naproxeno o Placebo.<sup>(59, 60)</sup> Adicionalmente, se presenta diferencia significativa en la capacidad funcional y calidad de vida (p <0,05).<sup>(61)</sup>

Un metaanálisis bayesiano sugirió que había una probabilidad de 56-86% de que Etoricoxib 90 mg / día proporcione una mayor eficacia que el Naproxeno 500 mg dos veces al día en el tratamiento de los síntomas de la artritis reumatoide.<sup>(62)</sup>

### Espondilitis anquilosante

Van der Heijde y cols.<sup>(63)</sup> evaluaron la efectividad de Etoricoxib en el tratamiento sintomático de los pacientes con espondilitis anquilosante en un ensayo controlado, doble ciego, de grupos paralelos en dos fases (56 semanas); una fase controlada con placebo y comparador activo de 6 semanas, seguido de una fase controlada comparador activo de 46 semanas (Etoricoxib 90 y 120 mg / día vs. Naproxeno 500 mg dos veces al día). De los 387 pacientes asignados al azar, 301 (77,8%) completaron la fase I y 284 (75,9%) completaron la fase II. Los pacientes aleatorizados cumplían con los criterios modificados de Nueva York, tenían un historial de uso de AINE, y el cuadro clínico empeoró

**Tabla 3.** Eficacia de Etoricoxib (ETO) en el tratamiento sintomático de la artritis reumatoide. Resumen de datos de dos estudios de 12 semanas que compararon ETO 90 mg una vez al día con Naproxeno (NAP) 500 mg dos veces al día y placebo (PL) en pacientes con artritis reumatoide.

Estudio	Dosis	Diferencia entre grupos en la media de mínimos cuadrados del tiempo promedio ponderado desde la línea de base <sup>a</sup>			
		Articulaciones sensibles	Articulaciones inflamadas	PGADA	IGADA
Collantes y Col.	ETO vs PL	-3.42***	-1.43*	-9.93***	-0.43***
	NAP vs PL	-3.16***	-1.39*	-10***	-0.51***
	ETO vs NAP	-0.26	-0.03	0.09	0.08
Matsumoto y Col.	ETO vs PL	-6.3**	-3.3**	-17.0**	-0.63**
	NAP vs PL	-2.9**	-1.8**	-11.5**	-0.35**
	ETO vs NAP	-3.4--	-1.5+	-5.5++	-0.28++

PGADS = Patient Global Assessment of Disease Status

<sup>a</sup> - Valores negativos indican mejores puntajes (Mejoría)

PGADA = Patient Global Assessment of Disease Activity

IGADA = Investigador Global Assessment of Disease Activity scale; \* p < 0.05, \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001 vs PL; + p < 0.05, ++ p < 0.01 vs NAP

Adaptado de : Croom, K.F., & Siddiqui, M. A. A. (2009). Etoricoxib. *Drugs*, 69(11), 1513-1532



luego de suspender el AINE justo antes del estudio (puntuación > 40 mm en la evaluación del dolor en la columna mediante EVA y un aumento de > 30%, y de al menos 12 mm, en comparación con la visita de selección). Los principales criterios de valoración fueron el dolor en la columna, el puntaje PGADS, y el índice funcional Bath (BASFI; *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*); todos estos parámetros se evaluaron con una EVA de 100 mm.

El tratamiento con Etoricoxib 90 mg / día durante seis semanas mejoró los síntomas de la espondilitis anquilosante de manera significativa en comparación con el placebo; además, los pacientes tratados con Etoricoxib 90 - 120 mg / día tuvieron una mejoría significativamente mayor después de 6 semanas frente a Naproxeno 1.000 mg / día para los criterios primarios de valoración (dolor de columna vertebral y actividad de la enfermedad; todos  $p < 0,05$ ). No hubo diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos graves y abandonos debido a acontecimientos adversos. Se observó menor tasa de abandono de tratamiento con Etoricoxib, debido a falta de eficacia durante las primeras 6 semanas, en comparación con placebo ( $p < 0,001$ ) y frente a Naproxeno 1.000 mg / día (7,8% vs 20,2%;  $p = 0,014$ ). Los autores concluyen que Etoricoxib 90 y 120 mg al día demostró una eficacia superior en comparación con placebo luego de 6 semanas, y en comparación con Naproxeno luego de 1 año. Estos resultados demuestran que Etoricoxib es generalmente seguro, bien tolerado y eficaz para el tratamiento de la espondilitis anquilosante.<sup>(63)</sup>

## Artritis gotosa aguda

Schumacher y cols.<sup>(64)</sup> realizaron un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con comparador activo para evaluar la seguridad y eficacia de Etoricoxib en comparación con Indometacina en el tratamiento de la artritis gotosa aguda, en 43 centros ambulatorios en 11 países. En este estudio se reclutaron 150 pacientes (75 por grupo de tratamiento) con cuadro clínico de gota aguda de menos de 48 horas de evolución. Los pacientes recibieron Etoricoxib 120 mg por vía oral una vez al día o Indometacina 50 mg tres veces al día, durante 8 días. El desenlace primario

fue la evaluación de dolor en la articulación dada por el paciente durante los días 2 al 5. En este estudio Etoricoxib mostró una eficacia comparable a Indometacina; la evaluación de dolor mostró un cambio en la media de mínimos cuadrados desde el inicio de -1,72 (IC 95%; -1,90 a -1,55) para Etoricoxib y -1,83 (IC 95%; -2,01 a -1,65) para Indometacina (al inicio el puntaje fue de 2,88 y 2,99 respectivamente). Los demás puntos de valoración (inflamación y analgesia) también fueron semejantes. El alivio del dolor fue evidente en la primera medición, dentro de las 4 horas después de la primera dosis de tratamiento. El 32% de los pacientes que recibieron Etoricoxib y el 23% de los pacientes que recibieron Indometacina informaron no tener dolor o tuvieron dolor leve. Las experiencias adversas relacionadas con el tratamiento se produjeron menos con Etoricoxib (22,7%) que con Indometacina (46,7%) ( $p = 0,003$ ). Los autores concluyen que Etoricoxib 120 mg al día proporciona un tratamiento rápido y eficaz para la artritis gotosa aguda comparable a Indometacina 50 mg tres veces al día; adicionalmente, Etoricoxib fue seguro y bien tolerado.

Rubin y cols.<sup>(65)</sup> realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, con comparador activo para evaluar la eficacia y seguridad de Etoricoxib y la Indometacina en el tratamiento de pacientes con gota aguda en 42 centros. Se reclutaron 189 pacientes que estaban experimentando un ataque agudo ( $\leq 48$  horas) de gota, los cuales fueron tratados durante 8 días con Etoricoxib (120 mg / día;  $n = 103$ ) o Indometacina (50 mg 3 veces al día;  $n = 86$ ). El criterio principal de valoración de eficacia fue la evaluación del dolor dada por el paciente (escala 0-4 puntos) durante los días 2-5. En este estudio, Etoricoxib demostró una eficacia clínica comparable a la de la Indometacina. Los desenlaces secundarios, incluyendo el inicio de la acción, la reducción de los signos de inflamación, y las evaluaciones globales de la respuesta al tratamiento del paciente y del investigador, confirmaron la eficacia comparable de los dos tratamientos. Los pacientes tratados con Etoricoxib presentaron una incidencia inferior de eventos adversos (43,7%) frente a los pacientes tratados con Indometacina (57%), y una incidencia significativamente menor de acontecimientos adversos relacionados con los medicamentos

(16,5% vs. 37,2%;  $p < 0,05$ ). De esta forma los autores concluyen que Etoricoxib 120 mg una vez al día es un tratamiento efectivo para la gota aguda. Etoricoxib fue comparable en eficacia a la Indometacina a una dosis de 50 mg 3 veces al día, y fue generalmente seguro y bien tolerado.

Navarra y cols.<sup>(66)</sup> realizaron un análisis combinado de estos dos estudios descritos, donde demostraron una respuesta significativamente mayor en las personas con enfermedad monoarticular, con dolor basal severo / extremo, y el no uso de Colchicina y/o Alopurinol. Estos resultados deben ser interpretados en el contexto de un análisis de subgrupos combinado con un tamaño limitado de la muestra, y que las asociaciones identificadas en este tipo de análisis no definen la relación de causalidad. A pesar de las limitaciones, los resultados ofrecen una visión de los tipos de pacientes más propensos a responder mejor a la medicación antiinflamatoria.

En la siguiente sección se revisará la evidencia disponible de Etoricoxib en el manejo del dolor agudo en distintos escenarios.

### **Alivio del dolor agudo; dolor agudo postoperatorio moderado a severo asociado a cirugía dental**

Varios estudios clínicos han evaluado el efecto analgésico de Etoricoxib en el dolor agudo utilizando diversos modelos de dolor dental con más de 1.000 pacientes.<sup>(67-70)</sup> En estos estudios los pacientes informaban la intensidad del dolor y el alivio del mismo (hasta 16 veces) y las puntuaciones globales durante un período de 24 horas. Una de las variables descritas fue el efecto analgésico general, el alivio total del dolor durante 6 a 8 horas (TOPAR 6 u 8, por sus siglas en inglés). Otros criterios de valoración fueron la evaluación global del paciente, el tiempo de inicio y la duración del efecto analgésico. La tolerabilidad fue evaluada mediante la impresión global y los eventos adversos relacionados con los opioides (especialmente náuseas y vómitos). En conjunto, los estudios han comparado la efectividad de Etoricoxib frente a Ibuprofeno (400 mg), Oxycodona / Acetaminofén (10 mg / 650 mg), Codeína / Acetaminofén (60 mg / 600 mg), Naproxeno (550 mg) o placebo.

Todos los tratamientos activos tuvieron mayores efectos analgésicos en comparación con placebo ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, Etoricoxib demostró mayor eficacia analgésica global frente a Oxycodona / Acetaminofén ( $p < 0,001$ ) y Codeína / Acetaminofén ( $p < 0,001$ ).<sup>(68-70)</sup> Etoricoxib (24 h) tuvo un efecto analgésico significativamente más duradero que la Oxycodona / Acetaminofén (5,3 h), la Codeína / Acetaminofén (2,7 h), y placebo (1,7 h) ( $p < 0,001$ ). Las dosis únicas orales de Etoricoxib 120 y 180 mg fueron superiores a Etoricoxib 60 mg ( $p \leq 0,001$ ) y el Ibuprofeno de 400 mg ( $p < 0,05$ ). Se observó una relación lineal entre las concentraciones plasmáticas de Etoricoxib y las puntuaciones de alivio del dolor hasta el máximo de los niveles plasmáticos.<sup>(67)</sup> Los pacientes tratados con Etoricoxib experimentaron menos eventos adversos clínicos (específicamente menos episodios de náuseas) que los pacientes con Oxycodona / Acetaminofén y Codeína / Acetaminofén ( $p < 0,05$ ).

### **Tratamiento del dolor agudo postoperatorio, moderado a severo, y tratamiento de la dismenorrea primaria**

Resultados comparables a los modelos de dolor agudo fueron encontrados en otros dos ensayos que evaluaron la eficacia analgésica de Etoricoxib y Naproxeno en pacientes después de la cirugía de reemplazo de rodilla o cadera y en mujeres con dismenorrea primaria.<sup>(71, 72)</sup> En el primer estudio, 228 pacientes con dolor moderado o grave fueron asignados al azar dentro de las siguientes 72 horas después de la cirugía, para recibir Etoricoxib 120 mg, Naproxeno sódico 1.100 mg de liberación controlada o placebo en el día 1, seguido de Etoricoxib y placebo los días 2 a 7. Los pacientes informaron las puntuaciones de dolor, el uso de medicación de rescate y la respuesta general al fármaco. En el día 1, Etoricoxib proporciona un efecto analgésico superior a placebo y similar al Naproxeno de liberación controlada, como lo demuestra la puntuación total de alivio del dolor durante 8 horas ( $p < 0,001$  frente a placebo). Del mismo modo, un mayor porcentaje de pacientes tratados con Etoricoxib y Naproxeno informaron respuestas al tratamiento como "bueno" y "excelente" frente a placebo; 53% y 60% vs. 26%. En los días 2 a 7, Etoricoxib demostró una reducción significativa del uso de medicación de rescate ( $p < 0,001$  vs.

placebo). La relevancia clínica de la disminución fue confirmada por la evaluación global del paciente ( $p < 0,05$  frente a placebo). Los pacientes tratados con Etoricoxib también experimentaron menos dolor clasificado como “el peor dolor” y “dolor promedio” que aquellos que recibieron placebo. Etoricoxib fue generalmente bien tolerado en este estudio; la incidencia de reacciones adversas fue infrecuente y similar en todos los grupos de tratamiento. En resumen, en un escenario clínico posterior a la cirugía (prótesis de rodilla y cadera), Etoricoxib 120 mg proporcionó una analgesia superior al placebo y similar al Naproxeno sódico de liberación controlada (1.100 mg). Los pacientes tratados con Etoricoxib sufrieron menos dolor y tomaron menos medicación de rescate en comparación con los pacientes tratados con placebo.<sup>(71)</sup>

En el segundo estudio, se buscaba determinar la eficacia de Etoricoxib en el tratamiento de la dismenorrea primaria. Setenta y tres mujeres fueron asignadas al azar para recibir dosis orales únicas de Etoricoxib 120 mg, placebo o Naproxeno sódico de 550 mg al inicio del dolor moderado a severo asociado con la menstruación. Durante 3 ciclos menstruales consecutivos fueron evaluados la intensidad y el alivio del dolor durante 24 horas después de la dosificación; las calificaciones globales del tratamiento se realizaron a las 8 y 24 horas después de la dosificación. La tolerabilidad fue evaluada por notificaciones espontáneas de reacciones adversas. Etoricoxib 120 mg mostró una eficacia analgésica superior al placebo para la variable principal, el alivio total del dolor durante 8 horas (TOPAR-8;  $p < 0,001$ ), y para todos los criterios de valoración secundarios ( $p < 0,050$ ). El efecto analgésico de Etoricoxib 120 mg durante las primeras 8 horas fue similar al de Naproxeno sódico 550 mg. Todos los tratamientos fueron bien tolerados. Por lo tanto, en este estudio Etoricoxib 120 mg produce una analgesia rápida y sostenida superior al placebo y similar a la del Naproxeno sódico en dosis de 550 mg.<sup>(72)</sup>

## Alivio del dolor lumbar

Otros estudios con más de 1.000 pacientes en conjunto evaluaron la eficacia de Etoricoxib en

el dolor lumbar.<sup>(73-75)</sup> En el estudio de Birbara y cols. <sup>(73)</sup> se evaluó la efectividad de Etoricoxib en 319 pacientes con dolor crónico de espalda (lumbalgia). Los pacientes fueron asignados al azar a una dosis de 60 mg ( $n = 103$ ) o 90 mg ( $n = 107$ ) de Etoricoxib, o placebo ( $n = 109$ ), al día durante 12 semanas. El objetivo primario fue el cambio promedio ponderado en el tiempo de la escala LBPI (*Low Back Pain Intensity*), una escala análoga visual de dolor modificada de 0 a 100 mm. Las mediciones se realizaron desde la línea de base y durante 4 semanas. También se incluyeron variables de la intensidad del dolor a largo plazo (3 meses), los puntajes de discapacidad del cuestionario RMDQ (*Roland-Morris Disability Questionnaire*), las evaluaciones globales del paciente y del investigador, la encuesta de salud del paciente (MOS SF-12), el uso de medicación de rescate y la interrupción del tratamiento debido a la falta de eficacia. Etoricoxib 60 mg y 90 mg proporciona una mejora significativa en la intensidad del dolor respecto al valor basal versus placebo (4 semanas: 12,9 mm y 10,3 mm, respectivamente,  $p < 0,001$ ; 12 semanas: 10,5 mm y 7,5 mm,  $p < 0,01$ ). Etoricoxib generó una mejoría significativa en los otros parámetros. Los autores concluyen que Etoricoxib una vez al día proporciona un alivio significativo de los síntomas y la discapacidad asociada con dolor lumbar crónico a partir de la primera semana después de iniciar el tratamiento, con una intensidad máxima a las 4 semanas, mantenida durante los 3 meses del estudio.

En una evaluación adicional de la eficacia y la durabilidad del efecto de Etoricoxib para el dolor lumbar crónico, Pallay y cols. <sup>(74)</sup> aleatorizaron 325 pacientes con dolor lumbar crónico que requerían tratamiento con un AINE o Acetaminofén en 46 centros. Los pacientes recibieron Etoricoxib 60 mg ( $n = 109$ ), 90 mg ( $n = 106$ ) o placebo ( $n = 110$ ), durante 3 meses. Los criterios de valoración fueron el cambio promedio ponderado en el tiempo de la escala LBPI, el Cuestionario RMDQ, las impresiones globales de paciente e investigador, y las mediciones de calidad de vida. Ambos grupos de tratamiento con Etoricoxib (60 y 90 mg) experimentaron reducciones significativas en la intensidad del dolor a las 4 semanas y

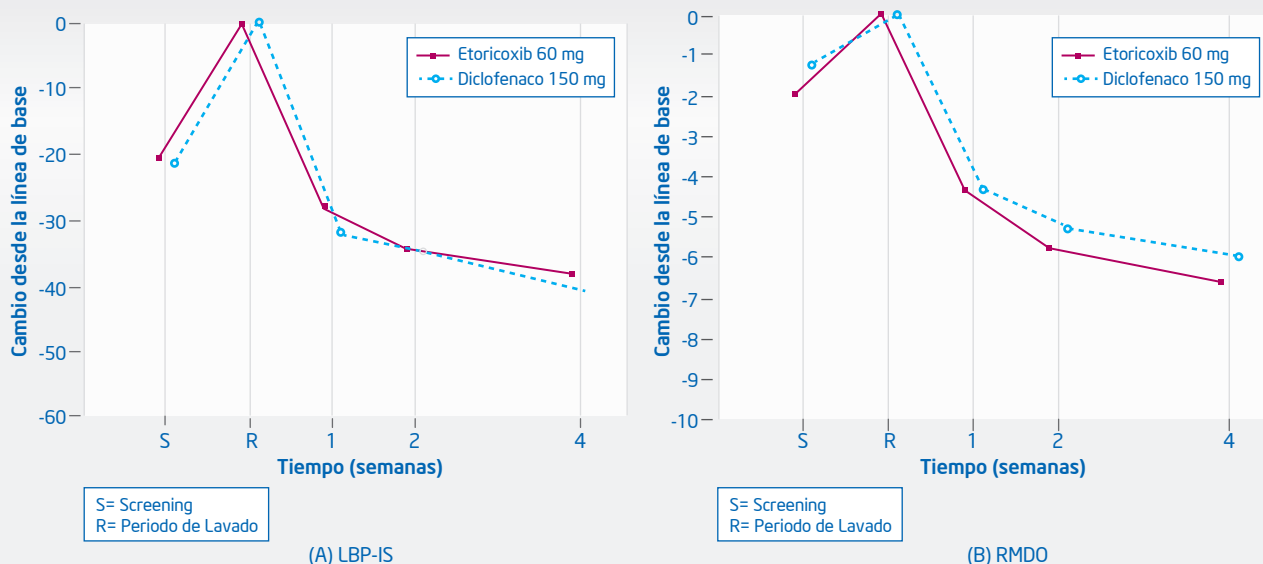
se mantuvieron en el tiempo de seguimiento (-15,15 y -13,03, respectivamente,  $p < 0,001$ ). Las puntuaciones RMDQ durante 12 semanas mostraron una mejora significativa (-2,82 y -2,38,  $p < 0,001$ ). No hubo diferencias significativas entre los tratamientos en la incidencia de acontecimientos adversos o interrupciones por esta causa. Por lo tanto, Etoricoxib proporciona un alivio significativo de los síntomas y la discapacidad asociados con dolor lumbar crónico detectado a partir de la primera semana y mantenido durante el seguimiento. Las reducciones en la severidad de dolor correspondieron a mejoras en el funcionamiento físico y la calidad de vida. Todos los tratamientos fueron bien tolerados.

En otro estudio comparativo con Diclofenaco 150 mg / día, Zerbini y cols.<sup>(75)</sup> evaluaron la eficacia y seguridad de Etoricoxib 60 mg / día en 446 pacientes. Se incluyeron adultos con lumbalgia crónica (Clase 1 o 2 del *Quebec Task Force* de trastornos de la columna) y con empeoramiento

del dolor tras la interrupción de la medicación analgésica. El criterio de valoración principal del estudio fue el cambio en la percepción del dolor mediante la escala LBPI durante 4 semanas. También se analizaron los cambios del cuestionario RMDQ, la evaluación global del paciente, la seguridad general y la tolerabilidad. El cambio medio de los mínimos cuadrados ponderado por tiempo desde la línea de base de la escala LBPI fue de -32,94 mm (IC 95%; -36,25 a -29,63) para Etoricoxib, lo que indica una eficacia sustancial en el alivio del dolor (Figura 3).

En general, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la proporción de pacientes con eventos adversos (Etoricoxib 35%, Diclofenaco 39%), o la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos (Etoricoxib 7%, Diclofenaco 5%). Por lo anterior, los resultados de este estudio confirman que, para los pacientes con lumbalgia crónica, Etoricoxib 60 mg una vez al

Figura 3. Cambios en las puntuaciones de la escala LBPI y del cuestionario RMDQ.



Escala LBPI (Low Back Pain Intensity); escala análoga visual de dolor modificada de 0 a 100 mm. Puntajes de discapacidad del cuestionario RMDQ (Roland-Morris Disability Questionnaire). Los datos son ponderados en el tiempo desde la línea de base. Adaptado de Zerbini C y cols. Efficacy of Etoricoxib 60 mg/day and diclofenac 150 mg/day in reduction of pain and disability in patients with chronic low back pain: results of a 4-week, multinational, randomized, double-blind study. *Current medical research and opinion*. 2005;21(12):2037-49.(75)

día durante 4 semanas es eficaz para el alivio del dolor y mejoría de la función física y es comparable a altas dosis de Diclofenaco.

## Evaluación farmacoeconómica

En relación con los análisis farmacoeconómicos, se han realizado distintas publicaciones con Etoricoxib, especialmente en países de ingresos altos. En el Reino Unido se han realizado diversos modelos analíticos de decisión para evaluar las consecuencias económicas del uso de Etoricoxib, comparado con los AINE no selectivos (solos o en combinación con inhibidores de la bomba de protones - IBP, Misoprostol o antagonistas H2), en el tratamiento de pacientes con osteoartritis, artritis reumatoide o espondilitis anquilosante.<sup>(76, 77)</sup>

Al tomar en cuenta los costos del tratamiento derivado de eventos adversos gastrointestinales y de ausentismo laboral, se encontró que Etoricoxib ahorra costos, comparado con los AINE no selectivos más un IBP o Misoprostol, y por lo

tanto se considera costoefectivo. Tanto el estudio realizado en Suecia, cuyo análisis tomaba en consideración eventos adversos gastrointestinales y cardiovasculares, como el realizado en Finlandia, encontraron que Etoricoxib fue costoefectivo en pacientes con osteoartritis o artritis reumatoide. Otros estudios que compararon Etoricoxib con Indometacina en pacientes con artritis gotosa aguda, y otras condiciones, también encontraron que Etoricoxib es costoefectivo.<sup>(76-79)</sup>

Si bien estos estudios son realizados con base en datos locales de precios, acceso, esperanza de vida, producto interno bruto, entre otros, son excelentes referentes de las variables económicas que pueden determinar su uso.

## Posología

En Colombia, Etoricoxib está aprobado para el tratamiento de pacientes con diversas patologías. La posología recomendada para cada una de ellas se resume en la Tabla 4.

Tabla 4. Posología de Etoricoxib.

Patología o condición	Dosis recomendada
Alivio del dolor agudo.	90 o 120 mg una vez al día durante el período sintomático agudo hasta un máximo de 8 días.
Tratamiento de los signos y síntomas de la osteoartritis.	30-60 mg una vez al día.
Tratamiento de los signos y síntomas de la artritis reumatoide.	90 mg una vez al día.
Tratamiento de la artritis gotosa aguda.	120 mg una vez al día durante un máximo de 8 días.
Tratamiento de la espondilitis anquilosante.	90 mg una vez al día.
Alivio del dolor lumbar.	60 a 90 mg una vez al día.
Tratamiento de la dismenorrea primaria.	120 mg una vez al día.
Tratamiento del dolor agudo postoperatorio, moderado a severo, asociado a cirugía dental y a cirugía abdominal ginecológica.	90 mg una vez al día. La dosis inicial debe ser administrada poco antes de la cirugía. La dosis puede ser incrementada hasta un máximo de 120 mg una vez al día.

Debido a que los riesgos cardiovasculares de Etoricoxib pueden aumentar con la dosis y la duración del tratamiento, debe utilizarse la menor dosis diaria efectiva durante el menor tiempo posible y reevaluar periódicamente la necesidad de alivio sintomático y la respuesta al tratamiento del paciente. Las dosis mayores a las recomendadas para cada indicación no han sido estudiadas o no han demostrado tener mayor eficacia; por lo tanto, no deben excederse. Se administra por vía oral. Referencia: Drugs 2009; 69 (11): 1513-1532.



## Poblaciones especiales

**Pediatría.** Etoricoxib está contraindicado en niños y adolescentes menores de 16 años de edad.

**Geriatría.** No es necesario realizar ajuste de dosis en esta población. Al igual que con otros fármacos, tener precaución al ser administrado en adultos mayores.

**Trastornos hepáticos.** Independientemente de la indicación, los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh 5-6) no deben recibir dosis mayores de 60 mg de Etoricoxib una vez al día. En los pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación Child-Pugh 7-9), se debe tener precaución y no se le deben administrar dosis mayores de 30 mg una vez al día o 60 mg día de por medio. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación Child-Pugh  $\geq 10$ ); por lo tanto, el uso en estos pacientes está contraindicado.

**Insuficiencia renal.** No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina  $> 30$  mL/min, y está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina  $< 30$  mL/min. La hemodiálisis no contribuye significativamente a la eliminación.

## Aspectos de seguridad

En general, Etoricoxib es bien tolerado; los eventos adversos relacionados con mayor frecuencia son generalmente de tipo gastrointestinal (por ejemplo, dispepsia, dolor abdominal superior, diarrea o náuseas).<sup>(6)</sup> El riesgo de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos gastrointestinales es significativamente menor con Etoricoxib 90 mg al día frente a Diclofenaco 150 mg al día.<sup>(6)</sup> En varios análisis agrupados con un número importante de pacientes, Etoricoxib se asoció con una menor incidencia de eventos gastrointestinales (como sangrado, perforación, obstrucción o úlceras) que los AINE no selectivos.<sup>(6)</sup> Además, Etoricoxib 60 a 90 mg no fue inferior al Diclofenaco 150 mg al día cuando se valoró la tasa global de eventos cardiovasculares arteriales y venosos trombóticos.<sup>(6)</sup>

## Evidencia clínica sobre la tolerabilidad de Etoricoxib

Existen múltiples estudios donde se han evaluado aspectos de seguridad. Uno de ellos se encuentra integrado al programa MEDAL (*Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term*) con aproximadamente 34.000 pacientes.<sup>(80, 81)</sup> Este programa incluyó la muestra de los estudios EDGE (*Etoricoxib versus Diclofenac sodium Gastrointestinal tolerability and Effectiveness*) con 7.111 pacientes con osteoartritis <sup>(82)</sup> y EDGE-II con 4.086 pacientes con artritis reumatoide <sup>(83)</sup>, y los pacientes del programa clínico MEDAL con 23.504 pacientes con osteoartritis o artritis reumatoide.<sup>(84)</sup>

En estos estudios los pacientes recibieron Etoricoxib 60 o 90 mg / día o Diclofenaco 150 mg / día y se permitió la administración concomitante de inhibidores de la bomba de protones y bajas dosis de Ácido Acetil Salicílico. Etoricoxib fue generalmente bien tolerado en los ensayos clínicos en pacientes con osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y artritis gotosa aguda.<sup>(6)</sup> En los ensayos clínicos, la incidencia global de acontecimientos adversos fue similar para Etoricoxib y los comparadores activos (Diclofenaco, Ibuprofeno, Naproxeno y Celecoxib).

Los eventos adversos más frecuentemente relacionados con el fármaco fueron de tipo gastrointestinal (dispepsia, dolor abdominal superior, diarrea y náuseas) o cardiovascular (hipertensión y edema periférico).

### Tolerabilidad gastrointestinal

En los pacientes con osteoartritis (estudio EDGE) y artritis reumatoide (estudio EDGE-II), el riesgo de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos gastrointestinales fue significativamente menor con Etoricoxib 90 mg / día que con Diclofenaco 150 mg / día. En el estudio EDGE, la duración media del tratamiento fue de 9,3 meses con Etoricoxib y 8,9 con Diclofenaco, y las tasas de interrupción acumulativas para eventos gastrointestinales fueron 9,4 frente a 19,2 eventos por 100 pacientes-año (HR = 0,50; IC 95%; 0,43

**Tabla 5.** Resumen de datos de tolerabilidad gastrointestinal. Estudios EDGE y EDGE-II.

Estudio	Intervención	Duración de tratamiento (meses)	Tasa*	HR (IC95%)	p
EDGE	ETO 90	9,3	9,4	0,50 (0,43 a 0,58)	< 0,001
	DIC 150	8,9	19,2		
EDGE-II	ETO 90	19,3	5,2	0,62 (0,47 a 0,81)	< 0,001
	DIC 150	19,1	8,5		

ETO: Etoricoxib. DIC: Diclofenaco

\* Tasa de interrupción acumulativa por eventos adversos gastrointestinales - eventos / 100 pacientes-año.

HR: Hazard Ratio

a 0,58;  $p < 0,001$ ). En EDGE-II, la duración media del tratamiento con Etoricoxib y Diclofenaco fue de 19,3 y 19,1 meses, y las tasas de interrupción acumulativas, de 5,2 frente a 8,5 eventos por 100 pacientes-año (HR = 0,62; IC 95%; 0,47 a 0,81;  $p < 0,001$ ) (Tabla 5).

En un análisis conjunto de diez ensayos clínicos multicéntricos (5.441 pacientes con diagnóstico de osteoartritis, artritis reumatoide o espondilitis anquilosante), los eventos gastrointestinales superiores (perforación, úlcera gastroduodenal y hemorragia digestiva alta) durante más de 44 meses fueron significativamente menos frecuentes con Etoricoxib 60 a 120 mg / día que con los comparadores activos, en este caso, los AINE no selectivos: Diclofenaco, Ibuprofeno y Naproxeno. La incidencia acumulada de eventos adversos fue de 1,24% para Etoricoxib frente a 2,48% para los AINE no selectivos analizados ( $p < 0,001$ ). La tasa de eventos acumulada por 100 pacientes-año fue de 1,0 vs. 2,47 (RR=0,48; IC 95%; 0,32 a 0,73).<sup>(85)</sup> A pesar de los numerosos estudios que demuestran la toxicidad gastrointestinal grave asociada con los AINE no selectivos, muchos pacientes con alto riesgo gastrointestinal siguen recibiendo estos medicamentos, a menudo sin agentes gastroprotectores. Etoricoxib fue desarrollado para proporcionar una eficacia similar con menos toxicidad gastrointestinal que los AINE no selectivos, y sus ventajas se han demostrado en este tipo de análisis.

En un análisis combinado de los tres ensayos clínicos MEDAL se evaluaron los efectos gastrointestinales de Etoricoxib en una población que incluía a pacientes que recibían tratamiento protector gastrointestinal.<sup>(86)</sup> Se incluyeron las intervenciones de 34.701 pacientes con artrosis o artritis reumatoide en las que se analizaron eventos del tracto gastrointestinal superior (sangrado, perforación, obstrucción o úlcera). Estos eventos fueron menos frecuentes con Etoricoxib 60 a 90 mg / día frente a Diclofenaco 150 mg / día (HR=0,69; IC del 95%; 0,57 a 0,83;  $p = 0,0001$ ). Aproximadamente, 13.862 (40%) pacientes utilizaron inhibidores de la bomba de protones concomitantemente por lo menos en el 75% del período de estudio, y 11.418 (33%) pacientes utilizaron una dosis baja de Ácido Acetil Salicílico; los efectos del tratamiento no difirieron significativamente en estos pacientes. Por lo tanto, la reducción de los eventos adversos con Etoricoxib se mantiene en los pacientes tratados con un IBP y también se observa con el uso regular de dosis bajas de Ácido Acetil Salicílico.<sup>(86)</sup>

Watson y cols.<sup>(87)</sup> realizaron un análisis conjunto de nueve ensayos clínicos ( $n = 4.138$ ) para comparar las tasas de uso de fármacos gastroprotectores y de abandonos por dispepsia en pacientes con osteoartritis, artritis reumatoide, dolor crónico de espalda o espondilitis anquilosante tratados con Etoricoxib en comparación con los AINE no selectivos (Diclofenaco 150 mg o Naproxeno 1.000 mg al día). Una de las ventajas con Etoricoxib se



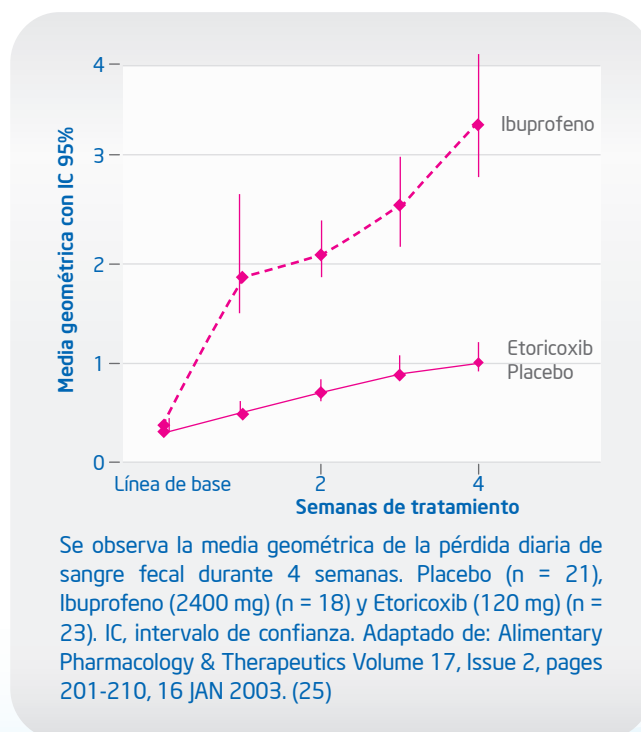
observó especialmente en los primeros 6 meses, cuando se evidencia un mayor uso de fármacos gastroprotectores. Las tasa general / 100 pacientes-año para el uso de fármacos gastroprotectores fue de 9,1 para Etoricoxib y 13 para los AINE no selectivos (RR = 0,75; IC 95%; 0,64 a 0,89; p < 0,001). Además, se encontró un menor número de pacientes tratados con Etoricoxib que suspendieron el tratamiento a causa de dispepsia; la tasa por cada 100 pacientes al año de interrupción del tratamiento debido a síntomas dispépticos con Etoricoxib y un AINE fue de 1,5 y 2,7, respectivamente (RR = 0,60; IC 95%; 0,41 a 0,87; p = 0,007). En conclusión, en este análisis combinado de ensayos clínicos, el uso de agentes gastroprotectores fue significativamente menor con Etoricoxib que con los comparadores no selectivos, en especial durante los primeros 6 meses de tratamiento, y hubo menos interrupciones por síntomas dispépticos con Etoricoxib que con los AINE no selectivos durante todo el período de seguimiento.

Estos resultados han sido corroborados por medios endoscópicos. Hunt y cols.<sup>(88)</sup> valoraron con esta técnica diagnóstica la incidencia de acontecimientos de importancia clínica del tracto digestivo superior (perforaciones, úlceras y hemorragias), al comparar pacientes con diagnóstico de artrosis o artritis reumatoide que toman Etoricoxib (120 mg una vez al día) frente a los AINE no selectivos y placebo. La endoscopia se realizó a intervalos, durante 12 semanas en 680 pacientes. Se utilizaron variables de supervivencia para analizar los datos del tiempo transcurrido hasta el diagnóstico. La incidencia acumulada de úlceras a las 12 semanas en el grupo de Ibuprofeno (17%) fue significativamente mayor que en el grupo de Etoricoxib (8,1%) y que en el grupo placebo (1,86%; p < 0,001). La tasa de eventos por 100 pacientes-año fue de 1,16 para Etoricoxib frente a 3,05 de los AINE no selectivos (Ibuprofeno, Naproxeno o Diclofenaco) (RR = 0,44; IC 95%; 0,27 a 0,72; p < 0,001). Por lo tanto, la incidencia de úlceras detectadas endoscópicamente fue significativamente menor con Etoricoxib 120 mg que con los AINE no selectivos. El tratamiento con Etoricoxib redujo la incidencia de eventos adversos gastrointestinales superiores aproximadamente en un 50% en comparación con el tratamiento con los AINE no selectivos.

En un estudio adicional, Hunt y cols.<sup>(25)</sup> evaluaron la seguridad gastrointestinal de Etoricoxib frente a los AINE no selectivos en dos esquemas: (i) pérdida fecal diaria de glóbulos rojos en pacientes que recibieron Etoricoxib (120 mg una vez al día), Ibuprofeno (800 mg tres veces) o placebo durante 28 días; (ii) incidencia de las úlceras duodenales / gástricas endoscópicamente detectables en 742 pacientes con osteoartritis o artritis reumatoide que recibieron Etoricoxib (120 mg una vez al día), Naproxeno (500 mg dos veces al día) o placebo durante 12 semanas.

En el primer estudio, el desenlace primario fue el índice de la pérdida de sangre media diaria fecal (mL / día) durante 2 a 4 semanas de tratamiento. El índice se calculó para cada sujeto y se hicieron comparaciones entre los tratamientos. La seguridad se evaluó por exámenes físicos, de laboratorio, electrocardiogramas y eventos adversos. Como se muestra en la Figura 4, la pérdida de sangre fecal aumentó constantemente durante todo el estudio con Ibuprofeno (800 mg tres veces al día), mientras que la pérdida de sangre fecal en los sujetos que tomaron diariamente Etoricoxib (120 mg) no difirió de la observada con placebo.

**Figura 4.** Estudios complementarios de la seguridad gastrointestinal de Etoricoxib. Pérdida de sangre fecal.



La relación de la media geométrica de los mínimos cuadrados de semana 2-4 línea de base la pérdida de sangre fecal era 2,44 en el grupo de placebo, 2,59 en el grupo Etoricoxib 120 mg y 7,97 en el grupo Ibuprofeno 2.400 mg. Como era de esperar en este modelo, la pérdida de sangre fecal también aumentó ligeramente en el grupo de placebo durante el transcurso del estudio. La relación entre tratamientos para Etoricoxib (120 mg) vs. placebo (1,06; IC 95%; 0,84 a 1,34) no fue significativamente diferente de la unidad ( $p = 0,630$ ). Por el contrario, las relaciones entre los tratamientos de Ibuprofeno vs. placebo (3,26; IC 95%; 2,5 a 44,1) e Ibuprofeno vs. Etoricoxib (3,08; IC 95%; 2,4 a 3,9) fueron significativamente mayores que la unidad ( $p < 0,001$ ).

En el segundo estudio, la incidencia de las úlceras de  $\geq 3$  mm con Naproxeno (25.3%) fue significativamente mayor que con Etoricoxib (7,4%) o placebo (1,4%;  $P < 0.001$ ); los resultados fueron similares para las úlceras de  $\geq 5$  mm. De acuerdo a este estudio, la reducida toxicidad de Etoricoxib (menos pérdida de sangre fecal y menos lesiones detectables endoscópicamente) sugiere que el uso de este fármaco puede estar asociado con una menor incidencia de perforaciones gastrointestinales, úlceras y sangrado.

## Tolerabilidad cardiovascular

Como se comentó previamente, el estudio VIGOR<sup>(11)</sup> publicado en el año 2000 abrió una gran discusión sobre los posibles eventos adversos cardiovasculares asociados a los AINE. Publicado en el *New England Journal of Medicine*, el estudio demostró un número menor de eventos adversos gastrointestinales con el Rofecoxib (segundo AINE selectivo aprobado en los EE.UU.) frente al Naproxeno (RR=0,5; IC 95%; 0,3 a 0,6). Las tasas de eventos complicados confirmados (perforación, obstrucción y hemorragia digestiva alta) fueron de 0,6 por 100 pacientes-año y 1,4 por 100 pacientes-año, respectivamente (RR=0,4; IC 95%; 0,2 a 0,8;  $p = 0,005$ ). El estudio informó que la incidencia de infarto de miocardio fue menor entre los pacientes en el grupo de Naproxeno que entre los del grupo de Rofecoxib (0,1% vs. 0,4%; RR = 0,2; IC 95%; 0,1 a 0,7); la tasa de mortalidad global

y la tasa de muerte por causas cardiovasculares fueron similares en los dos grupos.

Datos adicionales de este ensayo<sup>(89)</sup> indicaron que el Rofecoxib, efectivamente, aumenta el riesgo trombótico de forma independiente, en especial con un aumento de la dosis. La prevención de los 65 eventos gastrointestinales superiores, de los cuales 21 fueron complicados (perforación, obstrucción o hemorragia digestiva alta), tuvo un alto costo: 27 eventos tromboembólicos graves adicionales en el grupo de Rofecoxib. Un metaanálisis<sup>(90)</sup> en 2006, que incluyó 17 estudios de casos y controles y 6 estudios de cohortes, mostró que el Rofecoxib y el Diclofenaco presentaban el mayor riesgo de desarrollar un evento de este tipo. No fue así para el Celecoxib, el Naproxeno, el Piroxicam y el Ibuprofeno. Con muchos de estos datos, y posteriormente con los resultados del estudio de Bresalier y cols.<sup>(91)</sup> en 2005 y el estudio APPROVe<sup>(92)</sup> en 2008, se decidió retirar Rofecoxib del mercado; igual suerte tuvo Valdecoxib, y su profármaco, Parecoxib, recibió una carta de no aprobación de la FDA en 2005.

Luego se plantearon diversos interrogantes sobre el tiempo de tratamiento con los AINE que generaban algún tipo de riesgo. El estudio observacional del Registro Nacional de Dinamarca en 2007 indicó que los pacientes que habían sufrido previamente un infarto de miocardio estaban en riesgo de recurrir al infarto, incluso una semana después de comenzar el tratamiento con un AINE, por lo que sugirieron contraindicar el uso de los AINE en esta población. De los 83.677 pacientes incluidos, el 42,3% recibió algún AINE durante el seguimiento. En general, el tratamiento con un AINE se asoció significativamente con un mayor riesgo de infarto de miocardio recurrente y/o muerte al inicio del tratamiento (HR=1,45; IC 95%; 1,29 a 1,62); el riesgo persistió durante todo el curso del tratamiento (HR=1,55; IC 95%; 1,46 a 1,64; después de 90 días). Dentro de los AINE analizados, el Diclofenaco se asoció con mayor riesgo (HR=3,26; IC 95%; 2,57 a 3,86. Días 1-7 del tratamiento). Por todo lo anterior, se concluyó que el tratamiento a corto plazo con la mayoría de los AINE se asocia con un mayor riesgo de muerte y de infarto de miocardio recurrente en pacientes

con infarto de miocardio previo. Por lo tanto, no se aconseja tratamiento, ni a corto ni a largo plazo, con cualquier AINE en esta población.<sup>(93)</sup>

La publicación de Trelle y cols.<sup>(94)</sup> en 2011 mostró que, en comparación con placebo, el Rofecoxib y el Lumiracoxib presentaban el mayor riesgo de IAM, a diferencia del Naproxeno. Ese mismo año una revisión sistemática<sup>(95)</sup> que incluyó 30 estudios de casos y controles, y 21 estudios de cohortes, observó el mayor riesgo con el Rofecoxib y el Diclofenaco, y el menor con el Ibuprofeno y el Naproxeno. Cabe resaltar que el riesgo fue elevado con dosis bajas de Rofecoxib, Celecoxib y Diclofenaco, y aumentó con el incremento de la dosis. En el Ibuprofeno, únicamente se observó un incremento del riesgo a dosis elevadas. El Naproxeno se comportó neutral a cualquier dosis y presentó un riesgo significativamente más bajo que el Ibuprofeno.

Adicionalmente, en el metaanálisis realizado por Bhala y cols.<sup>(96)</sup> en 2013, con 280 ensayos clínicos con distintos tipos de AINE vs. placebo (124.513 participantes y 68.342 personas-año) y 474 ensayos de uso de un AINE versus otro (229.296 participantes, 165.456 personas-año), se encontró que los riesgos vasculares de altas dosis de Diclofenaco, y posiblemente Ibuprofeno, son comparables a los de los AINE selectivos analizados, mientras que altas dosis de Naproxeno se asocian con menor riesgo vascular que otros AINE.

También se han hecho análisis combinando estudios clínicos aleatorizados y estudios observacionales<sup>(97)</sup> con resultados ambiguos; la exposición a largo plazo parece asociarse con un mayor riesgo de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular con altas dosis de Rofecoxib, y tal vez Diclofenaco, pero menos que con otros AINE; en otros estudios, poco o ningún aumento en el riesgo se asoció con exposiciones de menos de 30 días; los RR / OR asociados con la mayoría de los AINE son en general menores a 2.

Por otra parte, es importante señalar que la mayoría de los estudios se han centrado en el infarto de miocardio como el resultado cardiovascular primario; esto ha generado un vacío

sobre la asociación entre los AINE y el riesgo de accidentes cerebrovasculares, a pesar de que la comprensión de esta asociación es importante ya que el accidente cerebrovascular sigue siendo una causa principal de morbilidad y mortalidad. Varios factores pueden contribuir a una asociación entre los AINE y el accidente cerebrovascular, tales como la hipertensión y la trombosis.<sup>(98)</sup> Dentro de la literatura, hay algunos indicios de que la selectividad COX-2 es proporcional a un aumento del riesgo de accidentes cerebrovasculares. Sin embargo, aunque algunos de los agentes más altamente selectivos se han asociado con un aumento de riesgo de accidente cerebrovascular, la evidencia, por ejemplo con Celecoxib, es quizás demasiado divergente para sacar conclusiones.<sup>(98)</sup>

El estudio PRECISION (*Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen Or Naproxen Trial*), iniciado en 2006, fue diseñado para determinar la no inferioridad de Celecoxib, Naproxeno e Ibuprofeno en la primera ocurrencia de un evento cardiovascular compuesto (mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal) en los pacientes con osteoartritis o artritis reumatoide con, o en alto riesgo de, enfermedad cardiovascular que requieran un AINE a dosis altas.<sup>(99)</sup> A pesar de que el reclutamiento de pacientes se ha acercado al 95% del objetivo (N= 23.750), la tasa de eventos ha sido menor de lo esperado. Los investigadores han reducido el poder del estudio de 90 a 80%, redujeron el número de eventos que necesitan (de 762 a 580) y ampliaron la fecha de finalización para diciembre de 2015, dos años después de lo previsto originalmente.<sup>(100)</sup> No obstante, al finalizar este estudio tendremos mayores detalles sobre los riesgos cardiovasculares de los AINE.

Sobre la base de todos los estudios descritos anteriormente, el comité de la FDA (*Food and Drug Administration*) convocó a una reunión del comité asesor para analizar todos estos datos relacionados con el riesgo cardiovascular de los AINE. Se determinó que los AINE (selectivos y no selectivos) confieren un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (episodios trombóticos, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular), aunque los datos disponibles no permitían hacer un *ranking*

de riesgos por tipo de medicamento.<sup>(101)</sup> El comité hizo ciertas recomendaciones, aunque no por unanimidad: (i) los datos actuales no apoyan la conclusión de que el Naproxeno tiene un menor riesgo de eventos trombóticos que otros AINE; (ii) no hay un período de latencia determinado para el riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares; (iii) hay algunos grupos de pacientes con mayor riesgo. También se adicionaron advertencias y precauciones en las etiquetas, tales como: *potencial de un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y sangrado gastrointestinal, ulceración y perforación; los pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular y los adultos mayores pueden estar en mayor riesgo; estas reacciones pueden aumentar con la duración de su uso; se debe utilizar la dosis más baja durante el menor tiempo posible, y no hay evidencia de que el uso concomitante del Ácido Acetil Salicílico con los AINE mitiga el riesgo cardiovascular, aunque sí aumenta el riesgo gastrointestinal.*

En la revisión de Bello y cols.<sup>(100)</sup> se discuten las implicaciones clínicas de las deliberaciones de la FDA, así como los metaanálisis más recientemente publicados y nuevos estudios observacionales. Los autores concluyen que, con la información disponible, no hay pruebas suficientes para definir que existen diferencias individuales significativas entre cada AINE con respecto a la posibilidad de que aumente el riesgo de eventos cardiovasculares.

Por lo tanto, los resultados de los estudios experimentales y observacionales indican que tanto los inhibidores selectivos como los no selectivos incrementan el riesgo cardiovascular. Además, a mayor dosis y duración del tratamiento mayor riesgo, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

### **Potenciales mecanismos relacionados con el riesgo cardiovascular; la "Hipótesis COX-2"**

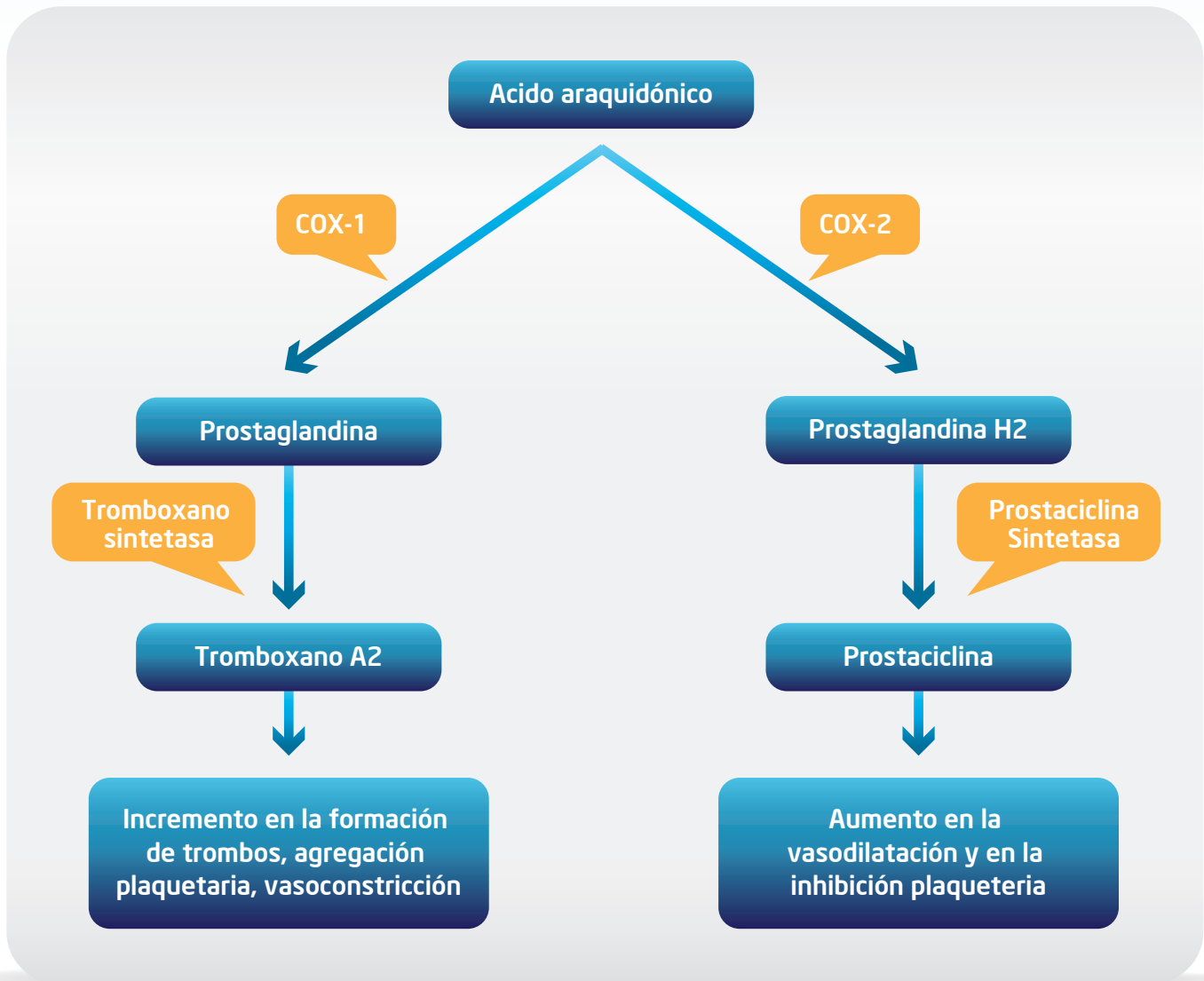
Las investigaciones han asociado los efectos positivos de los AINE con la inhibición de la COX-2, a diferencia de la COX-1, la cual es responsable de la síntesis de prostaglandinas que, entre otras cosas, protegen el tracto gastrointestinal y afectan la homeostasis plaquetaria. Los AINE típicos (o no selectivos) bloquean tanto la COX-

1 como la COX-2 en distintos grados; por lo tanto, se presentan efectos tanto positivos (antiinflamatorio / analgesia) como negativos (sangrado / complicaciones gastrointestinales). La investigación, desde la década de 1990, se ha orientado a la comprensión de esta selectividad sobre la COX; esto permitió el desarrollo de los inhibidores COX-2 selectivos, buscando un mayor efecto antiinflamatorio con una mejor tolerabilidad. De hecho, la investigación con los AINE selectivos demostró una importante reducción en el riesgo de los efectos gastrointestinales provocados por los AINE tradicionales y abrió el interrogante sobre el mecanismo biológico que hace que todos los AINE aumenten el riesgo cardiovascular.

Algunos de los mecanismos propuestos para descifrar este interrogante son la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia renal y el aumento de la tendencia a la trombosis, pero sus génesis aún se encuentran en investigación. Se sabe que los AINE afectan el equilibrio de diversas prostaglandinas, tromboxanos y prostacilinas, y su acción sobre la función vascular, la agregación plaquetaria, y la proliferación del músculo liso. Se conoce que la COX-1 es ubicua en la mayoría de los tejidos, mientras que la COX-2 es inducida, principalmente en estados inflamatorios. (102) La COX es responsable de la conversión del ácido araquidónico a tromboxanos (mediada por la COX-1) o a prostacilinas (mediada por COX-2) (Figura 5).

El tromboxano es un potente vasoconstrictor, y su inhibición por el Ácido Acetil Salicílico (mediada por la COX-1) puede ser el mecanismo para la reducción de eventos adversos vasculares. La prostacilina es el producto primario de la COX-2 y es responsable de la vasodilatación, la inhibición de la proliferación de células del músculo liso, y la inhibición de plaquetas. Se ha propuesto que el desequilibrio entre el tromboxano y la prostacilina puede influir en los efectos vasculares adversos relativos de los AINE al generar vasoconstricción secundaria a la inhibición de la vasodilatación inducida por la prostacilina, hipertensión inducida por los efectos renales directos sobre la excreción de sodio que conducen a la expansión de volumen y trombosis debido a la agregación de plaquetas mediada por la prostaglandina.<sup>(98)</sup>

Figura 5. Efectos de la inhibición de la COX en la vasculatura.



Aunque el desequilibrio de la relación COX-2 / COX-1 es la teoría más ampliamente aceptada para comprender los efectos nocivos de los AINE, datos recientes sugieren que este modelo puede no ser completamente exacto. En primer lugar, el cambio en la balanza anti/pro trombótica en el endotelio hacia la trombosis, la asociación entre el grado de inhibición de la COX-2 y la tendencia a la trombosis ha conducido a la hipótesis simplificada de que entre una mayor inhibición de la COX-2 frente a la inhibición de la COX-1, mayor es el riesgo de eventos cardiovasculares. Sin embargo, los AINE no selectivos también se han asociado con un mayor riesgo cardiovascular, y por lo tanto, esta teoría de desequilibrio sobre la COX hoy

es discutible.<sup>(5)</sup> Por otra parte, los múltiples modelos experimentales de inhibición COX-1 / COX-2 han permitido la clasificación de la actividad inhibidora relativa de los AINE. La inhibición se ha expresado como un valor IC50 y el índice de selectividad como la relación entre el valor IC50 de COX-2 y COX-1; los datos derivados de modelos *in vitro* utilizados para generarlos están siendo cuestionados por una significativa variabilidad en su determinación.<sup>(103)</sup> Esto complica las conclusiones acerca de una relación lineal entre la selectividad relativa de COX-2 y los eventos vasculares adversos. En adición, el concepto de que sólo la COX-2 se expresa en el endotelio ha sido cuestionado recientemente; la opinión



generalizada es que la COX-2 impulsa la producción de prostaciclina (hormona antitrombótica) y que esto explica la toxicidad cardiovascular asociada con la inhibición de la COX-2; sin embargo, esto se soporta en pruebas indirectas de metabolitos urinarios, pero nuevos estudios demuestran inequívocamente que, en condiciones fisiológicas, es COX-1 y no COX-2 la que impulsa la producción de prostaciclina en el sistema cardiovascular, y que los metabolitos urinarios no reflejan la producción de prostaciclina en la circulación sistémica.(104) Habiendo superado la idea de que en individuos sanos la COX-2 en el endotelio impulsa la producción de prostaciclina, se deben buscar nuevas respuestas a por qué la inhibición de la COX-2 aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares.(104)

Algunas nuevas teorías apuntan a explicaciones tales como las alteraciones inducidas por los AINE en el metabolismo de la aldosterona. También se sabe que todos los AINE, en cierta medida, afectan la excreción de sodio y generan vasoconstricción que puede conducir a hipertensión, un factor de riesgo de eventos cardiovasculares.(91, 98, 105) Durante los próximos años tendremos mayor evidencia disponible sobre las posibles causas de este aumento en el riesgo cardiovascular de todos los AINE; por lo pronto, con el envejecimiento de la población y el consiguiente aumento de las enfermedades musculoesqueléticas, particularmente la osteoartritis y la artritis reumatoide, el uso de los AINE seguirá incrementándose de forma importante. El gran uso y aceptación de estos medicamentos refleja sus propiedades antiinflamatorias y analgésicas bien reconocidas,(100) pero es importante que en la práctica clínica se tengan en cuenta las poblaciones de mayor riesgo para evitar complicaciones importantes.(106)

Los AINE se encuentran entre los fármacos más utilizados en todo el mundo y utilizados principalmente para el manejo del dolor y las enfermedades inflamatorias.(5) En países de altos ingresos como Dinamarca se ha estudiado la exposición de los AINE en pacientes con riesgos cardiovasculares; en un período de 8 a 10 años, 35 a 44% de los pacientes con infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca fueron expuestos a los

AINE.(5) En países de bajos y medianos ingresos se han conducido estudios que han señalado el uso prolongado, en algunos casos por periodos superiores a 18 meses, de los AINE selectivos en pacientes con algún factor de riesgo cardiovascular.(106) En Colombia, Machado y cols.(107) realizaron un estudio retrospectivo en el cual se identificaron pacientes de alto riesgo cardiovascular (consumo crónico de nitratos, digitálicos, Clopidogrel y Ácido Acetil Salicílico) que usaron algún AINE por más de cinco meses continuos entre enero de 2011 y marzo de 2013. Se encontró un uso concomitante de los AINE en el 0,35% de los consumidores de nitratos (tiempo promedio:  $9,5 \pm 4,4$  meses), en el 0,36% de los consumidores de Clopidogrel y Ácido Acetil Salicílico (tiempo promedio:  $9,3 \pm 3,4$  meses), y en el 0,4% de los consumidores de digitálicos ( $10,2 \pm 4,6$  meses). Por lo que se concluyó que existe una baja proporción de uso de los AINE de manera crónica en pacientes de alto riesgo cardiovascular.(107)

## Riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide

La seguridad de los AINE es de interés primordial para el reumatólogo, dado que enfermedades como la artritis reumatoide requieren tratamientos analgésicos a largo plazo. Los pacientes son propensos a comorbilidades, incluyendo su alto riesgo de enfermedades cardiovasculares, y reciben otros medicamentos, incluyendo los denominados DMARDs (*Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*) sintéticos o biológicos, que pueden interferir con el uso de los AINE.(108) Adicionalmente, se acepta que la artritis reumatoide se asocia con un aumento del riesgo cardiovascular en un grado comparable a lo observado en la diabetes mellitus, probablemente por los efectos combinados de la inflamación sistémica crónica y la acumulación de factores de riesgo como la hipertensión y la dislipidemia.(108) A pesar de las recomendaciones sobre el uso de los AINE en esta población, se encuentran evidencias sobre su uso y, paradójicamente, esta misma evidencia sugiere un factor protector de los AINE. En el estudio de Goodson y cols.(109) se exploraron las asociaciones entre el uso de los AINE y la mortalidad en pacientes con poliartritis inflamatoria. Un total de 923 pacientes del Reino Unido, reclutados entre 1990-1994,

fueron seguidos hasta el final de 2004, donde se reportaron 203 muertes, 85 fueron por eventos cardiovasculares. Aquí, el uso de los AINE se asoció inversamente con mortalidad por cualquier causa (OR = 0,62; IC 95%; 0,45 a 0,84) y con la mortalidad por eventos cardiovasculares (OR = 0,54; IC del 95%: 0,34 a 0,86). Los autores concluyen que no se observó ningún exceso de eventos cardiovasculares o mortalidad por cualquier causa en los usuarios de los AINE en esta cohorte de pacientes, en contradicción con la literatura relacionada con el uso de AINE en la población general. En un estudio de diseño similar, Ferraz y cols.<sup>(110)</sup> informaron resultados muy parecidos.

Adicionalmente, en una gran cohorte de pacientes con artritis reumatoide en un escenario más real, Lindhardsen y cols.<sup>(111)</sup> examinaron el riesgo de enfermedad cardiovascular asociado con los AINE, con 17.320 pacientes con artritis reumatoide y 69.280 controles (4:1). Estos pacientes fueron seguidos durante 4,9 años. El riesgo cardiovascular asociado con el uso de los AINE, en general, fue significativamente menor en los pacientes con artritis reumatoide que en los controles (Tabla 6).

En este estudio, el riesgo cardiovascular asociado con el uso de los AINE en pacientes con artritis reumatoide fue modesto y significativamente menor que en los controles.

Debido a lo anterior, y en contraste con lo que se ha descrito en la población general, hay evidencia para sugerir que los AINE no aumentan el riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide.<sup>(108)</sup> Se ha postulado que el uso de otros medicamentos, particularmente Metotrexato y de inhibidores del TNF- $\alpha$ , pudieran relacionarse con mejores resultados a nivel cardiovascular, probablemente por una disminución de la disfunción endotelial, del estrés oxidativo, la activación de leucocitos y la migración vascular.<sup>(112)</sup> También se ha planteado que los efectos antiinflamatorios, en una vía hiperactiva de eicosanoides, logren mejores resultados (por ejemplo, efectos antiplaquetarios) y esto contribuya a un menor riesgo de estos pacientes.<sup>(108)</sup>

Los resultados de estos estudios deben ser analizados de forma individual en la decisión terapéutica teniendo en cuenta que los AINE pueden contribuir a una reducción moderada del riesgo cardiovascular en pacientes con inflamación de alto grado, como aquellos con artritis reumatoide, a pesar de que confieren un riesgo cardiovascular mayor en la población general.<sup>(108)</sup>

### Etoricoxib y riesgo cardiovascular

Aldington y cols.<sup>(113)</sup> realizaron en el año 2004 una revisión sistemática y metaanálisis de cinco ensayos

**Tabla 6.** Riesgo cardiovascular en pacientes con poliartritis inflamatoria y uso de AINE.

Estudio	Población	Medida de riesgo cardiovascular	IC 95%	
Lindhardsen y cols. (111)	Pacientes con AR y uso de AINE	HR=1,22	1,09	1,37
	Controles	HR=1,51	1,36	1,66
Goodson y cols. (109)	Poliartritis inflamatoria y uso de AINE.	OR=0,54	0,34	0,86

AR: Artritis Reumatoide. AINE: Antiinflamatorio no esteroideo.

HR: Hazard ratio OR: Odds ratio. IC: Intervalo de confianza.

Referencias: Goodson NJ y cols. NSAID use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: results from a primary care based inception cohort of patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(3):367-72. Lindhardsen J y cols. NSAID and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2013.



clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo de Etoricoxib, de al menos 6 semanas de duración, para determinar el riesgo de eventos cardiovasculares tromboembólicos asociados con su uso. Con un total de 2.919 sujetos incluidos en el metaanálisis, hubo 7 episodios tromboembólicos cardiovasculares en 1.441 pacientes (0,5%) tratados con Etoricoxib, y 1 caso en 906 pacientes (0,1%) en el grupo placebo. La estimación de efectos fijos agrupados de la diferencia del riesgo absoluto fue del 0,5% (IC 95%; 0,1 a 1,0) y un OR para el riesgo de eventos cardiovasculares con Etoricoxib de 1,49 (IC 95%; 0,42 a 5,31). Los pocos datos disponibles en este estudio proporcionaron una débil evidencia de un aumento discreto del riesgo cardiovascular con Etoricoxib.

En un análisis conjunto de ocho ensayos controlados con placebo publicado en el año 2004<sup>(114)</sup> con 4.770 pacientes, se examinaron los datos de seguridad del programa de desarrollo clínico de Etoricoxib con el objetivo de comparar los perfiles de eventos adversos renales de Etoricoxib (60, 90 y 120 mg / día) con los de dosis terapéuticas de los AINE no selectivos Naproxeno (1.000 mg / día), Ibuprofeno (2.400 mg / día), frente a placebo. En general, la incidencia de acontecimientos adversos renales era baja y generalmente similar entre los grupos

de tratamiento. La incidencia de hipertensión con Etoricoxib 90 mg / día no fue significativamente diferente a los comparadores activos (Naproxeno e Ibuprofeno), aunque fue mayor que el placebo (Tabla 7). Tampoco se evidenciaron diferencias significativas entre los grupos en la incidencia de otros eventos renovasculares, incluyendo edema de las extremidades inferiores, insuficiencia cardíaca congestiva o creatinina sérica elevada.

Con base en esta revisión de datos combinados, los autores concluyen que los riesgos para los eventos renales estudiados con Etoricoxib 60, 90 y 120 mg / día fueron bajos, con una respuesta a la dosis de poca profundidad, y los eventos fueron generalmente similares a los que se encuentran con los AINE comparadores Naproxeno e Ibuprofeno.<sup>(114)</sup>

Los cambios en los niveles de biomarcadores cardiovasculares como la proteína C-reactiva (PCR), el LDL-colesterol, la homocisteína y el fibrinógeno son medidas de cambios patológicos potencialmente sustitutas asociadas al riesgo cardiovascular.<sup>(115)</sup> En el año 2008 se publicó un estudio clínico aleatorizado doble ciego en 433 pacientes con artrosis. Etoricoxib 90 mg / día no fue inferior al placebo, a Celecoxib 400 mg / día ni a

**Tabla 7.** Eventos adversos renales en el programa de desarrollo clínico de Etoricoxib.

Intervención	Dosis/día	Incidencia			
		HTA	Edema MII	Creatinina sérica elevada	ICC
Ibuprofeno	2.400	6,6	1,8	0	0
Etoricoxib	60	4	3,2	0,8	0,2
	90	3,4*	1,5	0,7	0,2
	120	4,7	1,3	0,2	0
Naproxeno	1.000	2,9	2,3	0,7	0,1
Placebo		2	1,9	0,3	0

\*p = 0,001 frente a placebo. HTA: Hipertensión arterial. MII: Miembros inferiores. ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva. Adaptado de: Curtis SP y cols. Renal effects of etoricoxib and comparator nonsteroidal anti-inflammatory drugs in controlled clinical trials. *Clinical therapeutics*. 2004;26(1):70-83.

**Tabla 8.** Riesgo de desarrollar eventos tromboticos con Etoricoxib en estudios comparativos.

Comparaciones		N	RR de eventos tromboticos	IC 95%	
ETO vs PLA	Etoricoxib	2.818	1,11	0,32	3,81
	Placebo	1.767			
ETO vs AINE-TNN	Etoricoxib	1.266	0,83	0,26	2,64
	Ibuprofeno y Diclofenaco	718			
ETO vs NAP	Etoricoxib	1.960	1,70	0,91	3,18
	Naproxeno	1.497			

RR: Riesgo relativo

AINE -TNN: AINE Tradicional No Naproxeno

Adaptado de Curtis y cols. *Current Medical Research and Opinion*. 2006;22(12):2365-74.(116)

Ibuprofeno 2.400 mg / día en términos de cambios en los biomarcadores de riesgo cardiovascular después de 12 semanas de tratamiento.<sup>(115)</sup>

El programa MEDAL fue diseñado para proporcionar una estimación precisa de los acontecimientos cardiovasculares tromboticos de Etoricoxib frente al Diclofenaco. Los desenlaces primarios analizados incluyeron infarto de miocardio, angina inestable, trombosis intracardiaca, paro cardiaco resucitado, accidente cerebrovascular trombotico, trombosis cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, trombosis venosa periférica, embolia pulmonar, trombosis arterial periférica y muerte súbita / sin causa aparente. Aquí, 320 pacientes en el grupo de Etoricoxib y 323 en el grupo de Diclofenaco tuvieron eventos cardiovasculares tromboticos, generando tasas de eventos de 1,24 y 1,30 por 100 pacientes-año, respectivamente (HR=0,95; IC 95%; 0,81 a 1,11).<sup>(81)</sup>

Curtis y cols.(116) realizaron, en el año 2006, un análisis combinado de datos de ensayos clínicos aleatorizados para comparar la tasa de eventos cardiovasculares tromboticos en pacientes que tomaban Etoricoxib ( $\geq 60$  mg / día por  $\geq 4$  semanas), un AINE tradicional (Naproxeno 1.000 mg / día, Ibuprofeno 2.400 mg / día o Diclofenaco

150 mg / día) o placebo. El conjunto mixto de datos incluye información clínica de aproximadamente 6.500 años-paciente de exposición al fármaco en pacientes diagnosticados con artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante o dolor lumbar crónico. Un total de 74 eventos tromboticos se produjeron en 69 pacientes; los riesgos relativos (RR), basados en el tiempo hasta la primera aparición de un episodio trombotico, se presentan en la Tabla 8.

Los autores concluyen que no hubo diferencia apreciable en la incidencia de eventos tromboticos en pacientes tratados con Etoricoxib frente a los AINE tradicionales en este conjunto limitado de datos. Se observó una tendencia hacia más eventos con Etoricoxib frente a Naproxeno, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. En estos estudios se ha observado que la interrupción del tratamiento debido a la hipertensión y a edema es discretamente más frecuente con Etoricoxib.

En un análisis *post hoc* del programa MEDAL<sup>(117)</sup> se evaluó el impacto del tratamiento con Etoricoxib o Diclofenaco en la insuficiencia cardíaca congestiva en relación con los factores de riesgo basales. Se realizó un análisis multivariado de 34.701 pacientes

con artritis recibiendo Etoricoxib (60 a 90 mg) o Diclofenaco (150 mg) al día durante 18 meses aproximadamente, para evaluar la incidencia de eventos confirmados relacionados con insuficiencia cardíaca congestiva que condujeran al uso de los servicios de urgencias u hospitalización. La historia de insuficiencia cardíaca congestiva fue altamente asociada con el riesgo de hospitalización; también fueron factores de riesgo la hipertensión, la diabetes y la edad avanzada. Etoricoxib 60 mg / día no aumentó el riesgo en comparación con Diclofenaco. Etoricoxib 90 mg / día se asoció con un mayor riesgo cuando se combinaron las cohortes de pacientes con osteoartritis y artritis reumatoide (1,88; IC 95%; 1,13, 3,10; p = 0,014). De acuerdo con esto, parece existir un aumento dosis-dependiente en el riesgo de eventos relacionados con insuficiencia cardíaca congestiva con Etoricoxib, comparado con Diclofenaco, que alcanzó significación estadística cuando se combinaron los grupos de Etoricoxib 90 mg (osteoartritis y artritis reumatoide).

De acuerdo con la evidencia anterior, parece existir un riesgo similar a otros AINE para eventos cardiovasculares. En general, si se decide que es necesario un AINE (selectivo o no selectivo) como parte de un régimen de tratamiento, en la elección de qué agente utilizar debe tenerse en cuenta el perfil efectividad del medicamento, así como el riesgo del paciente y el riesgo relativo gastrointestinal y cardiovascular de los medicamentos. Adicionalmente, las condiciones crónicas se asocian con costos sustanciales para los servicios sanitarios y la sociedad; por lo tanto, deben ser consideradas las implicaciones farmacoeconómicas de las opciones de tratamiento disponibles.

## Contraindicaciones

Dentro de las contraindicaciones de Etoricoxib a nivel global se incluyen pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. También los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa (NYHA clase II-IV), disfunción ventricular izquierda, cardiopatía isquémica y enfermedad coronaria. Adicionalmente, pacientes con cirugía de derivación arterial coronaria (bypass), hipertensión

no controlada con elevación de la PA persistente > 140/90 mm Hg, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular. Pacientes con disfunción hepática severa y aclaramiento de creatinina < 30 mL / min. Úlcera péptica activa o hemorragia gastrointestinal y el antecedente de enfermedad ácido péptica. Reacciones alérgicas al Ácido Acetil Salicílico o a los AINE, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico (ver información para prescripción).

## Advertencias

De acuerdo con la información disponible sobre los AINE y sobre Etoricoxib, se deben tener en cuenta las siguientes advertencias: Tercer trimestre del embarazo y lactancia. Alergia a las sulfonamidas y a los productos relacionados. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min). Insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Enfermedad arterial periférica. Se recomienda iniciar el tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el Ácido Acetil Salicílico incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones (ver información para prescripción).

## Precauciones

Adicionalmente, se deben tener en cuenta las siguientes precauciones: monitorizar a los adultos mayores y pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca que estén recibiendo tratamiento con Etoricoxib. Se debe tener precaución al iniciar tratamiento con Etoricoxib en pacientes con deshidratación; se aconseja rehidratar a los pacientes previo inicio del tratamiento. Los pacientes que estén recibiendo Etoricoxib y presenten mareo, vértigo o somnolencia deben evitar la conducción de vehículos y el manejo de maquinaria. Se debe tener precaución al ser administrado en pacientes con antecedente o riesgo elevado de desarrollar complicaciones gastrointestinales por los AINE, como adultos mayores, uso concomitante de otro AINE o del Ácido Acetil Salicílico o antecedente de enfermedad gastrointestinal, como úlcera y hemorragia gastrointestinal. No debe ser administrado en pacientes con úlceras o sangrado gastrointestinal

activos. Etoricoxib no debe administrarse en pacientes con presión arterial > 140/90 mm Hg de manera persistente o con hipertensión no controlada. Se debe controlar la hipertensión antes de iniciar y vigilar la presión arterial durante las 2 semanas después de iniciarlo y periódicamente durante el tratamiento con Etoricoxib. Si hay un aumento significativo de la presión arterial, se debe considerar un tratamiento alternativo. Debido a que los riesgos cardiovasculares de Etoricoxib pueden aumentar con la dosis y la duración del tratamiento, debe utilizarse la menor dosis diaria efectiva durante el menor tiempo posible y reevaluar periódicamente la necesidad de alivio sintomático y la respuesta al tratamiento del paciente, especialmente en pacientes con artrosis. Los pacientes que presenten factores de riesgo significativos para desarrollar eventos cardiovasculares (como por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, tabaquismo), deben ser valorados cuidadosamente previo inicio del tratamiento con Etoricoxib. Los inhibidores selectivos de la COX-2 no tienen efecto antiagregante plaquetario; por lo tanto, no deben reemplazar al Ácido Acetil Salicílico para la prevención de enfermedades cardiovasculares tromboembólicas. Se debe vigilar a los pacientes con signos y/o síntomas que sugieran insuficiencia hepática o con pruebas de función hepática anormales. Si durante el tratamiento con Etoricoxib aparecen signos de insuficiencia hepática o se presentan pruebas de función hepática anormales persistentes (3 veces el límite superior normal), se debe interrumpir el tratamiento.

## Información para prescripción

ANEXIA®  
Etoricoxib 60, 90 y 120 mg  
Tabletas Cubiertas

**Descripción:** Etoricoxib es un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (cox-2) administrado por vía oral, indicado en el tratamiento de los signos y síntomas de la osteoartritis (OA), artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante (EA), artritis gotosa aguda, alivio del dolor lumbar, dolor agudo y el dolor agudo postoperatorio, moderado a severo, asociado a cirugía dental y a cirugía abdominal ginecológica y el tratamiento de la dismenorrea primaria.

Etoricoxib inhibe selectivamente la ciclooxigenasa 2, impidiendo a nivel local la conversión del ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos, los cuales se transforman en prostaglandinas, tromboxanos y mediadores de la inflamación circulantes autacoides y eicosanoides. Al inhibir a la ciclooxigenasa y la subsiguiente síntesis de prostaglandinas, se reduce la liberación de sustancias y mediadores proinflamatorios, previniéndose la activación de los nociceptores terminales. En estudios clínicos, administrado en dosis de hasta 150 mg/día, produjo una inhibición dosis dependiente de la COX-2 sin inhibir la COX-1. No inhibió la síntesis gástrica de prostaglandinas y no tuvo efecto sobre la función plaquetaria. Adicionalmente, Etoricoxib inhibe la activación de los factores de transcripción de la proteína de unión al elemento de respuesta al adenosin monofosfato cíclico (AMPc) y el factor nuclear kappa B (NF-KB), aunque no activa las subunidades c-jun y c-fos de la proteína-1. Tampoco inhibe la 5-lipooxigenasa, la cual se encuentra involucrada con la síntesis de leucotrienos. <sup>(118)</sup>

**Farmacodinamia:** Etoricoxib es un inhibidor selectivo de la COX-2, presentando inhibición dosis-dependiente dentro del rango terapéutico sin inhibir la COX-1. No inhibe la síntesis de prostaglandinas gástricas y no interacciona con el efecto antiagregante plaquetario. Etoricoxib inhibe selectivamente la ciclooxigenasa 2, impidiendo a nivel local la conversión del ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos, los cuales se transforman en prostaglandinas, tromboxanos y mediadores de la inflamación circulantes autacoides y eicosanoides. Al inhibir a la ciclooxigenasa y la subsiguiente síntesis de prostaglandinas, se reduce la liberación de sustancias y mediadores proinflamatorios, previniéndose la activación de los nociceptores terminales. En voluntarios sanos, no aumentó la pérdida de glóbulos rojos en las heces y no indujo hipersensibilidad o síntomas de asma en pacientes con enfermedad respiratoria secundaria

a la ingesta del Ácido Acetil Salicílico o un AINE. Sin embargo, Etoricoxib está contraindicado en pacientes con reacciones alérgicas al Ácido Acetil Salicílico u otros AINE, incluyendo los inhibidores COX-2 selectivos. Adicionalmente, Etoricoxib inhibe la activación de los factores de transcripción de la proteína de unión al elemento de respuesta al adenosin monofosfato cíclico (AMPc) y el factor nuclear kappa B (NF-KB), aunque no activa las subunidades c-jun y c-fos de la proteína-1. Tampoco inhibe la 5-lipooxigenasa, la cual se encuentra involucrada con la síntesis de leucotrienos. En cultivos tisulares de muestras de articulaciones de pacientes con osteoartritis temprana, Etoricoxib suprimió la secreción de las metaloproteinasas de la matriz-2 y -9, el activador del plasminógeno tipo uroquinasa y el inhibidor del activador del plasminógeno-1.

**Farmacología preclínica:** Mutagénesis: En estudios preclínicos se ha demostrado que Etoricoxib no es genotóxico. Oncogénesis: Etoricoxib no fue cancerígeno en ratones. Las ratas presentaron adenomas hepatocelulares y de las células foliculares de la glándula tiroidea al recibir >2 veces la dosis diaria humana al día (90 mg) durante aproximadamente 2 años. Se considera que fueron consecuencia del mecanismo específico de las ratas con respecto a la inducción de la enzima hepática CYP. Fertilidad: No es recomendable iniciar tratamiento con Etoricoxib, ni con ningún inhibidor de la COX-2, en mujeres que intenten concebir.

**Farmacología clínica:** Absorción: Administrado por vía oral, Etoricoxib se absorbe bien, presenta una biodisponibilidad de aproximadamente el 100% y tiene una farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéutica. Tras administrar 120 mg de Etoricoxib una vez al día en adultos en ayunas, la concentración plasmática máxima se observó aproximadamente 1 hora después. Al ser administrado con alimentos, el grado de absorción no se vio afectado pero el índice de absorción presentó una disminución. Distribución: Etoricoxib se une a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 92%. El volumen de distribución se estima que es de 120 litros en humanos. El estado estacionario se alcanza después de 7 días. Metabolismo: Etoricoxib es ampliamente metabolizado, principalmente por el citocromo P450 (CYP) 3A4 y en menor grado por CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19. Ninguno de los cinco metabolitos identificados presentan actividad farmacológica significativa. El principal metabolito es el derivado del ácido 6'-carboxílico. Eliminación: La eliminación de Etoricoxib es en gran medida por el metabolismo y en menor proporción por vía renal. Después de administrar por vía intravenosa una dosis radiomarcada de Etoricoxib, el 70% se recuperó en la orina y el 20%



en las heces, principalmente como metabolitos y < 2% como fármaco inalterado. El aclaramiento plasmático después de una dosis intravenosa de 25 mg es de 50 mL/min. aproximadamente, con una semivida de 22 horas aproximadamente. La edad y el sexo no alteran significativamente la farmacocinética de Etoricoxib. El perfil farmacocinético tampoco se altera significativamente en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa o enfermedad renal en fase terminal. Sin embargo, está contraindicado en pacientes con depuración de creatinina < 30 mL/min. En pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh 5-6) el AUC fue 16% más elevado que en voluntarios sanos, y en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación Child-Pugh 7-9) que recibieron Etoricoxib en dosis de 60 mg día por medio, fue similar que en los voluntarios sanos que lo recibieron una vez al día. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada pueden requerir ajuste de dosis. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática severa, Etoricoxib está contraindicado en pacientes con albúmina sérica < 25 g/L o puntuación Child-Pugh  $\geq$  10.

**Indicaciones:** Tratamiento de los signos y síntomas de la osteoartritis (OA) y de la artritis reumatoide (AR). Tratamiento de la espondilitis anquilosante (EA). Tratamiento de la artritis gotosa aguda. Alivio del dolor lumbar. Alivio del dolor agudo. Tratamiento de la dismenorrea primaria. Tratamiento del dolor agudo postoperatorio, moderado a severo, asociado a cirugía dental y a cirugía abdominal ginecológica.

**Posología:** Debido a que los riesgos cardiovasculares de Etoricoxib pueden aumentar con la dosis y la duración del tratamiento, debe utilizarse la menor dosis diaria efectiva durante el menor tiempo posible y reevaluar periódicamente la necesidad de alivio sintomático y la respuesta al tratamiento del paciente. Las dosis mayores a las recomendadas para cada indicación no han sido estudiadas o no han demostrado tener mayor eficacia; por lo tanto, no deben excederse.

- Osteoartritis: La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día.
- Artritis Reumatoide: La dosis recomendada es de 90 mg una vez al día.
- Espondilitis Anquilosante: La dosis recomendada es de 90 mg una vez al día.
- Dolor Agudo: La dosis recomendada es de 90 o 120 mg una vez al día durante el período sintomático agudo hasta un máximo de 8 días.
- Artritis Gotosa Aguda: La dosis recomendada es de 120 mg una vez al día.

- Dismenorrea Primaria: La dosis recomendada es de 120 mg una vez al día.
- Dolor Dental Postoperatorio: La dosis recomendada es de 90 mg una vez al día.
- Dolor Ginecológico Postoperatorio: La dosis recomendada es de 90 mg una vez al día. La dosis inicial debe ser administrada poco antes de la cirugía. La dosis puede ser incrementada hasta un máximo de 120 mg una vez al día.

**Vía de administración:** Oral. Etoricoxib es administrado por vía oral con o sin alimentos. El efecto puede ser más rápido si es administrado sin alimentos; esto se debe tener en cuenta cuando se necesita un alivio sintomático rápido.

### Poblaciones especiales

**Pediatría:** Etoricoxib está contraindicado en niños y adolescentes menores de 16 años de edad.

**Geriatría:** No es necesario realizar ajuste de dosis en esta población. Al igual que con otros fármacos, tener precaución al ser administrado en adultos mayores.

**Trastornos hepáticos:** Independientemente de la indicación, los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh 5-6) no deben recibir dosis mayores de 60 mg de Etoricoxib una vez al día, y en los pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación Child-Pugh 7-9) se debe tener precaución y no deben administrarles dosis mayores de 30 mg una vez al día o 60 mg día por medio. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación Child-Pugh  $\geq$ 10); por lo tanto, el uso en estos pacientes está contraindicado.

**Insuficiencia renal:** No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina > 30 mL/min., y está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 mL/min. La hemodiálisis no contribuye significativamente a la eliminación.

**Sobredosis:** Se han presentado casos de sobredosis aguda con Etoricoxib, aunque en la mayoría de los casos las experiencias adversas no se comunicaron, pero las observadas con mayor frecuencia fueron coherentes con su perfil de seguridad. En caso de sobredosis, emplear medidas de soporte (por ejemplo, retirar el medicamento no absorbido del tracto gastrointestinal, monitorizar clínicamente e iniciar tratamiento de soporte en caso de ser necesario). Etoricoxib no se elimina por hemodiálisis; se desconoce si puede eliminarse por diálisis peritoneal.

## Aspectos de seguridad: Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas al Ácido Acetil Salicílico o AINE. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). Enfermedad cerebrovascular. Disfunción hepática severa. **Advertencias:** Tercer trimestre del embarazo y lactancia. Alergia a las sulfonamidas y a los productos relacionados. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 mL/min). Insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Enfermedad arterial periférica. Se recomienda iniciar el tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el Ácido Acetil Salicílico incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. **Precauciones:** Se debe monitorizar a los adultos mayores y pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca que estén recibiendo tratamiento con Etoricoxib. Se debe tener precaución al iniciar tratamiento con Etoricoxib en pacientes con deshidratación; se aconseja rehidratar a los pacientes previo inicio del tratamiento. Los pacientes que estén recibiendo Etoricoxib y presenten mareo, vértigo o somnolencia deben evitar la conducción de vehículos y el manejo de maquinaria. Se debe tener precaución al ser administrado en pacientes con antecedente o riesgo elevado de desarrollar complicaciones gastrointestinales por AINE, como adultos mayores, uso concomitante de otro AINE o del Ácido Acetil Salicílico o antecedente de enfermedad gastrointestinal, como úlcera y hemorragia gastrointestinal. No debe ser administrado en pacientes con úlceras o sangrado gastrointestinal activos. Etoricoxib no debe administrarse en pacientes con presión arterial > 140/90 mm Hg de manera persistente o con hipertensión no controlada. Se debe controlar la hipertensión antes de iniciar y vigilar la presión arterial durante las 2 semanas después de iniciarlo y periódicamente durante el tratamiento con Etoricoxib. Si hay un aumento significativo de la presión arterial, se debe considerar un tratamiento alternativo. Debido a que los riesgos cardiovasculares de Etoricoxib pueden aumentar con la dosis y la duración del tratamiento, debe utilizarse la menor dosis diaria efectiva durante el menor tiempo posible y reevaluar periódicamente la necesidad de alivio sintomático y la respuesta al tratamiento del paciente, especialmente en pacientes con artrosis. Los pacientes que presenten factores de riesgo significativos para desarrollar eventos cardiovasculares (como por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, tabaquismo), deben ser valorados cuidadosamente previo inicio del tratamiento con Etoricoxib. Los

inhibidores selectivos de la COX-2 no tienen efecto antiagregante plaquetario, por lo tanto, no deben reemplazar al Ácido Acetil Salicílico para la prevención de enfermedades cardiovasculares tromboembólicas. Se deben vigilar los pacientes con signos y/o síntomas que sugieran insuficiencia hepática o con pruebas de función hepática anormales. Si durante el tratamiento con Etoricoxib aparecen signos de insuficiencia hepática o se presentan pruebas de función hepática anormales persistentes (3 veces el límite superior normal), se debe interrumpir el tratamiento.

**Eventos adversos:** Durante el programa de investigación clínica y en estudios fase IV se han presentado distintos eventos adversos. Efectos gastrointestinales: Está generalmente aceptado que la inhibición de la COX-1 cumple un papel importante en el efecto de los AINE sobre los eventos adversos gastrointestinales y que los inhibidores selectivos de la COX-2, como Etoricoxib, pueden causar menos efectos gastrointestinales que los observados con los AINE convencionales. Sin embargo, se han presentado complicaciones del tracto gastrointestinal superior (perforaciones, úlceras o hemorragias), algunas mortales. Los resultados de estudios controlados sugieren que los AINE COX-2 selectivos fueron asociados a una menor incidencia de eventos gastrointestinales serios (úlceras sin complicaciones, perforaciones y hemorragia y úlceras gastroduodenales sintomáticas). Esta disminución del riesgo fue observado aun en pacientes con factores de riesgo como los adultos mayores y pacientes con historia de reacciones gastrointestinales. Efectos cardiovasculares: En los estudios clínicos, las tasas de eventos trombóticos como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte súbita o inexplicable fueron similares entre Etoricoxib (dosis de 60 ó 90 mg al día) y Diclofenaco (dosis de 150 mg al día). Al administrar dosis de 90 mg de Etoricoxib, hubo un aumento no significativo en la tasa de eventos cardiovasculares no trombóticos, como falla cardíaca, y discontinuación del estudio por edema, en comparación con Diclofenaco. Un mayor número de pacientes que recibieron Etoricoxib en dosis de 60 o 90 mg suspendieron el estudio debido a hipertensión. Efectos renales: Las prostaglandinas renales pueden compensar el mantenimiento de la perfusión renal; por lo tanto, en situaciones en donde ésta se encuentre comprometida, la administración de Etoricoxib puede producir una disminución de la formación de prostaglandinas con la consecuente reducción del flujo sanguíneo renal, resultando en la alteración de la función renal. Los pacientes con mayor riesgo son los que presentan antecedentes de alteración significativa de la función renal, insuficiencia cardíaca no compensada o cirrosis. Se debe considerar



la monitorización de la función renal. Retención de líquidos, edema e hipertensión: Debido a su capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos, edema e hipertensión en pacientes en tratamiento con Etoricoxib. Todos los AINE, incluyendo Etoricoxib, pueden asociarse con la aparición o recurrencia de insuficiencia cardiaca congestiva. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión, y en los pacientes que presenten edema por cualquier otra causa. Si hay deterioro de su condición clínica, se deben tomar las medidas apropiadas, incluyendo la suspensión del tratamiento con Etoricoxib. Efectos hepáticos: En estudios clínicos realizados en pacientes que recibieron Etoricoxib durante un período de hasta 1 año en dosis de 30, 60 y 90 mg al día, aproximadamente el 1% presentó aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) y/o la aspartato aminotransferasa (AST) de aproximadamente 3 o más veces el límite superior normal. Efectos dermatológicos: Se han observado muy raramente reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica asociadas al uso de AINE y algunos inhibidores selectivos de la COX-2. Al parecer, el riesgo es mayor durante el primer mes del inicio del tratamiento en la mayoría de los casos. Efectos inmunológicos: Se han reportado reacciones de hipersensibilidad graves, como anafilaxis y angioedema, en pacientes que estaban recibiendo Etoricoxib. Los pacientes con antecedente de alergia a cualquier fármaco tienen mayor riesgo de reacciones cutáneas al recibir algunos inhibidores selectivos de la COX-2. Se debe suspender la administración de Etoricoxib en cuanto se evidencie la primera aparición de erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Etoricoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación. Reacciones adversas muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ): dolor abdominal. Reacciones adversas frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): osteítis alveolar, edema/retención de líquidos, mareo, cefalea, palpitaciones, arritmias, hipertensión, broncoespasmo, estreñimiento, flatulencia, gastritis, ardor de estómago/reflujo ácido, diarrea, dispepsia/malestar epigástrico, náuseas, vómitos, esofagitis, úlcera bucal, ALT elevada, AST elevada, equimosis, astenia/fatiga, enfermedad tipo gripal. Reacciones adversas poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): gastroenteritis, infección respiratoria alta, infección del tracto urinario, anemia (principalmente asociada a sangrado gastrointestinal), leucopenia, trombocitopenia, hipersensibilidad, apetito aumentado o disminuido, ganancia de peso, ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental, alucinaciones, disgeusia, insomnio, parestesias/hipostesia, somnolencia, visión borrosa,

conjuntivitis, acúfenos, vértigo, fibrilación auricular, taquicardia, insuficiencia cardiaca congestiva, cambios inespecíficos en el ECG, angina de pecho, infarto de miocardio, rubefacción, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, crisis hipertensiva, vasculitis, tos, disnea, epistaxis, distensión abdominal, cambio en el patrón del movimiento intestinal, boca seca, úlcera gastroduodenal, úlceras pépticas incluyendo perforación y sangrado gastrointestinal, síndrome del intestino irritable, pancreatitis, edema facial, prurito, erupción, eritema, urticaria, calambre/espasmo muscular, dolor musculoesquelético/rigidez musculoesquelética, proteinuria, creatinina elevada en suero, fallo renal/insuficiencia renal, dolor torácico, nitrógeno ureico elevado en sangre, creatinfosfoquinasa aumentada, hiperpotasemia, ácido úrico aumentado. Reacciones adversas raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ): angioedema/reacciones anafilácticas/anafilactoides incluyendo shock, confusión, inquietud, hepatitis, insuficiencia hepática, ictericia, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, erupción fija medicamentosa, sodio disminuido en sangre. Reacciones adversas graves asociadas con el uso de los AINE, y no pueden ser excluidas para Etoricoxib: nefrotoxicidad, incluyendo nefritis intersticial y síndrome nefrótico.

**Toxicidad:** En estudios clínicos, la administración de hasta 500 mg de Etoricoxib en dosis única y de dosis múltiples de hasta 150 mg/día durante 21 días no produjo toxicidad significativa.

**Seguridad preclínica:** En ratas, la toxicidad gastrointestinal de Etoricoxib aumentó con la dosis y el tiempo de exposición. En un estudio de toxicidad de 14 semanas de duración, Etoricoxib causó úlceras gastrointestinales a exposiciones superiores a las observadas en el hombre a la dosis terapéutica. En otro estudio de 53 y 106 semanas de duración, también se observaron úlceras gastrointestinales a exposiciones comparables a las observadas en el hombre a la dosis terapéutica. En perros, se observaron anomalías renales y gastrointestinales a exposiciones elevadas. En ratas y conejos, a exposiciones mayores o iguales a 1,5 veces la exposición humana, se observó un incremento dosis dependiente de la pérdida postimplantación. En estudios de toxicidad reproductiva realizados en ratas a dosis de 15 mg/kg/día (aproximadamente 1,5 veces la dosis diaria humana de 90 mg basada en la exposición sistémica), Etoricoxib no fue teratógeno. En conejos, en niveles de exposición inferiores a la exposición clínica de la dosis diaria humana de 90 mg, se observó un aumento en las malformaciones cardiovasculares pero no se observaron malformaciones fetales externas o del esqueleto.

**Interacciones farmacológicas:** Ácido Acetil Salicílico: En un estudio en sujetos sanos, Etoricoxib 120 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la actividad antiplaquetaria del Ácido Acetil Salicílico (81 mg una vez al día). Etoricoxib puede administrarse conjuntamente con el Ácido Acetil Salicílico en dosis de profilaxis cardiovascular, pero puede aumentar el número de úlceras gastrointestinales u otras complicaciones en comparación con la administración de Etoricoxib solo. No se recomienda la combinación de Etoricoxib con dosis mayores a la profilaxis cardiovascular del Ácido Acetil Salicílico u otros AINE. Antiácidos: Al ser administrados concomitantemente, los antiácidos no afectan de manera clínicamente significativa la farmacocinética de Etoricoxib. Anticoagulantes orales: Al administrar Etoricoxib en dosis de 120 mg una vez al día en sujetos con tratamiento crónico con Warfarina estables, se produjo un aumento de aproximadamente el 13% en el índice de tiempo de protrombina INR (*International Normalized Ratio*). Se debe monitorizar estrechamente el tiempo de protrombina INR en pacientes que reciben anticoagulantes orales, especialmente durante los primeros días de iniciar o cambiar la dosis de Etoricoxib. Anticonceptivos orales: La administración concomitante de Etoricoxib en dosis de 60 o 120 mg con un anticonceptivo oral que contenía 35 mcg de etinilestradiol (EE) y 0,5 a 1 mg de noretisterona durante 21 días aumentó el AUC<sub>0-24h</sub> del estado estacionario del EE en un 37% y un 50 a un 60%, respectivamente. Se debe tener en cuenta el aumento en la exposición de EE al momento de elegir un anticonceptivo oral debido a que puede incrementar la incidencia de los eventos adversos asociados a los anticonceptivos orales (por ejemplo, eventos tromboembólicos venosos en mujeres en riesgo). Ciclosporina y Tacrolimus: La interacción con Etoricoxib no ha sido estudiada, pero la administración de estos medicamentos con cualquier AINE puede aumentar el efecto nefrotóxico de la ciclosporina o el Tacrolimus. Se debe monitorizar la función renal cuando se utilice esta combinación. Digoxina: Tras administrar Etoricoxib en dosis de 120 mg una vez al día durante 10 días a voluntarios sanos, no se observó ninguna alteración en el AUC<sub>0-24h</sub> plasmático del estado estacionario ni en la excreción renal de la Digoxina, pero sí un aumento de aproximadamente el 33% en la C<sub>máx</sub> de Digoxina. Este aumento no es importante en la mayoría de los pacientes, pero se deben monitorizar aquellos con alto riesgo de presentar toxicidad por Digoxina. Diuréticos, Inhibidores de la ECA (IECA) y Antagonistas de la angiotensina II (ARA II): Los AINE pueden disminuir el efecto de los diuréticos y de otros fármacos antihipertensivos. En pacientes con función renal comprometida (por ejemplo, deshidratados o adultos mayores con función renal comprometida), al administrar conjuntamente un IECA

o un ARA II con un inhibidor de la ciclooxigenasa se puede producir un mayor deterioro de la función renal, hasta la posible aparición de insuficiencia renal aguda, generalmente reversible. Se debe tener precaución al administrarse concomitantemente, especialmente en adultos mayores. Los pacientes deben estar hidratados y se debe monitorizar la función renal después de iniciar tratamiento con alguna de estas combinaciones y realizar controles periódicos posteriores. Ketoconazol: Al ser administrado en dosis de 400 mg una vez al día durante 11 días a voluntarios sanos concomitantemente con Etoricoxib en dosis única de 60 mg, este inhibidor potente del CYP3A4 no presentó ningún efecto clínicamente significativo (aumento del AUC del 43%). Litio: Los AINE disminuyen la excreción renal de litio y, por lo tanto, aumentan los niveles plasmáticos de litio. Se debe monitorizar estrechamente el nivel sanguíneo de litio y ajustar la dosis de éste durante y después del tratamiento con un AINE. Metotrexato: Se realizaron 2 estudios para evaluar los efectos de Etoricoxib 60, 90 o 120 mg una vez al día durante 7 días en pacientes que recibían dosis de Metotrexato de 7,5 a 20 mg una vez a la semana para la artritis reumatoide. Las dosis de 60 y 90 mg de Etoricoxib no afectaron las concentraciones plasmáticas de Metotrexato ni el aclaramiento renal. No obstante, existe evidencia contradictoria sobre los cambios que genera la dosis de 120 mg de Etoricoxib sobre las concentraciones plasmáticas y el aclaramiento renal de Metotrexato. Por lo tanto, se debe monitorizar la toxicidad del Metotrexato al administrarse concomitantemente con Etoricoxib. Miconazol: La administración de Miconazol gel oral, inhibidor potente del CYP3A4, concomitantemente con Etoricoxib, aumentó ligeramente la exposición a Etoricoxib, pero no se considera clínicamente significativo. Prednisona / prednisolona: Los estudios no demostraron efectos clínicamente significativos al ser administrado concomitantemente con Etoricoxib. Rifampicina: La Rifampicina, un inductor potente del CYP, produjo una disminución del 65% en las concentraciones plasmáticas de Etoricoxib al ser administrados concomitantemente; esto podría producir la reaparición de los síntomas. A pesar que esta información sugiere aumentar la dosis de Etoricoxib, este medicamento no se ha estudiado en combinación con Rifampicina en dosis superiores a las correspondientes a cada indicación. Terapia de reemplazo hormonal (TRH): La administración de Etoricoxib en dosis de 120 mg con terapia de reemplazo hormonal con estrógenos conjugados (0,625 mg de Premarin®) durante 28 días aumentó el AUC<sub>0-24h</sub> medio del estado estacionario de la estrona (41%), equilina (76%) y 17-β-estradiol (22%) no conjugados; los efectos fueron menos de la mitad a los observados cuando Premarin® se administró solo y la dosis se incrementó

a 1,25 mg. Se desconoce el significado clínico de estos incrementos. Las dosis crónicas de Etoricoxib (30, 60 y 90 mg) no han sido estudiadas. Se debe tener en consideración el aumento en la concentración estrogénica al elegir la TRH a administrar conjuntamente con Etoricoxib debido a que puede aumentar el riesgo de eventos adversos asociados a la TRH. Voriconazol: La administración de Voriconazol oral, inhibidor potente del CYP3A4, concomitantemente con Etoricoxib, aumentó ligeramente la exposición a Etoricoxib, pero no se considera clínicamente significativo.

**Embarazo y lactancia:** Categoría D. Los estudios publicados, adecuados y correctamente controlados, o bien de tipo observacional, en mujeres embarazadas han demostrado un riesgo para el feto. Sin embargo, el beneficio del tratamiento puede sobrepasar en un caso dado los riesgos potenciales.

No hay datos clínicos sobre mujeres embarazadas expuestas a Etoricoxib. Los estudios en animales han demostrado toxicidad sobre la reproducción. Se desconocen los riesgos potenciales en humanos durante el embarazo. Etoricoxib, al igual que otros fármacos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede causar inercia uterina y cierre prematuro del conducto arterioso durante el último trimestre. Etoricoxib está contraindicado en el embarazo. Si una mujer queda embarazada durante el tratamiento con Etoricoxib,

se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente. Lactancia: Se desconoce si Etoricoxib se excreta por la leche materna humana. No se recomienda el uso de Etoricoxib durante la lactancia. Etoricoxib se excreta en la leche materna de ratas en concentraciones aproximadamente 2 veces las del plasma, y las crías presentaron un descenso en el peso.

**Recomendaciones generales:** Almacenar en un lugar seco a temperatura inferior a 30° C. Manténgase fuera del alcance de los niños. Venta bajo fórmula médica.

Fabricado por Tecnoquímicas S.A., Jamundí - Colombia.  
Comercializado por Tecnoquímicas S.A., Cali - Colombia.  
ANEXIA® 60 mg. Colombia: Reg. San. No. INVIMA 2015M-0015598.  
ANEXIA® 90 mg. Colombia: Reg. San. No. INVIMA 2015M-0015613.  
ANEXIA® 120 mg. Colombia: Reg. San. No. INVIMA 2015M-0015646.

## Referencias

1. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thrombosis research*. 2003;110(5-6):255-8.
2. Shi S, Klotz U. Clinical use and pharmacological properties of selective COX-2 inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(3):233-52.
3. Botting R. Inhibitors of cyclooxygenases: mechanisms, selectivity and uses. *Journal of physiology and pharmacology*. 2006;57:113.
4. Zarraga IGE, Schwarz ER. Coxibs and heart disease: what we have learned and what else we need to know. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(1):1-14.
5. Schjerning Olsen AM, Fosbøl EL, Gislason GH. The Impact of NSAID Treatment on Cardiovascular Risk—Insight from Danish Observational Data. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2014.
6. Croom KF, Siddiqui MA. Etoricoxib: a review of its use in the symptomatic treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and acute gouty arthritis. *Drugs*. 2009;69(11):1513-32.
7. de Leval X, Hanson J, David JL, Masereel B, Pirotte B, Dogne JM. New developments on thromboxane and prostacyclin modulators part II: prostacyclin modulators. *Current medicinal chemistry*. 2004;11(10):1243-52.
8. Taniura S, Kamitani H, Watanabe T, Eling TE. Transcriptional regulation of cyclooxygenase-1 by histone deacetylase inhibitors in normal human astrocyte cells. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277(19):16823-30.
9. Seibert K, Masferrer J, Zhang Y, Gregory S, Olson G, Hauser S, et al. Mediation of inflammation by cyclooxygenase-2. *Agents and actions Supplements*. 1995;46:41-50.
10. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *The New England journal of medicine*. 2001;345(6):433-42.
11. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *The New England journal of medicine*. 2000;343(21):1520-8, 2 p following 8.
12. Chen LC, Ashcroft DM. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-2 inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2007;16(7):762-72.
13. Cochrane DJ, Jarvis B, Keating GM. Etoricoxib. *Drugs*. 2002;62(18):2637-51.
14. Takemoto JK, Reynolds JK, Remsberg CM, Vega-Villa KR, Davies NM. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of etoricoxib. *Clinical pharmacokinetics*. 2008;47(11):703-20.
15. Agrawal NG, Porras AG, Matthews CZ, Rose MJ, Woolf EJ, Musser BJ, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of etoricoxib, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2, in man. *Journal of clinical pharmacology*. 2003;43(3):268-76.
16. Agrawal NG, Porras AG, Matthews CZ, Woolf EJ, Miller JL, Mukhopadhyay S, et al. Dose proportionality of oral etoricoxib, a highly selective cyclooxygenase-2 inhibitor, in healthy volunteers. *Journal of clinical pharmacology*. 2001;41(10):1106-10.
17. Agrawal NG, Matthews CZ, Mazonko RS, Kline WF, Woolf EJ, Porras AG, et al. Pharmacokinetics of etoricoxib in patients with renal impairment. *Journal of clinical pharmacology*. 2004;44(1):48-58.
18. Kassahun K, McIntosh IS, Shou M, Walsh DJ, Rodeheffer C, Slaughter DE, et al. Role of human liver cytochrome P4503A in the metabolism of etoricoxib, a novel cyclooxygenase-2 selective inhibitor. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2001;29(6):813-20.
19. Rodrigues AD, Halpin RA, Geer LA, Cui D, Woolf EJ, Matthews CZ, et al. Absorption, metabolism, and excretion of etoricoxib, a potent and selective cyclooxygenase-2 inhibitor, in healthy male volunteers. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2003;31(2):224-32.
20. Charet N, Yergey JA, Brideau C, Friesen RW, Mancini J, Riendeau D, et al. In vitro metabolism considerations, including activity testing of metabolites, in the discovery and selection of the COX-2 inhibitor etoricoxib (MK-0663). *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2001;11(8):1059-62.
21. Agrawal NG, Rose MJ, Matthews CZ, Woolf EJ, Porras AG, Geer LA, et al. Pharmacokinetics of etoricoxib in patients with hepatic impairment. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2003;43(10):1136-48.
22. Dallob A, Hawkey CJ, Greenberg H, Wight N, Schepper P, Waldman S, et al. Characterization of etoricoxib, a novel, selective COX-2 inhibitor. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2003;43(6):573-85.
23. Riendeau D, Percival M, Brideau C, Charleson S, Dube D, Ethier D, et al. Etoricoxib (MK-0663): preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2001;296(2):558-66.
24. Ouellet M, Riendeau D, Percival MD. A high level of cyclooxygenase-2 inhibitor selectivity



- is associated with a reduced interference of platelet cyclooxygenase-1 inactivation by aspirin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(25):14583-8.
25. Hunt R, 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. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2003;17(2):201-10.
  26. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. Safety of etoricoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2006;97(1):105-9.
  27. Niederberger E, Manderscheid C, Geisslinger G. Different COX-independent effects of the COX-2 inhibitors etoricoxib and lumiracoxib. *Biochemical and biophysical research communications*. 2006;342(3):940-8.
  28. Maier TJ, Tausch L, Hoernig M, Coste O, Schmidt R, Angioni C, et al. Celecoxib inhibits 5-lipoxygenase. *Biochemical pharmacology*. 2008;76(7):862-72.
  29. Yang S-F, Hsieh Y-S, Lue K-H, Chu S-C, Chang I, Lu K-H. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the expression of urokinase plasminogen activator and inhibitor and gelatinases in the early osteoarthritic knee of humans. *Clinical biochemistry*. 2008;41(1):109-16.
  30. Agrawal NG, Matthews CZ, Mazenko RS, Woolf EJ, Porras AG, Chen X, et al. The effects of modifying in vivo cytochrome P450 3A (CYP3A) activity on etoricoxib pharmacokinetics and of etoricoxib administration on CYP3A activity. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2004;44(10): 1125-31.
  31. Hynninen VV, Olkkola KT, Neuvonen PJ, Laine K. Oral voriconazole and miconazole oral gel produce comparable effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of etoricoxib. *European journal of clinical pharmacology*. 2009;65(1):89-95.
  32. Schwartz JI, Agrawal NG, Kher UA, DeSmet M, Cavanaugh PF, Guillaume M, et al. Lack of Effect of Antacids on Single-Dose Pharmacokinetics of Etoricoxib. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2007;47(10): 1342-6.
  33. Medhi B, Sukhija M, Prakash A, Gaikwad S, Bansal V, Pandhi P. Effects of etoricoxib on the pharmacokinetics of phenytoin. *Pharmacological Reports*. 2008;60(2):233.
  34. Schwartz J, Hunt T, Smith WB, Wong P, Larson P, Crumley T, et al. The effect of etoricoxib on the pharmacokinetics of oral contraceptives in healthy participants. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2009;49(7):807-15.
  35. Schwartz JI, Agrawal NG, Hartford AH, Cote J, Hunt TL, Verbesselt R, et al. The effect of etoricoxib on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2007;47(5):620-7.
  36. Brooks PM. The burden of musculoskeletal disease—a global perspective. *Clinical rheumatology*. 2006;25(6):778-81.
  37. Berenbaum F. New horizons and perspectives in the treatment of osteoarthritis. *Arthritis research & therapy*. 2008;10 Suppl 2:S1.
  38. Boonen A, van der Linden SM. The burden of ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology Supplement*. 2006;78:4-11.
  39. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *Bmj*. 2006;332(7553):1302-8.
  40. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk. *BMC Musculoskelet Disord*. 2007;8:73.
  41. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2008;16(2):137-62.
  42. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Jr., Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(4):442-52.
  43. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2006;65(10):1312-24.
  44. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Alekseeva L, Arden NK, Bijlsma JW, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(1):8-17.
  45. Osteoarthritis: Care and Management in Adults. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. London 2014.



46. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2007;66(1):34-45.
47. Rheumatoid Arthritis: National Clinical Guideline for Management and Treatment in Adults. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. London 2009.
48. Luqmani R, Hennell S, Estrach C, Basher D, Birrell F, Bosworth A, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(4):436-9.
49. Sidiropoulos PI, Hatemi G, Song IH, Avouac J, Collantes E, Hamuryudan V, et al. Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3E Initiative in Rheumatology involving a broad panel of experts and practising rheumatologists. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(3):355-61.
50. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, Zhang W, Doherty M, Seckl J, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(8):1372-4.
51. Jones R, Rubin G, Berenbaum F, Scheiman J. Gastrointestinal and cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *The American journal of medicine*. 2008;121(6):464-74.
52. Gottesdiener K, Schnitzer T, Fisher C, Bockow B, Markenson J, Ko A, et al. Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology*. 2002;41(9):1052-61.
53. Curtis SP, Bockow B, Fisher C, Olaleye J, Compton A, Ko AT, et al. Etoricoxib in the treatment of osteoarthritis over 52-weeks: a double-blind, active-comparator controlled trial [NCT00242489]. *BMC musculoskeletal disorders*. 2005;6(1):58.
54. Fisher C, Bockow B, Curtis S, Miller E, Olaleye J, Compton A, et al., editors. Results of a 190-week randomized study demonstrated similar efficacy of etoricoxib compared with diclofenac in patients with osteoarthritis (OA). *ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES*; 2003: BMJ PUBLISHING GROUP BRITISH MED ASSOC HOUSE, TAVISTOCK SQUARE, LONDON WC1H 9JR, ENGLAND.
55. Reginster J-Y, Malmstrom K, Mehta A, Bergman G, Ko A, Curtis S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(7):945-51.
56. Stam W, Gaugris S, Jansen J, editors. Efficacy of etoricoxib in the treatment of osteoarthritis as compared to non-selective NSAIDs: a bayesian meta-analysis. *ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES*; 2007: BMJ PUBLISHING GROUP BRITISH MED ASSOC HOUSE, TAVISTOCK SQUARE, LONDON WC1H 9JR, ENGLAND.
57. Moore RA, Moore OA, Derry S, Peloso PM, Gammaitoni AR, Wang H. Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a meta-analysis of etoricoxib osteoarthritis trials: bridging a gap between clinical trials and clinical practice. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009.
58. Curtis S, Maldonado-Cocco J, Lozada B, Gallacher A, Ng Y, Ng J, et al., editors. Characterization of the clinically effective dose range of MK-0663, a COX-2 selective inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis. *ARTHRITIS AND RHEUMATISM*; 2000: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA.
59. Collantes E, Curtis SP, Lee KW, Casas N, McCarthy T, Melian A, et al. A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis [ISRCTN25142273]. *BMC Family Practice*. 2002;3(1):10.
60. Matsumoto AK, Melian A, Mandel DR, McIlwain HH, Borenstein D, Zhao PL, et al. A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(8):1623-30.
61. Melian A, Hunsche E, Zhao P, editors. Improved quality-of-life (QOL) with etoricoxib compared to placebo in patients with rheumatoid arthritis (RA) [abstract and poster]. *EULAR 2002 Annual European Congress of Rheumatology*; 2002.
62. Bergman G, Gaugris S, Jansen J. Efficacy of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis as compared to nonselective NSAIDs: A Bayesian meta-analysis [AB0897]. *The Annual European Congress of Rheumatology*; 2007 Jun 13-16; Barcelona. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(Suppl II): 632.
63. van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, Calin A, Weaver AL, Schiff M, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: Results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(4):1205-15.
64. Schumacher Jr 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(7352):1488-92.
65. Rubin BR, Burton R, Navarra S, Antigua J, Londono 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(2):598-606.
  66. Navarra S, Rubin BR, Yu Q, Smugar SS, Tershakovec AM. Association of baseline disease and patient characteristics with response to etoricoxib and indomethacin for acute gout\*. *Current Medical Research and Opinion*. 2007;23(7):1685-91.
  67. Malmstrom K, Sapre A, Coughlin H, Agrawal NG, Mazenko RS, Fricke JR, Jr. Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled dose-ranging study. *Clinical therapeutics*. 2004;26(5):667-79.
  68. Malmstrom K, Ang J, Fricke JR, Shingo S, Reicin A. The analgesic effect of etoricoxib relative to that of cetaminophen analgesics: a randomized, controlled single-dose study in acute dental impaction pain. *Current medical research and opinion*. 2005;21(1):141-9.
  69. Chang DJ, Desjardins PJ, King TR, Erb T, Geba GP. The analgesic efficacy of etoricoxib compared with oxycodone/acetaminophen in an acute postoperative pain model: a randomized, double-blind clinical trial. *Anesthesia and analgesia*. 2004;99(3):807-15, table of contents.
  70. Malmstrom K, Kotey P, Coughlin H, Desjardins PJ. A randomized, double-blind, parallel-group study comparing the analgesic effect of etoricoxib to placebo, naproxen sodium, and acetaminophen with codeine using the dental impaction pain model. *The Clinical journal of pain*. 2004;20(3):147-55.
  71. Rasmussen GL, Malmstrom K, Bourne MH, Jove M, Rhondeau SM, Kotey P, et al. Etoricoxib provides analgesic efficacy to patients after knee or hip replacement surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesia and analgesia*. 2005;101(4):1104-11, table of contents.
  72. Malmstrom K, Kotey P, Cichanowitz N, Daniels S, Desjardins PJ. Analgesic efficacy of etoricoxib in primary dysmenorrhea: results of a randomized, controlled trial. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2003;56(2):65-9.
  73. Birbara CA, Puopolo AD, Munoz DR, Sheldon EA, Mangione A, Bohidar NR, et al. Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclooxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability--a randomized, placebo-controlled, 3-month trial. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2003;4(6):307-15.
  74. Pallay RM, Seger W, Adler JL, Ettlinger RE, Quaidoo EA, Lipetz R, et al. Etoricoxib reduced pain and disability and improved quality of life in patients with chronic low back pain: a 3 month, randomized, controlled trial. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2004;33(4):257-66.
  75. Zerbini C, Ozturk ZE, Grifka J, Maini M, Nilganuwong S, Morales R, et al. Efficacy of etoricoxib 60 mg/day and diclofenac 150 mg/day in reduction of pain and disability in patients with chronic low back pain: results of a 4-week, multinational, randomized, double-blind study. *Current medical research and opinion*. 2005;21(12):2037-49.
  76. Moore A, Phillips C, Hunsche E, Pellissier J, Crespi S. Economic evaluation of etoricoxib versus non-selective NSAIDs in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis patients in the UK. *PharmacoEconomics*. 2004;22(10):643-60.
  77. Jansen JP, Pellissier J, Choy EH, Ostor A, Nash JT, Bacon P, et al. Economic evaluation of etoricoxib versus non-selective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis in the UK. *Current medical research and opinion*. 2007;23(12):3069-78.
  78. Jansen JP, Taylor SD. Cost-Effectiveness Evaluation of Etoricoxib versus Celecoxib and Nonselective NSAIDs in the Treatment of Ankylosing Spondylitis in Norway. *International journal of rheumatology*. 2011;2011:160326.
  79. Jansen JP, Gaugris S, Choy EH, Ostor A, Nash JT, Stam W. Cost effectiveness of etoricoxib versus celecoxib and non-selective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis. *PharmacoEconomics*. 2010;28(4):323-44.
  80. Cannon CP, Curtis SP, Bolognese JA, Laine L. Clinical trial design and patient demographics of the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) study program: cardiovascular outcomes with etoricoxib versus diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *American heart journal*. 2006;152(2):237-45.
  81. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, 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. *The Lancet*. 2006;368(9549):1771-81.
  82. Baraf HS, Fuentealba C, Greenwald M, Brzezicki J, O'Brien K, Soffer 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. *The Journal of rheumatology*. 2007;34(2):408-20.
83. Krueger K, Lino L, Dore R, Radominski S, Zhang Y, Kaur A, et al. Gastrointestinal tolerability of etoricoxib in rheumatoid arthritis patients: results of the etoricoxib vs diclofenac sodium gastrointestinal tolerability and effectiveness trial (EDGE-II). *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(3):315-22.
  84. Combe B, Swergold G, McLay J, McCarthy T, Zerbini C, Emery P, et al. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study). *Rheumatology*. 2009;48(4):425-32.
  85. Ramey DR, Watson DJ, Yu C, Bolognese JA, Curtis SP, Reicin AS. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis\*\* Some of the material included in this manuscript was presented at the American College of Rheumatology 2003 Annual Meeting (Orlando, FL, 23-26 November 2003) and at the 2004 European League Against Rheumatism meeting (Berlin, Germany, 9-12 June 2004). *Current Medical Research and Opinion*®. 2005;21(5):715-22.
  86. Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *The Lancet*. 2007;369(9560):465-73.
  87. Watson D, Bolognese J, 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\*. *Current Medical Research and Opinion*®. 2004;20(12):1899-908.
  88. 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. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(8):1725-33.
  89. Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Expression of concern reaffirmed. *The New England journal of medicine*. 2006;354(11):1193.
  90. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *Jama*. 2006;296(13):1633-44.
  91. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *The New England journal of medicine*. 2005;352(11):1092-102.
  92. Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, Lanus A, Morton DG, Riddell R, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial. *Lancet*. 2008;372(9651):1756-64.
  93. Schjerning Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, Folke F, Charlot M, Selmer C, et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2011;123(20):2226-35.
  94. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *Bmj*. 2011;342.
  95. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS medicine*. 2011;8(9):e1001098.
  96. Bhalra N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894):769-79.
  97. Salvo F, Antoniazzi S, Duong M, Molimard M, Bazin F, Fourrier-Réglat A, et al. Cardiovascular events associated with the long-term use of NSAIDs: a review of randomized controlled trials and observational studies. *Expert opinion on drug safety*. 2014;13(5):573-85.
  98. Park K, Bavry AA. Risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vascular Health and Risk Management*. 2014;10:25-32.
  99. Becker MC, Wang TH, Wisniewski L, Wolski K, Libby P, Luscher TF, et al. Rationale, design, and governance of Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen Or Naproxen (PRECISION), a cardiovascular end point trial of nonsteroidal antiinflammatory agents in patients with arthritis. *Am Heart J*. 2009;157(4):606-12.
  100. Bello AE, Holt RJ. Cardiovascular Risk with Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: Clinical Implications. *Drug Safety*. 2014;37(11):897-902.
  101. US Food and Drug Administration. FDA briefing

- document on nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular thrombotic risk. Joint Meeting of the Arthritis Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management, Advisory Committee, February 10-11, 2014. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/UCM383180.pdf>. Accessed December 16, 2014.
102. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2004;18(7):790-804.
  103. Knights KM, Mangoni AA, Miners JO. Defining the COX inhibitor selectivity of NSAIDs: implications for understanding toxicity. *Expert review of clinical pharmacology*. 2010;3(6):769-76.
  104. Kirkby NS, Lundberg MH, Harrington LS, Leadbeater PD, Milne GL, Potter CM, et al. Cyclooxygenase-1, not cyclooxygenase-2, is responsible for physiological production of prostacyclin in the cardiovascular system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109(43):17597-602.
  105. Sowers JR, White WB, Pitt B, Whelton A, Simon LS, Winer N, et al. The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Archives of internal medicine*. 2005;165(2):161-8.
  106. McGettigan P, Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS medicine*. 2013;10(2):e1001388.
  107. Machado-Alba JE, Alzate-Carvajal V, Echeverri-Cataño L. Estudio farmacoepidemiológico de uso de antiinflamatorios no esteroideos en pacientes de alto riesgo cardiovascular. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. 2013;30(4):626-9.
  108. Sfikakis P, Bournia V, Kitis G. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs increase or decrease cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 2009;61:1571-9.
  109. Goodson NJ, Brookhart A, Symmons DP, Silman AJ, Solomon DH. Non-steroidal anti-inflammatory drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: results from a primary care based inception cohort of patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(3):367-72.
  110. Ferraz-Amaro I, Machin S, Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Diaz-Gonzalez F. Pattern of use and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis patients. A prospective analysis from clinical practice. *Reumatologia clinica*. 2009;5(6):252-8.
  111. Lindhardtsen J, Gislason GH, Jacobsen S, Ahlehoff O, Olsen AM, Madsen OR, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2013.
  112. van Breukelen-van der Stoep DF, Klop B, van Zeben D, Hazes JM, Castro Cabezas M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: how to lower the risk? *Atherosclerosis*. 2013;231(1):163-72.
  113. Aldington S, Shirtcliffe P, Weatherall M, Beasley R. Systematic review and meta-analysis of the risk of major cardiovascular events with etoricoxib therapy. *Studies*. 2004(36).
  114. 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. *Clinical therapeutics*. 2004;26(1):70-83.
  115. Cannon CP, Chen C, Curtis SP, Viscusi J, Ahmed T, Dibattiste PM. A Comparison of Cardiovascular Biomarkers in Patients Treated for Three Months with Etoricoxib, Celecoxib, Ibuprofen, and Placebo. *Archives of drug information*. 2008;1(1):4-13.
  116. Curtis SP, Ko AT, Bolognese JA, Cavanaugh Jr PF, Reicin AS. Pooled analysis of thrombotic cardiovascular events in clinical trials of the COX-2 selective Inhibitor etoricoxib\*. *Current Medical Research and Opinion*®. 2006;22(12):2365-74.
  117. Krum H, Curtis SP, Kaur A, Wang H, Smugar SS, Weir MR, et al. Baseline factors associated with congestive heart failure in patients receiving etoricoxib or diclofenac: multivariate analysis of the MEDAL program. *European journal of heart failure*. 2009;11(6):542-50.
  118. Martindale: The extra pharmacopoeia. Thirty-sixth edition. Págs. 53-54.





Mayor información disponible a solicitud del cuerpo médico:

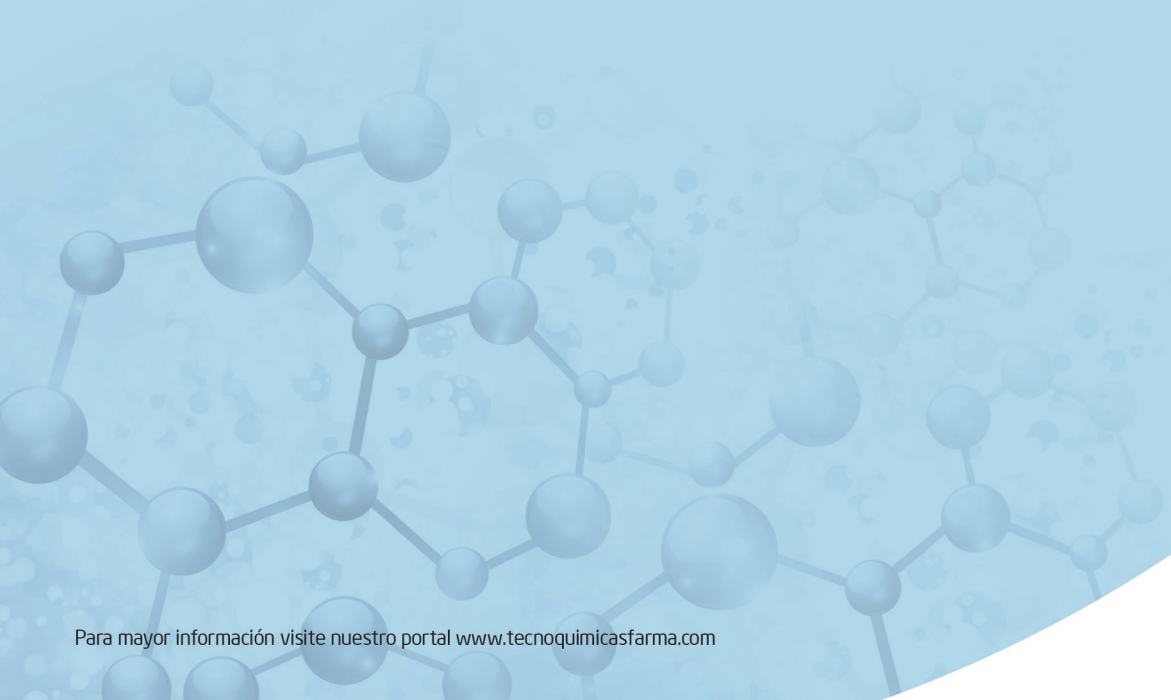
Teléfono: 01 8000523339

Correo electrónico: [divisionmedica@tecnoquimicas.com](mailto:divisionmedica@tecnoquimicas.com)

Calle 23 No. 7 - 39 Cali, Colombia

[www.tecnoquimicas.com](http://www.tecnoquimicas.com)

**MATERIAL DIRIGIDO EXCLUSIVAMENTE AL CUERPO MÉDICO**



Para mayor información visite nuestro portal [www.tecnoquimicasfarma.com](http://www.tecnoquimicasfarma.com)



*Totalmente Confiable*