

## Ejemplo de análisis crítico de un artículo

ESTEBAN ARELLANO D. <sup>1,2,A</sup>, CARLA CLAVELLE R. <sup>2,A</sup>, DANIEL RIVEROS G. <sup>1</sup>.

# Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis.

Steven E. Nissen, Neville D. Yeomans, Daniel H. Solomon, et al. NEJM 2016.

**Objective:** To evaluate the non-inferiority of celecoxib to naproxen and ibuprofen in terms of cardiovascular safety in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis with high cardiovascular risk; and provide evidence needed to better inform healthcare coverage decisions. **Methods:** In this randomized, double-blind, multicenter study, we compared the cardiovascular safety of celecoxib with naproxen and ibuprofen. Of a total of 24081 patients diagnosed with rheumatoid arthritis or osteoarthritis and established cardiovascular disease or increased risk of developing cardiovascular events, 8072 patients were randomized to the celecoxib group (mean daily dose  $209 \pm 37$  mg), 7969 to the naproxen group (Mean daily dose  $852 \pm 103$  mg), and 8040 to the ibuprofen group (mean daily dose  $2045 \pm 246$  mg). The primary endpoint was composed of cardiovascular death, acute non-fatal myocardial infarction and stroke; And secondary outcomes included significant gastrointestinal and renal events events. The mean follow-up was  $34.1 \pm 13.4$  months. During the trial, 68.8% of patients discontinued the study drug and 27.4% discontinued follow-up. The database was analyzed according to intention-to-treat analysis. The primary outcome occurred in 188 patients in the celecoxib group (2.3%), in 201 patients in the naproxen group (2.5%), and in 218 patients in the ibuprofen group (2.7%). No statistically significant difference was found in the primary outcome measured when comparing the 3 groups (Hazard ratio for celecoxib vs naproxen 0.93 with 95% CI [0.76-1.13]; Hazard ratio for celecoxib vs. ibuprofen 0.85 with 95% CI [0.70-1.04],  $P < 0.001$  for both comparisons). **Conclusions:** The critical analysis of this study reveals important limitations of design and of pharmacological type, not allowing to conclude in favor of the one raised by its authors.

1. Facultad de Medicina Universidad Católica del Maule

2. Servicio de Medicina Hospital Regional de Talca

a. Residente de Medicina Interna

## Conclusión de los revisores

La seguridad cardiovascular entre el tratamiento con celecoxib en dosis moderada no es inferior a la del tratamiento con naproxeno o con ibuprofeno, en pacientes con artritis reumatoídea u osteoartritis con alto riesgo cardiovascular. El tratamiento con celecoxib muestra menores tasas de eventos adversos gastrointestinales que ibuprofeno y naproxeno, y menores tasas de eventos adversos renales que ibuprofeno.

## Pregunta clínica

En pacientes con artritis reumatoídea u osteoartritis con riesgo cardiovascular elevado, ¿es comparable el uso de celecoxib respecto a ibuprofeno o naproxeno en cuanto a seguridad cardiovascular?

## Contexto

Es bastante conocido el hecho de que los pacientes con enfermedades reumatológicas, como la artritis reumatoídea y la osteoartritis, requieren un manejo crónico de su dolor. De acuerdo a la escala del dolor de la OMS los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son la terapia de primera línea en el manejo del dolor crónico leve y moderado<sup>1,2</sup>. Sin embargo éstos no están exentos de presentar importantes efectos adversos de tipo gastrointestinal, renales y cardiovasculares<sup>3</sup>, principalmente en su uso crónico. Los primeros AINEs selectivos sobre ciclooxigenasa-2 (COX-2), desarrollados para disminuir el riesgo de eventos gastrointestinales, evidenciaron aumento en el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares mayores como accidente cerebrovascular e infarto agudo al miocardio<sup>4</sup> atribuido en gran parte al mecanismo de agregación plaquetaria mediada por tromboxano A<sub>2</sub>, preservado en este tipo de AINEs<sup>5</sup>, motivo por el cual, por ejemplo, rofecoxib tuvo que ser retirado del mercado<sup>6</sup>. Ante dicha situación la Food and Drug Administration (FDA) solicitó estudio de seguridad cardiovascular postmarketing para celecoxib, por lo cual la empresa farmacéutica Pfizer (quien comercializa el celecoxib bajo el nombre comercial de “celebrex”) diseñó un ensayo clínico aleatorizado a 10 años, publicándose finalmente el 13

de noviembre de 2016 en el New England Journal Medicine bajo el nombre de PRECISION<sup>7</sup>. Los ensayos clínicos aleatorizados se consideran el “gold standard” de la evidencia primaria para contestar preguntas de terapia y prevención<sup>8</sup>, y bajo esta premisa, PRECISION entregaría evidencia confiable respecto a la seguridad cardiovascular de celecoxib respecto a AINEs tradicionales como naproxeno e ibuprofeno. Estos resultados han sido objeto de críticas por varios autores al poco tiempo de su publicación debido a una serie de limitaciones tanto en el diseño del estudio como en aspectos farmacológicos. El siguiente análisis crítico revisará este estudio que generó impacto en algunos medios de comunicación durante finales del año 2016<sup>9,10</sup>.

## Características del estudio

Tipo de estudio: Estudio randomizado, multicéntrico realizado en 926 centros en 13 países, doble ciego. Población: 24.081 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de artritis reumatoide u osteoartritis con necesidad de uso de AINEs para alivio del dolor y con enfermedad cardiovascular establecida o mayor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares. Intervención: 8.072 pacientes fueron randomizados para recibir celecoxib (dosis diaria promedio de  $209 \pm 37$  mg). Comparación: 7.969 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo que recibió naproxeno (dosis diaria promedio de  $852 \pm 103$  mg), y 8.040 al grupo que recibió ibuprofeno (dosis diaria promedio de  $2045 \pm 246$  mg). Outcomes: Primarios: outcome compuesto de muerte de causa cardiovascular, infarto agudo al miocardio no fatal y accidente cerebrovascular. Secundarios: eventos cardiovasculares mayores que incluyeron componentes de los outcomes primarios más otros eventos como revascularización cardíaca, hospitalización por angina inestable o TIA y eventos gastrointestinales significativos. Seguimiento: promedio de  $34,1 \pm 13,4$  meses. Durante el ensayo, el 68,8% de los pacientes dejaron de tomar el fármaco del estudio y el 27,4% de los pacientes interrumpieron el seguimiento.

## Riesgo de sesgo

Randomizado	SI
Ocultamiento de la secuencia de asignación	No descrito
Seguimiento	Incompleto
Análisis por intención de tratar	SI
Fueron ciegos a la intervención	
- Pacientes	SI
- Tratantes	SI
- Recolectores de datos	SI
- Adjudicadores de eventos	SI
- Analistas de datos	NO
Grupos similares respecto a variables pronósticas conocidas	SI

## Resultados según análisis por intención de tratar

Evento	Grupo Celecoxib (N=8072)	Grupo Naproxeno (N=7969)	Grupo Ibuprofeno (N=8040)	Celecoxib vs. Naproxeno Ajustado por HR (IC 95%)	Celecoxib vs. Ibuprofeno Ajustado por HR (IC 95%)
Compuesto (muerte de causa cardiovascular, infarto agudo al miocardio no fatal y accidente cerebrovascular)	188 (2,3%)	201 (2,5%)	218 (2,7%)	0,93 (0,76-1,13)	0,85 (0,7-1,04)
Eventos cardiovasculares mayores	337 (4,2%)	346 (4,3%)	384 (4,8%)	0,97 (0,83-1,12)	0,87 (0,75-1,01)
Eventos gastrointestinales serios	86 (1,1%)	119 (1,5%)	130 (1,6%)	0,71 (0,54-0,93)	0,65 (0,5-0,85)

HR: hazard ratio. IC: intervalo de confianza.

## Comentarios y aplicación práctica

- Corresponde a un diseño de calidad metodológica moderada, principalmente debido a que no cumple con algunos criterios de validez: no se describe un ocultamiento de la secuencia de randomización y el seguimiento del estudio fue bajo<sup>11</sup>. Se describe que los pacientes fueron tratados por aproximadamente 20 meses y seguidos alrededor de 14 meses a partir de entonces. Sin embargo 27,4% de los pacientes suspendieron el seguimiento; 8,3% retiró su consentimiento por escrito y 7,4% expresó verbalmente su falta de voluntad de continuar su participación. Además, las pérdidas fueron de un 7,2%. Esto evidentemente limita la ventaja de la randomización e impacta en el poder estadístico del estudio<sup>8</sup>.
- Otra limitante importante en la validez del estudio fue su baja tasa de retención. Durante el estudio de 10 años el 68,8% de los pacientes dejó de consumir el fármaco prescrito en el estudio, incluso comenzando a administrarse otros AINEs<sup>12</sup>. Las causas de estos abandonos no son descritas en el estudio.
- Los resultados por análisis de tratar mostró

que celecoxib no presentaba mayor riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte de causa cardiovascular, infarto agudo al miocardio y accidente cerebrovascular) con respecto a naproxeno e ibuprofeno. Sin embargo, para realizar este es indispensable haber contado con un seguimiento adecuado de los pacientes; en este caso las mayores pérdidas amenazan seriamente la validez de los resultados<sup>13</sup>. Además es conocido que en estudios que evalúan los efectos adversos de una intervención, este tipo de análisis podría no ser el más adecuado<sup>14</sup>.

- Si bien este estudio de no inferioridad incluyó un gran número de pacientes, debido a la baja tasa de eventos cardiovasculares y a la mayor tasa de discontinuación se tuvo que flexibilizar el límite estadístico superior durante el estudio, con objeto de considerar un error tipo 2 de 20% (con potencia sólo de 80%).
- Si bien este estudio demostró no inferioridad de celecoxib en seguridad cardiovascular respecto de naproxeno e ibuprofeno, cabe destacar que el riesgo cardiovascular de los AINEs es dependiente de la dosis administrada<sup>3</sup>. En este punto, se señala que en el grupo de pacientes que utilizaron naproxeno e ibuprofeno se pudo aumentar las dosis hasta 3 veces respecto a la inicial (llegando a 1000 mg/día para naproxeno y a 2400 mg/día para ibuprofeno), dosis muy superiores a las recomendadas por la FDA<sup>15,16</sup>, aumentando celecoxib sólo a dosis moderada (200 mg/día) en algunos pacientes con artritis reumatoidea (limitadas por restricciones regulatorias para este último fármaco). Dicha situación describe una falta de equivalencia farmacológica o equipotencia de exposición a estos AINEs entre los distintos grupos. Esto conlleva a que la no inferioridad de celecoxib respecto a seguridad cardiovascular podría ser explicada por la mayor exposición a fármaco en los grupos que utilizaron naproxeno e ibuprofeno<sup>17,18</sup>. En efecto los mismos autores reparan en advertir que no se proporciona tranquilidad respecto a la seguridad cardiovascular de celecoxib con dosis altas. Esto también es consistente con la menor tasa de eventos gastrointestinales y renales observados en el grupo que recibió celecoxib<sup>18</sup>.
- Otro punto importante respecto a la aplicabi-

lidad es el uso concomitante de aspirina. Los pacientes con alto riesgo cardiovascular tienen mayor probabilidad de estar utilizando aspirina a dosis bajas por su efecto cardioprotector al actuar sobre COX-1. Sin embargo, la utilización de ibuprofeno y naproxeno podrían interactuar con aspirina y disminuir este efecto cardioprotectivo debido a su acción sobre dicha isoenzima, pudiendo aumentar la tasa de eventos cardiovasculares en esta población. Este efecto no está presente en celecoxib, lo cual pudiera introducir un sesgo intrínseco a su favor<sup>18</sup>. Este hecho no queda objetivado en el estudio.

- En términos de aplicabilidad a la población, el estudio fue diseñado para evaluar la seguridad cardiovascular de celecoxib en pacientes de alto riesgo cardiovascular. Sin embargo, la tasa de eventos cardiovasculares mayores fue bastante baja, lo que sugiere que el estudio incluyó a pacientes con riesgo mucho menor al previsto. Esto no nos permite concluir sobre el efecto descrito de celecoxib sobre el riesgo de eventos adversos en este tipo de pacientes.
- Otro hecho muy relevante es que el estudio en cuestión fue patrocinado por la empresa Pfizer, la misma quien comercializa el fármaco desde su origen. Esta situación conlleva intrínsecamente conflictos de interés. La investigación patrocinada por la industria farmacéutica aumenta la probabilidad de producir resultados que favorecían al producto hecho por la compañía que patrocinaba la investigación que los estudios financiados por otras fuentes<sup>19</sup>. Por ello se sugiere que el patrocinio de la industria debe ser tratado como un inductor de sesgo. Así la financiación y los conflictos de intereses deben tratarse como un dominio independiente en la evaluación de la calidad metodológica de la evidencia<sup>20</sup>. Esto es debido a que existen muchos mecanismos sutiles a través de los cuales el patrocinio puede influir en los resultados. Si bien en este caso los resultados obtenidos pueden ser objetivos, la interpretación que se hace de ellos puede no serlo: los estudios financiados por la industria farmacéutica interpretan frecuentemente como positivos hallazgos que no lo son<sup>21</sup>. En estos casos también hay evidencia que demuestra que muchas publicaciones presentan sólo parte de los resultados obteni-

dos, y omiten aquellos que les resultan desfavorables<sup>22</sup>, lo cual ocurre en todo tipo de revistas, incluyendo aquellas de mayor prestigio como la citada en este artículo<sup>7</sup>. No es desconocido el caso de los llamados “seeding trials”<sup>23</sup>, tal como ocurrió con el “escandaloso” caso de la compañía Merck & Co. en relación a rofecoxib (Vioxx)<sup>24</sup>.

## Referencias:

1. World Health Organization 2017. [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/guide\\_on\\_pain/en/#](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/guide_on_pain/en/#).
2. Turk, D. C., Wilson, H. D., & Cahana, A. Treatment of chronic non-cancer pain. *Lancet* 2011; 377: 2226-2235.
3. Coxib and Traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, 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: 769-79.
4. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ; VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343(21): 1520-8.
5. Curiel RV, Katz JD. Mitigating the cardiovascular and renal effects of NSAIDs. *Pain Med* 2013; 14 Suppl 1: S23-8.
6. Topol, E. J. Failing the public health-rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004; 351(17), 1707-1709.
7. Nissen, S. E., Yeomans, N. D., Solomon, D. H., Lüscher, T. F., Libby, P., Husni, M. E., ... & Wang, Q. (2016). Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med* 2016; 375, 2519-2529.
8. Guyatt GH, Rennie D. Therapy (Randomized trials). In *Guides to the Medical Literature A Manual for Evidence-Based Clinical Practice, Third Edition*. American Medical Association 2016.
9. CNN, International Edition. <http://edition.cnn.com/2016/11/13/health/nsaid-pain-reliever-safe-ty/>.
10. The Wall Street Journal. <https://www.wsj.com/articles/study-suggests-celebrex-isnt-riskier-than-rival-pain-drugs-1479073501>.
11. Guyatt GH, Rennie D. Why Study Results Mislead: Bias and Random Error. In *Guides to the Medical Literature A Manual for Evidence-Based Clinical Practice, Third Edition*. American Medical Association 2016.
12. Slomski, A. Celecoxib Similar to 2 NSAIDs for Cardiovascular Safety. *JAMA* 2016; 316(24): 2589.
13. Hollis S, Campbell F. What is Meant By Intention To Treat Analysis? Survey of Published Randomized Controlled Trials. *BMJ* 1999; 319: 670-4.
14. (T) Guyatt GH, Rennie D. The Principle of Intention to Treat and Ambiguous Dropouts. In *Guides to the Medical Literature A Manual for Evidence-Based Clinical Practice, Third Edition*. American Medical Association 2016.
15. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/arthritisadvisorycommittee/ucm383186.pdf>.
16. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/arthritisadvisorycommittee/ucm383181.pdf>.
17. Grosser T. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med* 2017; 376: 1389-90.
18. FitzGerald, GA. ImPRECISION: Limitations

- to Interpretation of a Large Randomized Clinical Trial. *Circulation* 2017; 135: 113–115.
19. Lundh, A., Lexchin, J., Mintzes, B., Schroll, J. B., & Bero, L. Industry sponsorship and research outcome. *The Cochrane Library* 2017.
20. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology* 2007; 7:10.
21. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 1167-70.
22. Chan AW, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004; 291: 2457-65.
23. Hill KP, Ross JS, Egilman DS, Krumholz HM. The ADVANTAGE seeding trial: a review of internal documents. *Ann Intern Med* 2008; 149(4): 251-8.
24. Lisse JR, Perlman M, Johansson G, Shoemaker JR, Schechtman J, Skalky CS, et al. ADVANTAGE Study Group. Gastrointestinal tolerability and effectiveness of rofecoxib versus naproxen in the treatment of osteoarthritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 139: 539-46.