

Revisión sistemática sobre la eficacia, tolerabilidad y seguridad del celecoxib

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son eficaces para aliviar los síntomas de la artrosis y de la artritis reumatoide (AR), pero su administración puede ocasionar graves complicaciones gastrointestinales (GI), a veces mortales. Su efecto antiálgico y antiinflamatorio se debe a la inhibición de las dos isoenzimas de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2). Como la toxicidad gastrointestinal se debe a la inhibición de la COX-1, se han desarrollado inhibidores específicos de la COX-2, como el celecoxib. Los autores de este estudio realizaron una revisión sistemática de los ensayos clínicos para determinar si el celecoxib es tan eficaz como los demás AINE en el tratamiento de la artrosis y la AR, y si tiene mayor tolerabilidad y seguridad GI.

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, controlados y doblemente enmascarados que compararan el celecoxib con el placebo u otro AINE, administrados durante un mínimo de 12 semanas, en pacientes con AR o artrosis, y que describieran resultados de eficacia, tolerabilidad o seguridad. Se procuró incluir todos los ensayos clínicos que cumplieran estos requisitos, estuvieran publicados o no. La calidad de los estudios se evaluó en función del método de aleatorización, de la ocultación del grupo asignado, del doble enmascaramiento, de que se completara el seguimiento y de que el análisis se realizara por intención de tratar.

Las medidas de eficacia fueron, para la artrosis, los índices de dolor (puntuación de 0 a 20), rigidez (0 a 8) y función física (0 a 68) de las universidades Western Ontario y McMaster (WOMAC), y para la AR, el índice de mejoría del 20% del *American College of Rheumatology* (ACR20) y la disminución de los recuentos de articulaciones dolorosas o dolorosas y tumefactas. La tolerabilidad se evaluó en función del porcentaje de abandonos por efectos adversos a las 12 semanas, y la seguridad GI, comparando la incidencia de úlceras detectadas mediante endoscopia a las 12 y 24 semanas, así como la incidencia de úlceras, perforaciones, hemorragias y obstrucciones sintomáticas (UPHOS) a las 24 semanas.

Se realizaron metaanálisis separados para cada comparación y resultado. La eficacia se analizó separadamente para la artrosis y la AR, mientras que la tolerabilidad y la seguridad se analizaron juntas para ambas enfermedades. Para las variables di-

cotómicas se utilizaron el riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza del 95% (IC95), y para las continuas, las diferencias entre las medias.

Se identificaron 17 ensayos clínicos, 9 de los cuales, todos de buena calidad y con un total de 15 187 pacientes, cumplían los criterios de inclusión.

A las 12 semanas, 56% de los pacientes tratados con placebo habían abandonado el estudio por falta de eficacia o por acontecimientos adversos. En los grupos tratados con celecoxib u otros AINE, este porcentaje fue menor (39% con celecoxib, 200 mg/día; 32% con celecoxib, 400 mg/día; 39% con naproxeno, 1 000 mg/día, y 26% con diclofenaco, 150 mg/día).

En comparación con el placebo, el celecoxib proporcionó una mejoría significativa de todas las medidas de eficacia, tanto en la AR como en la artrosis. En los ensayos clínicos que compararon el celecoxib con otros AINE, todos los fármacos fueron igualmente eficaces según todas las medidas de eficacia, tanto en la AR como en la artrosis.

Los abandonos debidos a acontecimientos adversos fueron más frecuentes en los pacientes tratados con celecoxib que en los tratados con placebo: RR = 1,49 (IC95: 1,15 a 1,92) para la totalidad de los acontecimientos adversos, y RR = 1,68 (IC95: 1,07 a 2,65) para la totalidad de los acontecimientos adversos GI. Sin embargo, los abandonos por dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas o vómitos no fueron significativamente más frecuentes con el celecoxib que con el placebo.

No hubo diferencias significativas entre los pacientes tratados con celecoxib y los tratados con otros AINE en lo que se refiere a los abandonos por cualquier acontecimiento adverso, pero sí las hubo con respecto a los abandonos por acontecimientos adversos GI —46% menor en los tratados con celecoxib (IC95: 29 a 58%)—, a la incidencia de úlceras detectables por endoscopia a las 12 semanas —71% menor en los tratados con celecoxib (IC95: 59 a 79%)— y a la incidencia de UPHOS a las 24 semanas —39% menor en los tratados con celecoxib (IC95: 4 a 61%)—.

Como hay muchos pacientes tratados con aspirina para prevenir las enfermedades cardiovasculares y como la aspirina también inhibe la COX-1, aumentando así el riesgo de complicaciones GI, se realizó un subanálisis de los pacientes tratados con aspirina. La incidencia de úlceras detectadas por endoscopia disminuyó en 51% (IC95: 14 a 72%) en

los tratados con celecoxib, en comparación con los tratados con otros AINE; esta reducción fue mayor en los pacientes que no estaban tomando aspirina (73%; IC95: 52 a 84%).

En resumen, este metaanálisis revela que el celecoxib es tan eficaz como los demás AINE en la AR y la artrosis, que posee una tolerabilidad y seguridad GI significativamente mayor que estos, y que esta mayor seguridad GI sigue manifestándose incluso en pacientes tratados con aspirina. En opinión de los autores, los datos existentes no indican que se deba retirar el celecoxib en pacientes tratados con aspirina, al contrario de lo que han recomendado algunas autoridades. (Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 325:619–623).

Inmunoterapia con *Mycobacterium vaccae* (SRL172) como adyuvante del tratamiento antituberculoso en pacientes infectados por el VIH

Pese al tratamiento antituberculoso y a la buena respuesta clínica y microbiológica a la quimioterapia convencional de corta duración, las tasas de mortalidad de los pacientes con tuberculosis (TBC) infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) siguen siendo elevadas en el África subsahariana. Por consiguiente, hay una necesidad urgente de encontrar tratamientos que mejoren el desenlace clínico de la TBC en estos pacientes.

En un intento de modificar la respuesta inmunitaria, se ha estudiado la posible utilidad de la administración de inmunoterapia con *Mycobacterium vaccae* (SRL172). Los resultados de los estudios iniciales indicaron que este tratamiento podría ser útil. Como la vacuna es barata y fácil de administrar, se podría utilizar en los programas de control de la TBC en los países en desarrollo. Sin embargo, todavía no se han realizado ensayos clínicos formales para determinar si el SRL172 reduce la mortalidad de los pacientes con TBC infectados por el VIH.

El objetivo de este ensayo clínico aleatorizado, doblemente enmascarado, controlado con placebo, consistió en determinar si la inmunoterapia con una única dosis de SRL172 administrada como complemento de la quimioterapia antituberculosa convencional de corta duración mejora la supervivencia de adultos centroafricanos con TBC pulmonar e infectados por el VIH. La principal medida de eficacia fue la mortalidad por todas las causas. Como medidas secundarias se incluyeron la seguridad, la conversión de los cultivos a los 2 meses

y los resultados bacteriológicos 12 meses después del comienzo de la quimioterapia antituberculosa.

El estudio se realizó entre septiembre de 1996 y octubre de 1998. Se consideraron elegibles todos los adultos diagnosticados de TBC pulmonar con frotis de esputo positivo. Los criterios de inclusión fueron: edad de 18 a 60 años; deseo de recibir la vacuna, cumplir la totalidad del tratamiento antituberculoso, acudir a las consultas de seguimiento durante 18 meses y someterse a pruebas de detección del VIH; domicilio identificable; ausencia de enfermedades graves que no fueran la TBC y esperanza de vida de 2 semanas como mínimo. Se excluyeron las embarazadas. Tras el examen inicial, todos los pacientes comenzaron a recibir quimioterapia antituberculosa convencional de corta duración (8 meses), siguiendo las normas de los respectivos programas nacionales de lucha contra la TBC. Aleatoriamente, los pacientes fueron asignados para recibir una sola inyección de 0,1 mL de SRL172 que contenía 10^9 microorganismos muertos por calentamiento (*M. vaccae*, cepa NCTC11659) o placebo. La inyección se administró a las 2 semanas del comienzo de la quimioterapia antituberculosa.

De los 1 442 pacientes con TBC examinados inicialmente, 1 229 fueron asignados aleatoriamente (1 079 en Lusaka y 150 en Karonga). Después de excluir a 84 pacientes por diferentes motivos, quedaron 1 145 para el análisis, 760 de ellos positivos al VIH. De estos 760, 374 fueron asignados al tratamiento con SRL172 y 386 al tratamiento con placebo. Los dos grupos de tratamiento presentaban características similares, tanto entre los positivos como entre los negativos al VIH. El porcentaje de seguimiento a los 12 meses fue de 88% en ambos grupos de tratamiento.

Entre los pacientes VIH-positivos en los que se efectuaron cultivos a las 8 semanas, estos fueron negativos en 178 de 217 (82,0%) tratados con SRL172 y en 209 de 239 (87,4%) tratados con placebo ($P = 0,14$). En los VIH-negativos, las cifras correspondientes fueron 88 de 112 (79,0%) y 77 de 116 (66,0%) ($P = 0,06$). La proporción de pacientes con cultivos negativos a los 12 meses fue similar con ambos tratamientos: 88% con SRL172 y 87% con placebo.

Entre los pacientes VIH-positivos, fallecieron 109 de 372 asignados al tratamiento con SRL172, lo cual representa una mortalidad de 19,5 por 100 personas-año (intervalo de confianza de 95% [IC95]: 16,0 a 23,6), y 107 de 386 asignados al tratamiento con placebo, lo cual representa una mortalidad de 19,3 por 100 personas-año (IC95: 15,8 a 23,3). En el análisis de regresión de Cox estratificado por centro, la razón de riesgos instantáneos (*hazard ratio*) de muerte (SRL172/placebo) fue de 1,03 (IC95: 0,79 a 1,35).

El SRL172 no causó acontecimientos adversos graves.