

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS: ¿TENEMOS CLARO SU RIESGO CARDIOVASCULAR?

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen desde hace tiempo un grupo farmacológico usado ampliamente entre la población y cuyo consumo está originado tanto por la prescripción médica como por la automedicación. Además, durante los últimos años el consumo se ha incrementado aun más, de modo que el ibuprofeno llegó a ser en 2008 el tercer principio activo más prescrito del Sistema Nacional de Salud español.¹

Según la base de datos de facturación de recetas del Servicio de Salud de las Islas Baleares, entre enero y agosto de 2010 se prescribieron 30,06 DHD (dosis por habitante y día) de ibuprofeno, naproxeno y diclofenaco, y 5,31 DHD de Coxibs.

La utilización de AINE en terapéutica no está exenta de riesgos: las reacciones adversas más importantes son las de tipo gastrointestinal (perforación, úlcera, hemorragia) y las complicaciones cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, ictus). Las primeras suelen ser tenidas en cuenta tanto por los clínicos como por los pacientes —prescribiendo o demandando el consabido *protector* gástrico—, pero los riesgos cardiovasculares nos parecen algo lejano e improbable. Por este motivo revisamos a continuación la evidencia científica disponible sobre el riesgo cardiovascular asociado a los AINE.

1. MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTOS CARDIOVASCULARES²

Los AINE ejercen la acción antiinflamatoria inhibiendo la enzima ciclooxigenasa (COX), que transforma el ácido araquidónico en prostaglandinas. Los AINE tradicionales (AINE-t) —como el ibuprofeno, el naproxeno o el diclofenaco— inhiben las dos isoformas de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2). Por el contrario, los inhibidores selectivos de la COX-2 (más conocidos como Coxibs) ejercen la acción antiinflamatoria sin afectar a la COX-1, relacionada con las funciones de mantenimiento del epitelio gástrico, lo que teóricamente supondría una ventaja en cuanto a la seguridad gastrointestinal.

Los AINE también pueden ocasionar efectos trombóticos; uno de los mecanismos que se han postulado es la inhibición selectiva de la COX-2, que podría originar un desequilibrio entre los prostanoides: disminuiría la producción de prostaciclina —de acción vasodilatadora e inhibidora de la agregación plaquetaria— pero no disminuiría la producción del tromboxano A₂ —con propiedades protrombóticas—, circunstancia que sí ocurre cuando se inhibe a la COX-1.

1.1. Riesgo cardiovascular de los Coxibs

Desde que entraron en el mercado, algunos Coxibs han sido retirados por motivos de seguridad, por lo que actualmente los únicos fármacos orales de este grupo disponibles en España son el celecoxib y el etoricoxib.

El primer indicio de los problemas cardiovasculares que podía ocasionar el tratamiento con Coxibs se detectó en el año 2000 con la publicación del ensayo VIGOR,³ realizado en pacientes con artritis reumatoide, que comparaba el rofecoxib con naproxeno. Se observó un aumento de los acontecimientos adversos cardiovasculares en el grupo tratado con rofecoxib (1,67 por cada 100 pacientes y año) comparado con el grupo tratado con naproxeno (0,70 por cada 100 pacientes y año). La publicación de este estudio suscitó una polémica acerca de si los resultados eran debidos a un efecto cardioprotector del naproxeno o, por el contrario, a un aumento del riesgo cardiovascular originado por el rofecoxib.

En el año 2004 se publicaron los resultados del estudio APPROVe,⁴ que comparaba rofecoxib con placebo en la prevención de la recurrencia de los pólipos neoplásicos colorrectales. Después de demostrarse que el rofecoxib en tratamientos prolongados incrementa el riesgo de sufrir accidentes cardiovasculares graves (infarto agudo de miocardio e ictus), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) comunicó la suspensión de la comercialización del rofecoxib a petición del laboratorio fabricante.⁵

A raíz de la retirada del rofecoxib, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por European Medicines Agency) inició un arbitraje para evaluar la seguridad cardiovascular de todos los antiinflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2. Las medidas urgentes⁶ consistieron en contraindicar el uso de Coxibs en pacientes con cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular o insuficiencia cardiaca de grado II-IV. Debido a que los datos indicaban que el riesgo cardiovascular asociado a estos medicamentos se incrementa con la dosis y la duración del tratamiento, se recomendó utilizar la dosis más baja posible y durante el menor periodo de tiempo posible. En la nota se indicó también que la necesidad del tratamiento debe ser evaluada periódicamente, especialmente en los pacientes con artrosis. Adicionalmente, debido a que el etoricoxib se asoció a un mayor riesgo de hipertensión grave en comparación a otros Coxibs y AINE-t, se contraindicó su uso para la hipertensión no controlada y se recomendó monitorizar la presión arterial durante el tratamiento.⁶

Las conclusiones del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por Committee for Medicinal Products for Human Use) de la EMA⁷ publicadas posteriormente incluyeron además la contraindicación para la enfermedad arterial

periférica y la precaución en caso de que los pacientes presenten factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipemia, diabetes o tabaquismo).

En el año 2005 se suspendió también la comercialización del valdecoxib, dado que su balance beneficio-riesgo se consideró desfavorable a causa de reacciones cutáneas graves y potencialmente fatales.⁷

En el año 2006, Kerney et al⁸ llevaron a cabo un metanálisis que incluyó 138 ensayos clínicos con el fin de evaluar el riesgo de eventos vasculares comparando los Coxibs con los AINE-t y con placebo. No se encontraron diferencias entre los Coxibs y los AINE-t en los eventos vasculares graves (infarto de miocardio, ictus o muerte vascular). Sin embargo, se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor del naproxeno comparado con los COXIBS, tanto en los eventos vasculares graves como en el infarto de miocardio.

En el año 2008 se publicó un metanálisis⁹ que incluyó datos de 7.950 pacientes que habían participado en seis ensayos clínicos con celecoxib comparado con placebo en indicaciones diferentes a la artritis y con un seguimiento de tres años, como mínimo. El objetivo era evaluar el riesgo cardiovascular asociado a tres dosis diferentes de celecoxib y la posible relación entre el riesgo cardiovascular basal de los pacientes y los efectos cardiovasculares del celecoxib. Los resultados mostraron un aumento del riesgo cardiovascular con el celecoxib en la variable principal combinada (muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, fallo cardiaco o eventos tromboembólicos) con un cociente de riesgos (*hazard ratio*) de 1,6 (1,1-2,3). Además, este riesgo se incrementaba con la dosis y en los pacientes con riesgo cardiovascular basal elevado.

Los datos actualizados de los Coxibs continúan indicando un mayor riesgo aterotrombótico en comparación con pacientes no tratados. En pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, el riesgo es mayor en términos absolutos.¹¹

1.2. Riesgo cardiovascular de los AINE-t

La información sobre la seguridad cardiovascular de los AINE-t proviene mayormente de los ensayos clínicos realizados con los Coxibs, en los cuales han sido utilizados como comparadores. Por esta razón los datos disponibles son limitados, excepto en los casos del diclofenaco, del ibuprofeno y del naproxeno.

En octubre de 2006, la EMA publicó las conclusiones del informe del CHMP,¹⁰ que la AEMPS recogió en una nota informativa en la que actualizó los riesgos de tipo aterotrombótico de los COXIBS y de los AINE-t, resumidos a continuación:¹¹

- Diclofenaco: la administración de dosis de 150 mg/día se ha asociado a un aumento del riesgo de episodios aterotrombóticos equiparable al de algunos Coxibs —concretamente el etoricoxib—, según los resultados del programa de ensayos clínicos MEDAL.¹²
- Ibuprofeno: la administración de dosis de 2.400 mg/día puede asociarse a un aumento del riesgo de episodios aterotrombóticos. Sin embargo, para las dosis analgésicas recomendadas (≤ 1.200 mg diarios) no se ha demostrado un incremento de riesgo.
- Naproxeno: los datos actuales sugieren que la administración de 1.000 mg/día implica menor riesgo aterotrombótico en comparación con los Coxibs, pero de esta circunstancia no puede deducirse un efecto protector.

Los datos sugieren que los AINE-t, en diversa medida, podrían asociarse a un incremento moderado del riesgo de problemas aterotrombóticos (principalmente el infarto de miocardio), en especial cuando se utilizan con dosis altas y de manera continuada.

García Rodríguez et al¹³ evaluaron en un estudio de cohortes retrospectivo la asociación entre la frecuencia, la dosis y la duración del tratamiento de diferentes AINE y el riesgo de infarto de miocardio en la población general: el riesgo de infarto aumentaba con el uso crónico de AINE y se correlacionaba con la dosis y la duración del tratamiento. Además, se consideró que el grado de inhibición de la COX-2 podría ser un predictor bioquímico subrogado del riesgo de infarto de miocardio asociado al uso de AINE.

Sobre el resto de los AINE-t comercializados en España, los datos son muy limitados o inexistentes; ello es debido al menor grado de uso en el ámbito mundial y al hecho de que no han sido elegidos como grupo de comparación en los ensayos clínicos realizados con los Coxibs, por lo que no puede excluirse en ningún caso un incremento del riesgo aterotrombótico.¹¹

2. PRESENTE Y FUTURO

A pesar de lo expuesto, sigue habiendo controversia acerca de la seguridad cardiovascular de los AINE, dado que la evidencia científica disponible proviene de ensayos clínicos que no han sido diseñados específicamente con este objetivo. Es posible que en un futuro próximo tengamos más información proveniente del estudio PRECISION (por Prospective Randomized Evaluation of Celecoxibs Integrated Safety *versus* Ibuprofen or Naproxen). Este ensayo prospectivo, multicéntrico, doble ciego, ha sido diseñado para evaluar la seguridad

cardiovascular del celecoxib, del ibuprofeno y del naproxeno en pacientes con artritis y riesgo cardiovascular alto durante al menos 18 meses de seguimiento.¹⁴

3. RECOMENDACIONES PARA LA PRESCRIPCIÓN

El balance global entre el beneficio y el riesgo de los AINE continúa siendo favorable, siempre que se utilicen en las condiciones autorizadas. En la tabla siguiente¹⁵ se recogen las indicaciones, las pautas posológicas y las contraindicaciones cardiovasculares de los principales AINE-t y de los Coxibs orales comercializados.

Los datos disponibles actualmente sugieren que los AINE-t podrían asociarse a un incremento moderado del riesgo aterotrombótico, por lo que sería recomendable que en el tratamiento del dolor crónico se valorasen otras alternativas, como el paracetamol, los AINE tópicos¹⁶ o los opiáceos. En el caso que sea necesario utilizar AINE-t, se recomienda prescribirlos con la menor dosis eficaz y durante el menor periodo de tiempo posible, y valorando asociar otros analgésicos si el paciente lo necesita. El AINE-t que presenta menor riesgo cardiovascular es el naproxeno, por lo que sería el de elección para los pacientes con riesgo cardiovascular alto, incluidos los pacientes antiagregados con AAS.¹⁷

En cuanto a los Coxibs, dado que presentan un riesgo cardiovascular superior a los AINE-t se recomienda prescribirlos solo en casos seleccionados y teniendo presente que el celecoxib ofrece un perfil de seguridad cardiovascular mejor que el etoricoxib.

Laura Álvarez Arroyo. Farmacéutica. Área Sanitaria de Mallorca

José Francisco Palmer Simó. Médico de familia. Área Sanitaria de Mallorca

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses relacionado con la información que contiene este artículo.

Indicaciones, pauta posológica y contraindicaciones cardiovasculares de los AINE- t y de los Coxibs.¹⁴

| Principio activo | Indicaciones | Pauta posológica | Contraindicaciones cardiovasculares |
|--------------------|---|--|--|
| <i>Ibuprofeno</i> | <ul style="list-style-type: none"> - Artrosis, artritis reumatoide, espondiloartritis anquilosante - Torceduras y esguinces - Dolor de intensidad leve-moderada - Dismenorrea - Cuadros febriles | <p>400 mg cada 8 horas por vía oral</p> <p>Dosis máxima: 2.400 mg cada 24 horas</p> | Insuficiencia cardiaca grave |
| <i>Diclofenaco</i> | <ul style="list-style-type: none"> - Artrosis, artritis reumatoide, espondiloartritis anquilosante - Episodios agudos de gota - Dismenorrea - Inflamaciones y tumefacciones postraumáticas | <p>50 mg cada 12 horas por vía oral</p> <p>Dosis máxima: 150 mg</p> | Insuficiencia cardiaca grave |
| <i>Naproxeno</i> | <ul style="list-style-type: none"> - Artrosis, artritis reumatoide, espondiloartritis anquilosante - Episodios agudos de gota - Alteraciones musculoesqueléticas - Dismenorrea | <p>250-500 mg cada 12 horas por vía oral</p> <p>Dosis máxima: 1.500 mg durante un período inferior a las dos semanas</p> | Ninguna |
| <i>CeleCoxibs</i> | <ul style="list-style-type: none"> - Artrosis - Artritis reumatoide - Espondiloartritis anquilosante | <p>200 mg cada 24 horas o 100 mg cada 12 horas por vía oral</p> <p>Dosis máxima: 400 mg cada 24 horas por vía oral</p> | <p>Insuficiencia cardiaca congestiva (escala NYHA II-IV)</p> <p>Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular</p> |
| <i>EtoriCoxibs</i> | - Artrosis | 30-60 mg cada 24 horas por vía oral | Insuficiencia cardiaca congestiva (escala NYHA II-IV) |
| | - Artritis reumatoide | 90 mg cada 24 horas por vía oral | Hipertensión arterial con TA > 140/90 |
| | - Espondiloartritis anquilosante | 90 mg cada 24 horas por vía oral | Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular |
| | - Artritis gotosa aguda | 120 mg cada 24 horas por vía oral | Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular |

BIBLIOGRAFÍA

1. Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2008. Inf Ter del Sistema Nacional de Salud. Volumen 33, n.º 3/2009.
2. Amer M, Bead VR, Bathon J, Blumenthal RS, Edwards DN. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular disease: cautionary tale. *Cardiol Rev* 2010; 18: 204-12.
3. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofeCoxibs and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-8.
4. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K et al. Cardiovascular events associated with rofeCoxibs in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092-102.

Suspensión de comercialización de RofeCoxibs (VIOXX® y CEOXX®). Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2004/10. Disponible en <www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/rofeCoxibs-04-10.pdf> [Consulta: 23 nov 2010].
6. Antiinflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2 y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2005/05. Disponible en <www.aemps.es/actividad/alertas/docs/NI_2005-5.pdf> [Consulta: 23 nov 2010].
7. Antiinflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2: riesgo cardiovascular. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2005/12. Disponible en <www.aemps.es/actividad/alertas/docs/NI_2005-12.pdf> [Consulta: 23 nov 2010].
8. 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: 1302-8.
9. Solomon SD, Wittes J, Finn PV, Fowler R, Viner J, Bertagnolli MM et al. Cardiovascular risk of celeCoxibs in 6 randomized placebo-controlled trials. The Cross Trial Safety Analysis. *Circulation* 2008; 117: 2104-13.
10. Public CHMP Assessment report for medicinal products containing non-selective non steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDS) Disponible en <www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf> [Consulta: 23 nov 2010].
11. Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los Coxibss y AINE tradicionales. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2006/10. Disponible en <www.aemps.es/actividad/alertas/docs/NI_2006-10.pdf> [Consulta: 23 nov 2010].
12. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA et al. Cardiovascular outcomes with etoriCoxibs and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in multinational etoriCoxibs and diclofenac arthritis long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006; 368: 1771-81.
13. García Rodríguez LA, Tacconelli S, Patrignani P. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1628-36.
14. Becker MC, Wang TH, Wisniewski L, Wolski K, Libby P, Lüscher TF et al. Rationale, design, and governance of Prospective Randomized Evaluation of CeleCoxibs 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: 606-12.
15. Fichas técnicas de Neobrufen®, Voltaren®, Naprosyn®, Celebrex® y Arcoxia®. Disponibles en <www.aemps.es> [Consulta: 23 nov 2010].

16. Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2008. National Institute for Health and Clinical Excellence. Disponible en <www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG059FullGuideline.pdf> [Consulta: 23 nov 2010].
17. Scheiman JM. Which NSAID for your patient with osteoarthritis? Journal of Family Practice online 2010; 59: E1-6. Disponible en <www.jfponline.com/pages.asp?id=9075> [Consulta: 23 nov 2010].