



resumen

Objetivo. Revisar los datos sobre el riesgo cardiovascular asociado al uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tradicionales y selectivos de la COX-2. **Material y métodos.** Se realizó en MEDLINE una búsqueda de estudios observacionales, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas que evalúen el riesgo cardiovascular de los AINE en comparaciones entre estos o frente a no tratar con AINE. También se buscaron en MEDLINE guías de práctica clínica y en las páginas web de la Agencia Europea de Medicamentos y de la U.S. Food and Drug Administration recomendaciones sobre el manejo de dicho riesgo. Si existe una revisión sistemática que sintetiza los datos de varios estudios, se presentan únicamente los resultados de ésta. **Resultados y conclusiones.** La distinción entre AINE tradicionales y coxibs carece de sentido, ya que algunos de los primeros tienen una selectividad hacia la COX-2 similar a la de los segundos. Los AINE selectivos de la COX-2 se asocian a un mayor riesgo cardiovascular, por lo que no deben usarse en pacientes en los que éste se encuentre elevado. El ibuprofeno a dosis de hasta 1.200 mg/día y el naproxeno son los AINE con mejores datos de seguridad cardiovascular. El diclofenaco parece acarrear un riesgo mayor. Hay que valorar la utilización de alternativas a los AINE más seguras, y usar éstos a las dosis más bajas y durante el menor tiempo posible. Se debe evitar en lo posible el uso de AINE en pacientes con insuficiencia cardíaca y en los tratados con ácido acetilsalicílico.

Antiinflamatorios no esteroideos y riesgo cardiovascular

JAVIER GARJÓN PARRA

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas. SNS-O

MIGUEL ÁNGEL IMÍZCOZ ZUBICARAY

Servicio de Cardiología. Hospital de Navarra. SNS-O

CARLOS AMÉZQUETA GOÑI

Sección de Evaluación y Calidad Asistencial de AP. Centro de Salud Iturrama. SNS-O

Introducción

En 2004 el rofecoxib fue retirado del mercado debido al incremento de eventos cardiovasculares observado en ensayos clínicos. Este hecho, complicado con un lamentable falseamiento en la comunicación de los efectos adversos¹, originó una razonable alarma que ha obligado a replantearse la seguridad cardiovascular de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tradicionales y de los selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), conocidos como coxibs. Desde ese momento se han ido publicado estudios con la intención de conocer mejor el perfil de seguridad de estos fármacos. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha emitido diversas alertas sobre el asunto, ha modificado las fichas técnicas de los productos para introducir nuevas contraindicaciones y precauciones, y ha elaborado un informe detallado que utiliza datos tanto de ensayos clínicos como de estudios epidemiológicos publicados o no².

Los AINE son uno de los grupos farmacológicos de más amplia utilización. Tratando de hacer una aproximación a la situación en Navarra, a 16.200 pacientes se les están prescribiendo en tratamientos prolongados lo que supone aproximadamente el 3% de la población. De ellos un 14% están además siendo tratados con antiagregantes o anticoagulantes*.

Viendo la tabla 1, sorprende el elevado porcentaje de pacientes que toman coxib teniendo patologías cardiovasculares que contraindican su uso.

AINE tradicionales y coxibs. ¿Son tan diferentes?

Aunque en muchos trabajos se establece una distinción entre los AINE tradicionales y los coxibs, en realidad algunos de los primeros como el meloxicam y el diclofenaco presentan una selectividad para la COX-2 del mismo orden que la de algún coxib^{3,4} (figura 1). Esto es importante cuando se van a comparar los riesgos cardiovasculares de los distintos fármacos, ya que éstos generalmente se asocian con la selectividad hacia la COX-2 (figura 2). Para aumentar la confusión, la clasificación de los fármacos en función de su selectividad hacia la COX-2 no es uniforme en los distintos estudios. Alguna guía reciente recomienda abandonar la distinción entre coxib y AINE tradicionales y referirse únicamente a AINE siendo conscientes de la diferente selectividad hacia la COX-2 y perfil de efectos adversos de cada principio activo⁵.

¿Por qué aumenta el riesgo cardiovascular?

Se han propuesto varios mecanismos que expliquen el incremento del riesgo cardiovascular con los AINE. El más obvio es la elevación de la presión arterial y la retención de líquidos que producen los AINE tradicionales y los coxibs.

La implicación de la selectividad hacia la COX-2 en el riesgo cardiovascular puede basarse en el desequilibrio entre la producción de prostaciclina

Tabla 1. Algunos datos recogidos a nivel de centro de salud sobre la prescripción de AINE en Navarra correspondientes al periodo enero-diciembre de 2008.

INDICADOR	MEDIANA	RANGO INTERCUARTIL
% De usuarios crónicos ^a de AINE que tienen más de 70 años	49%	41% a 57%
% De usuarios crónicos ^a de AINE con patología cardiovascular ^b	23%	20% a 28%
% De usuarios de coxibs con patología cardiovascular ^b	11%	10% a 14%

(a) Pacientes que los tienen prescritos en el circuito de crónicos de OMI-AP.

(b) Isquemia cardíaca, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular/ictus/apoplejía, enfermedad cerebrovascular, arteriosclerosis/ enfermedad arterial periférica.

(*) Datos de facturación de recetas periodo mayo-julio de 2008. Se cuentan los pacientes a los que se les dispensó más de 30 dosis diarias definidas en ese periodo.

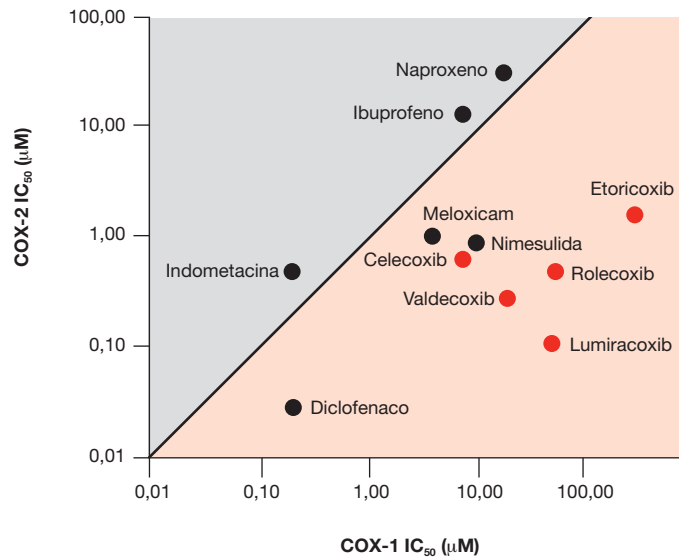
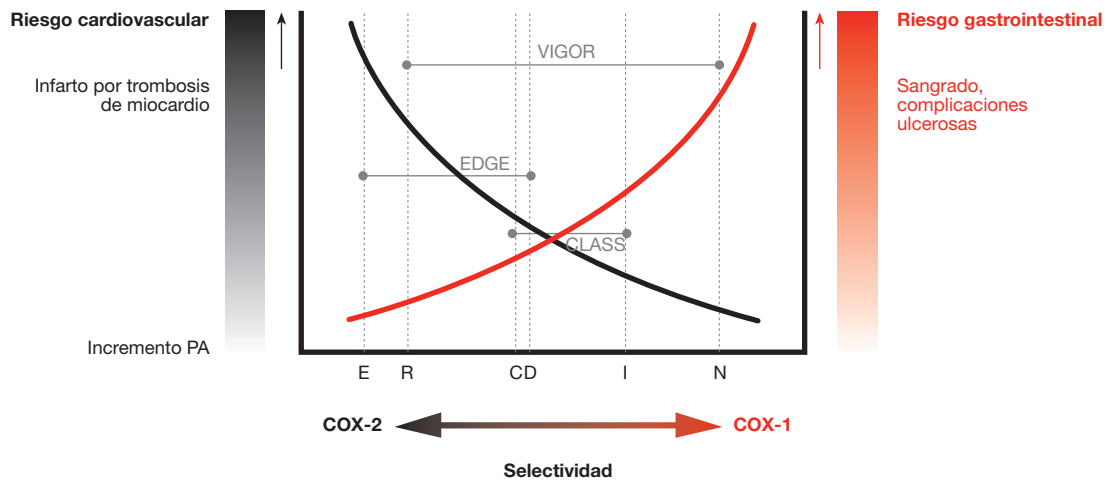


Figura 1. Comparación de la selectividad hacia la COX-1 y la COX-2 de distintos AINE. Cuanto más se aleje un fármaco de la diagonal sobre ésta, más selectividad tendrá hacia la COX-1. Correspondientemente, cuanto más se aleje de la diagonal bajo ésta, más selectivo será de la COX-2 (adaptado de la referencia 4).



E: Etoricoxib. **R:** Rofecoxib. **C:** Celecoxib. **D:** Diclofenaco. **I:** Ibuprofeno. **N:** Naproxeno.

Figura 2. Implicación de la selectividad hacia la COX-1 o la COX-2 en el riesgo cardiovascular y gastrointestinal. Cuanta más diferencia de selectividad haya entre dos fármacos, más probable será encontrar diferencias de riesgo en ensayos clínicos que los comparen (adaptado de la referencia 4).

Los coxib son los AINE de más riesgo cardiovascular

y la de tromboxano. Las plaquetas sólo tienen COX-1, que produce tromboxano, un potente proagregante y vasoconstrictor. Por el contrario, las células endoteliales producen prostaciclina, a través de la COX-2, con propiedades vasodilatorias y antiagregantes. El exceso de tromboxano no contrarrestado por la prostaciclina podría ser el responsable del aumento de riesgo trombótico^{4,6}.

¿Cuál es la calidad de los datos sobre el riesgo cardiovascular de los AINE?

Los datos provienen de fuentes diversas, cada una con sus limitaciones. Los ensayos clínicos de los que se obtiene la información no estaban diseñados para medir el riesgo cardiovascular, por lo que los datos provienen de análisis a posteriori. Además, los estrictos criterios de inclusión de pacientes pueden hacer que no sean representativos de la población general.

Por otro lado, los estudios observacionales pueden presentar diversos sesgos, por ejemplo confusión por indicación o gravedad (cuanto más enfermo está un paciente, más probable que se prescriban fármacos).

¿Cuál es el riesgo cardiovascular de los AINE?

Ensayos clínicos de coxibs frente a placebo o AINE tradicionales

Un metanálisis que evaluó el número de eventos vasculares graves (infarto de miocardio, ictus, muerte de causa vascular) de los coxibs y de los AINE tradicionales encontró para los pacientes tratados con coxibs un 42% de aumento relativo en la incidencia (fundamentalmente de infarto de miocardio) respecto al placebo (1,2% / año con coxibs frente al 0,9% / año con placebo). Este riesgo puede suponer, en conjunto de la población, 3 (IC 95% 1 a 5) casos extra de episodios aterotrombóticos graves por cada 1.000 pacientes-año en tratamiento. Por hacer una comparación, usando estatinas en prevención primaria se evitan 4 episodios coronarios mayores por cada 1.000 pacientes-año⁷. El aumento absoluto del riesgo es mucho mayor en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. Los coxibs presentaron más riesgo que el naproxeno, fundamentalmente debido al infarto de miocardio (tabla 2)⁸.

Ensayos clínicos con celecoxib

Tras la retirada del rofecoxib, los ensayos APC (*Adenoma Prevention with Celecoxib*), PreSAP (*Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps*) y ADAPT (*Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial*) se interrumpieron prematuramente ante el incremento del riesgo cardiovascular con celecoxib observado en el primero. La tabla 3 presenta los datos de los ensayos clínicos más importantes y los metanálisis que valoran el riesgo cardiovascular del fármaco.

Tabla 2. Comparación de los coxibs frente a placebo u otros AINE. Tasas y razones de tasas (RT)⁸.

	COXIB FRENTE A PLACEBO	COXIB FRENTE A OTROS AINE	COXIB FRENTE A NAPROXENO	COXIB FRENTE A AINE NO NAPROXENO
Eventos vasculares				
%/Año	1,2% vs 0,9%	1,0% vs 0,9%	1,1% vs 0,7%	0,9% vs 1,1%
RT (IC95%)	1,42 (1,13 a 1,78)	1,16 (0,97 a 1,38)	1,57 (1,21 a 2,03)	0,88 (0,69 a 1,12)
Infarto de miocardio				
%/Año	0,6% vs 0,3%	0,6% vs 0,4%	0,6% vs 0,3%	0,5% vs 0,4%
RT (IC95%)	1,86 (1,33 a 2,59)	1,53 (1,19 a 1,97)	2,04 (1,41 a 2,96)	1,20 (0,85 a 1,68)
Ictus				
%/Año	0,4% vs 0,4%	0,3% vs 0,4%	0,4% vs 0,4%	0,2% vs 0,4%
RT (IC95%)	1,02 (0,71 a 1,47)	0,83 (0,62 a 1,12)	1,10 (0,73 a 1,65)	0,62 (0,41 a 0,95)
Muerte de causa vascular				
%/Año	0,3% vs 0,2%	0,3% vs 0,3%	0,3% vs 0,2%	0,2% vs 0,3%
RT (IC95%)	1,49 (0,97 a 2,29)	0,97 (0,69 a 1,35)	1,47 (0,90 a 2,40)	0,67 (0,43 a 1,06)

Tabla 3. Ensayos clínicos y metanálisis que miden eventos cardiovasculares asociados al consumo de celecoxib.

ESTUDIO Y POBLACIÓN	MEDICIONES	INTERVENCIONES Y RESULTADOS
CLASS (Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study)⁹ 8.059 pacientes con artrosis o artritis reumatoide Duración de tratamiento: mediana 6 a 9 meses	Incidencia de eventos tromboembólicos	Celecoxib 400 mg/12h: 1,3% Ibuprofeno 800 mg/8h: 1,1% Diclofenaco 75 mg/12h: 1,4% Sin diferencias estadísticamente significativas Celecoxib vs resto AINE: riesgo relativo (RR) = 1,1 (IC95% 0,7 a 1,6)
APC y PreSAP¹⁰ 3.596 pacientes en prevención de recurrencia de adenomas colorrectales Seguimiento previsto: 37 meses Se consiguió en el 77% de los pacientes del APC y en el 54% del PreSAP	Variable combinada muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio, ictus o insuficiencia cardiaca	Celecoxib 400-800mg /día frente a placebo Razón de riesgos (HR)*= 1,9 (IC95% 1,1 a 3,1)
Metanálisis de Kearney et al⁸ 41 ensayos clínicos de al menos 4 meses de duración 13.929 pacientes-año	Eventos vasculares graves (infarto de miocardio, ictus, muerte de causa vascular)	Celecoxib: 0,9%/año Placebo: 0,6%/año
Metanálisis de Caldwell et al¹¹ Ensayos clínicos doble-ciego de al menos 6 semanas de duración Frente a placebo: 4 estudios, 4.422 pacientes Frente a placebo, paracetamol, otros AINE: 5 estudios, 12.780 pacientes	Infarto de miocardio	Celecoxib frente a placebo: razón de odds (OR) = 2,26 (IC95% 1,0 a 5,1) Celecoxib frente a placebo, paracetamol, otros AINE: OR = 1,88 (IC95% 1,15 a 3,08) No se encontraron diferencias en la incidencia de ictus, muerte de causa cardiovascular ni en la variable compuesta de todos estos resultados
Metanálisis de Chen et al¹² Ensayos clínicos doble-ciego de al menos 4 semanas de duración Frente a placebo: 8 estudios, 8.183 pacientes Frente a otros AINE: 13 estudios, 29.568 pacientes	Infarto de miocardio	Celecoxib frente a placebo: OR = 1,68 (IC95% 0,82 a 3,42) Celecoxib frente a otros AINE: OR = 1,51 (IC95%: 0,93 a 2,45)
ADAPT¹³ 2.528 pacientes mayores de 70 años con antecedentes familiares de enfermedad de Alzheimer 4.660 pacientes-año	Incidencia de variable combinada de muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardiaca congestiva y ataque isquémico transitorio	Celecoxib 200 mg/12h: 5,54% Naproxeno 220 mg/12h: 8,25% Placebo: 5,68% Celecoxib frente a placebo: HR = 1,10 (IC95% 0,67 a 1,79) Naproxeno frente a placebo: HR = 1,63 (IC95% 1,04 a 2,55)
Metanálisis de Solomon et al¹⁴ Ensayos de al menos 3 años de duración prevista para indicaciones distintas de la artritis o la artrosis 6 ensayos, 16.070 pacientes-año	Variable compuesta de muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardiaca o evento tromboembólico	Celecoxib frente a placebo: Conjunto de dosis: HR = 1,6 (IC95%: 1,1 a 2,3) Celecoxib 400 mg/24h: HR = 1,1 (IC95% 0,6 a 2,0) Celecoxib 200 mg/12h: HR = 1,8 (IC95% 1,1 a 3,1) Celecoxib 400 mg/12h: HR = 3,1 (IC95% 1,5 a 6,1) Para los pacientes de mayor riesgo basal, el riesgo en términos relativos era también mayor

(*) La razón de riesgos (*hazard ratio*, HR) es una medida de asociación que se usa en el análisis de supervivencia mediante regresión de Cox; es similar al riesgo relativo con la diferencia de que incorpora el tiempo en el que se producen los sucesos. Se puede consultar una exposición sobre el tema en: Martínez-González MA et al. ¿Qué es el hazard ratio? Nociones de análisis de supervivencia. Med Clin (Barc). 2008;131(2):65-72.

Ensayos clínicos con etoricoxib

La información que tenemos sobre el fármaco proviene fundamentalmente del programa MEDAL, en el que se analizó la incidencia de eventos cardiovasculares trombóticos (infarto de miocardio, angina inestable, trombo intracardiaco, parada cardiaca con resucitación, ictus trombótico, trombosis cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, trombosis venosa periférica, embolismo pulmonar, trombosis arterial periférica, muerte súbita o inexplicada) en los ensayos que comparaban etoricoxib a dosis de 60 ó 90 mg/día con diclofenaco 150 mg/día. Se incluyeron 34.701 pacientes con artrosis o artritis reumatoide y el seguimiento medio fue de 18 meses.

No se encontraron diferencias entre etoricoxib y diclofenaco en la incidencia de eventos trombóticos en conjunto [1,25 por 100 pacientes-año con etoricoxib frente a 1,19 con diclofenaco; HR = 1,03 (IC95%: 0,89 a 1,18)]. Tampoco se observaron diferencias en la variable combinada de infarto de miocardio, ictus o muerte por causa vascular. Sin embargo, los abandonos por edemas o por incrementos de la presión arterial fueron más con etoricoxib¹⁵. Un problema con este estudio es que, como veremos, el diclofenaco se asocia a un mayor riesgo cardiovascular que otros AINE y, por lo tanto, no era el comparador más adecuado⁶.

Usar AINE en pacientes postinfartados o con insuficiencia cardiaca aumenta el riesgo de muerte

Cuadro 1. Contraindicaciones y precauciones cardiovasculares de los coxibs^{17,18,19}.

Los coxibs están contraindicados en:

- Insuficiencia cardiaca congestiva (NYHA II-IV).
- Cardiopatía isquémica.
- Enfermedad arterial periférica.
- Enfermedad cerebrovascular.

El etoricoxib está contraindicado, además, en hipertensión arterial no controlada (>140/90 mmHg). Se debe controlar antes de iniciar el tratamiento, a las semanas y luego regularmente.

Los pacientes que presenten factores de riesgo relevantes para el desarrollo de acontecimientos cardiovasculares como hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus o tabaquismo, sólo deberán ser tratados con coxibs después de una cuidadosa valoración.

El etoricoxib no ha sido aprobado en EE.UU. tras presentarse en un documento interno de la FDA datos que mostraban un aumento de riesgo respecto a naproxeno (tabla 4)¹⁶.

La Agencia Europea de Medicamentos ha emitido un informe advirtiendo del riesgo de elevación de la presión arterial con etoricoxib. Establece que el etoricoxib no debe prescribirse a aquellos pacientes cuya presión arterial está persistentemente por encima de 140/90 mmHg. La presión arterial debe medirse antes de iniciar el tratamiento, a las dos semanas de iniciarlo y luego periódicamente¹⁷.

Estudios observacionales

La mayor parte de la información disponible se sintetizó en un metanálisis de estudios de cohortes y de casos y controles que incluyó datos de 24 estudios (uno añadido tras la remisión del trabajo) que evaluaban el riesgo de eventos cardiovasculares graves (sobre todo infarto de miocardio y muerte súbita de causa cardiovascular) de los consumidores de AINE respecto a los no consumidores. Se observaron estos RR: celecoxib, 1,06 (IC95% 0,92 a 1,22); diclofenaco, 1,40 (IC95% 1,19 a 1,65); ibuprofeno, 1,09 (IC95% 0,99 a 1,20); naproxeno, 0,99 (IC95% 0,89 a 1,09); meloxicam, 1,24 (IC95% 1,06 a 1,45); piroxicam, 1,16 (IC95% 0,86 a 1,56); indometacina, 1,36 (IC95% 1,15 a 1,61)²⁰.

Un estudio retrospectivo de una cohorte de 11.930 mayores de 35 años con dos años de seguimiento, comparó el riesgo cardiovascular (infarto de miocardio, muerte por cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular) de diversos AINE con respecto al del ibuprofeno. Se encontró que el consumo prolongado (más de 180 días) de celecoxib se asoció a un mayor riesgo que el ibuprofeno [HR = 3,64 (IC95% 1,36 a 9,70)]; el etodolaco y el naproxeno no presentaron diferencias de riesgo con el ibuprofeno. En el consumo a corto plazo, ninguno de los fármacos estudiados presentó diferencias con ibuprofeno²¹.

Otro estudio retrospectivo de cohortes limitado a mayores de 65 años siguió a 384.322 pacientes durante tres años. Aquí se dividieron a los AINE como altamente selectivos de la COX-2 (rofecoxib, valdecoxib), moderadamente selectivos (celecoxib, etodolaco, meloxicam, nabumetona) y poco selectivos (naproxeno, ibuprofeno). Se evaluó la incidencia de infarto de miocardio y de accidente cerebrovascular (tabla 5) y se encontró que la elevada selectividad hacia la COX-2 aumentaba el riesgo de ambos. Cualquier AINE aumentaba el riesgo respecto a no consumirlos²².

Un estudio posterior evaluó la relación entre consumo de AINE y riesgo de ictus en una cohorte que

Tabla 4. Riesgo cardiovascular de etoricoxib comparado con naproxeno.

FÁRMACO	Nº PACIENTES	EVENTOS CARDIOVASCULARES/ 100 PACIENTES-AÑO (IC95%)	RIESGO RELATIVO FRENTE A NAPROXENO (IC95%)
Etoricoxib	1.960	1,09 (0,72 a 1,58)	2,72 (1,18 a 6,27)
Naproxeno	1.497	0,41 (0,16 a 0,83)	

Fuente: FDA, presentación de Shibuya R. Disponible en: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/slides/2007-4290s1-01-02-FDA-Shibuya.ppt [Accedido 11/11/2008]

incluyó 70.063 pacientes-año. Los AINE se clasificaron en tres grupos: selectivos de la COX-1 (indometacina, piroxicam, ketoprofeno, flurbiprofeno, azapropazona); no selectivos (diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, nabumetona, sulindac) y selectivos de la COX-2 (rofecoxib, celecoxib, meloxicam, etoricoxib, valdecoxib). El uso de AINE selectivos de la COX-1 no se asoció a un incremento del riesgo de ictus comparado con no utilizar AINE: HR = 1,10 (IC95% 0,41 a 2,97). En cambio, se observó un aumento de riesgo con los AINE no selectivos (HR = 1,72; IC95% 1,22 a 2,44) y con los selectivos de la COX-2 (HR = 2,75 IC 95% 1,28 a 5,95). Por principio activos las razones de riesgo fueron: rofecoxib (HR = 3,38; IC95% 1,48 a 7,74); naproxeno (HR = 2,63 IC95% 1,47 a 4,72); diclofenaco (HR = 1,60; IC95% 1,00 a 2,57); ibuprofeno (HR = 1,47 IC95% 0,73 a 3,00); celecoxib (HR = 3,79 IC95% 0,52 a 27,6). Si el análisis se limitaba a los ictus de origen isquémico, las razones de riesgo eran del mismo orden²³.

Un reciente análisis usando la General Practice Research Database, base de datos británica de atención primaria, siguió una cohorte de consumidores de AINE de entre 40 y 84 años con 630.044 pacientes-año hasta el primer infarto de miocardio. Encontró un aumento de riesgo en los consumidores recientes de coxibs: HR = 2,11 (IC95% 1,04 a 4,26); y de AINE selectivos de la COX-2 (meloxicam, diclofenaco, etodolaco): HR = 2,24 (IC95% 1,13 a 4,42); pero no para el resto de AINE tradicionales: HR = 1,33 (IC95% 0,79 a 2,24) respecto al consumo remoto de AINE²⁴.

¿Cuál es el riesgo de utilizar un AINE en un paciente que ha sufrido un infarto de miocardio?

Un estudio de cohortes, evaluó el riesgo de muerte o de nueva hospitalización por infarto de miocardio asociado al consumo de coxibs o AINE tradicionales comparado con no consumirlos en pacientes que ya habían sufrido un infarto agudo de miocardio. Incluyó 58.432 pacientes de los que 9.773 fueron rehospitalizados y 16.573 murieron. Los resultados se reflejan en la tabla 6.

Se apreciaba una importante relación dosis-efecto en todos los fármacos. El riesgo se evidenciaba para el celecoxib, tanto a dosis mayores como menores de 200 mg/día; para el ibuprofeno, a más de 1.200 mg/día; y, para el diclofenaco, a dosis iguales o mayores de 100 mg/día²⁵.

En un estudio de casos y controles se evaluó cómo el antecedente de infarto modificaba el riesgo

Cuadro 2. ¿Qué pasa con los AINE tradicionales?

Los datos de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos⁸ y de estudios observacionales²⁰ indican que los AINE tradicionales, en diversa medida, podrían asociarse a un incremento moderado del riesgo de problemas aterotrombóticos (principalmente infarto de miocardio), en especial cuando se utilizan con dosis altas y de forma continuada. Los datos de los diferentes principios activos indican algunas diferencias en su perfil de riesgo².

Naproxeno: presenta un riesgo cardiovascular menor que el de los coxibs y no se ha asociado a un incremento del riesgo cardiovascular, aunque un pequeño riesgo no puede ser excluido. No puede deducirse un efecto cardioprotector.

Ibuprofeno: a dosis altas (2.400 mg/día) se asocia a un incremento de riesgo aterotrombótico. A dosis bajas (\leq 1.200 mg/día) no se ha observado que aumente el riesgo.

Diclofenaco: a dosis de 150 mg/día se asocia a un incremento del riesgo aterotrombótico.

Para los demás AINE tradicionales los datos son insuficientes.

El gráfico que se muestra a continuación recoge las estimaciones de riesgos frente a placebo o no tratamiento obtenidos de los mayores metanálisis de estudios observacionales y de ensayos clínicos⁶.

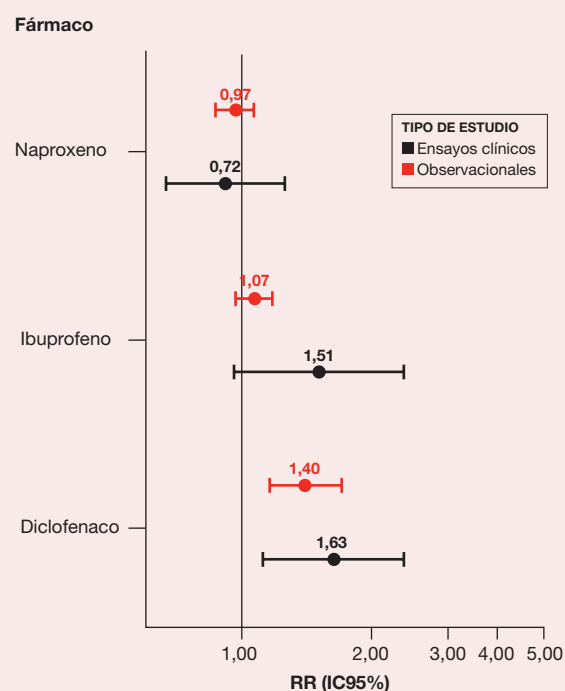


Tabla 5. Análisis multivariante del riesgo cardiovascular HR (IC95%)²².

	INFARTO DE MIOCARDIO	ACCIDENTE CEREBROVASCULAR
Selectividad hacia la COX-2		
Sin AINE	0,7 (0,5 a 0,8)	0,6 (0,5 a 0,7)
Baja	Referencia	
Moderada	1,0 (0,8 a 1,1)	1,2 (0,9 a 1,4)
Alta	1,5 (1,1 a 1,9)	1,6 (1,2 a 2,2)
Por Fármaco		
Sin AINE	Referencia	
Rofecoxib	2,5 (1,8 a 3,4)	3,0 (2,0 a 4,4)
Celecoxib	1,5 (1,1 a 2,1)	1,7 (1,1 a 2,5)
Etodolaco	1,6 (1,2 a 2,3)	2,7 (1,8 a 3,9)
Nabumetona	1,8 (1,0 a 3,2)	1,8 (0,8 a 4,1)
Ibuprofeno	1,8 (1,4 a 2,3)	1,7 (1,2 a 2,3)
Naproxeno	1,6 (1,3 a 2,1)	2,0 (1,5 a 2,7)

Tabla 6. Riesgos de muerte o de reinfarcto asociados al uso de AINE tras infarto de miocardio²⁵.

FÁRMACO	HR DE MUERTE (IC95%)	NNH* (IC95%)	HR DE REINFARTO DE MIOCARDIO (IC95%)
Rofecoxib	2,80 (2,41 a 3,25)	13 (10 a 20)	1,63 (1,27 a 2,10)
Celecoxib	2,57 (2,15 a 3,08)	14 (10 a 24)	1,50 (1,10 a 2,05)
Ibuprofeno	1,50 (1,36 a 1,67)	45 (29 a 102)	1,25 (1,07 a 1,46)
Diclofenaco	2,40 (2,09 a 2,80)	24 (16 a 45)	1,54 (1,23 a 1,93)
Otros AINE	1,29 (1,16 a 1,43)	143 (58 a 315)	1,27 (1,09 a 1,47)

(*) Número de pacientes que deben recibir AINE durante un año para producirse una muerte adicional.

de sufrir un infarto agudo de miocardio. Las razones de tasas (RT) de reinfarcto de miocardio en consumidores de AINE frente a no consumidores indicaban un aumento de riesgo para el rofecoxib (1,59; IC95% 1,15 a 2,18) y para el celecoxib (1,40; IC95% 1,06 a 1,84). Para el naproxeno (1,56; IC95% 0,68 a 3,58) y para otros AINE (0,95; IC95% 0,44 a 2,04) no se demostró un incremento del riesgo²⁶.

Cuadro 3. ¿Cuándo ocurren los eventos cardiovasculares?

Varios estudios muestran que el riesgo ya se evidencia desde el primer mes de tratamiento^{20,24}.

¿Qué ocurre si el paciente está tomando ácido acetilsalicílico para prevención cardiovascular?

Como se ve en el cuadro 1, la mayor parte de las indicaciones del ácido acetilsalicílico constituyen contraindicaciones de los coxibs. Además, no se ha demostrado una diferencia significativa en la seguridad digestiva entre los coxib + ácido acetil-

salicílico en comparación con AINE + ácido acetilsalicílico en los ensayos clínicos a largo plazo.

Hay estudios de farmacología clínica que sugieren que el ibuprofeno puede interferir con el efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico, aunque en estudios epidemiológicos no se aprecia incremento de riesgo. En ensayos clínicos se ha encontrado un pequeño aumento del riesgo a dosis de 2.400 mg/día².

Cuadro 4. Uso concomitante de AINE y AAS.

El uso de AINE en pacientes con tratamiento antiagregante con ácido acetilsalicílico debe evitarse si es posible ya que:

- Los AINE aumentan el riesgo cardiovascular que intentamos prevenir con el ácido acetilsalicílico.
- Los AINE y el ácido acetilsalicílico incrementan sinérgicamente el riesgo gastrointestinal.
- Existe la posibilidad de que algunos AINE (como ibuprofeno) interactúen con el ácido acetilsalicílico disminuyendo la eficacia de este último.

¿Y si el paciente tiene insuficiencia cardiaca?

Cuadro 5. AINE en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Los AINE deben evitarse en pacientes con insuficiencia cardiaca²⁷:

- Causan retención de sodio y vasoconstricción periférica.
- Disminuyen la eficacia de los diuréticos y de los IECA y ARAII.
- Aumentan la toxicidad de diuréticos y de IECA/ARAII aumentando el riesgo de deterioro renal.
- Aumentan el riesgo de hiperpotasemia y deterioro renal con los antagonistas de la aldosterona.
- En un reciente estudio epidemiológico han mostrado aumentar la mortalidad y la morbilidad cardiaca.

Un estudio de cohortes en pacientes que habían sido hospitalizados por insuficiencia cardiaca ha evaluado el riesgo del uso de AINE respecto al no consumirlos. Se incluyeron 107.092 pacientes de los que 60.974 murieron, 8.970 fueron hospitalizados por infarto de miocardio y 39.984 por insuficiencia cardiaca. En la tabla 7 se presentan los resultados.

El uso de cualquier AINE se asoció con un incremento de la mortalidad, encontrándose también una relación dosis efecto. El riesgo se evidenciaba para coxibs y diclofenaco a cualquier dosis, para ibuprofeno a dosis mayores de 1.200 mg/día y, para naproxeno, a más de 500 mg/día²⁸.

¿Hay que escoger entre riesgo cardiovascular y gastrointestinal?

El cuadro que emerge de los datos disponibles es que la selectividad hacia la COX-1 se asocia con mayor riesgo gastrointestinal y la selectividad hacia la COX-2 con mayor riesgo cardiovascular (figura 2).

Aunque los coxibs se asocian a un menor riesgo gastrointestinal que los AINE tradicionales, la reducción de riesgo sólo se ha evidenciado para los eventos menos graves². No hay pruebas de que, al utilizar un coxib, el riesgo sea menor que usando un AINE tradicional con un gastroprotector^{29,30}. No está claro si la ventaja en riesgo gastrointestinal de los coxibs sobre los AINE tradicionales sigue existiendo cuando ambos se administran con gastroprotección⁵.

Hay que recordar que el riesgo cardiovascular elevado, especialmente si está tratado con ácido acetilsalicílico, es una indicación de gastroprotección⁶.

Incertidumbres

La distinción estricta entre AINE tradicionales y coxibs no está justificada ni por datos clínicos ni de laboratorio, a pesar de lo cual, muchos estudios epidemiológicos la han utilizado. Ello ha conducido a considerables problemas en la interpretación de los resultados. Los datos de los ensayos clínicos están limitados a los agentes más recientes y sus comparadores. El clínico puede plantearse varias cuestiones no definitivamente resueltas:

- ¿En qué medida el celecoxib y el etoricoxib comparten el perfil de efectos cardiovasculares que obligó a la retirada del rofecoxib?
- ¿Presentan los coxibs ventajas en términos de seguridad gastrointestinal respecto al resto de AINE cuando ambos se usan asociados a gastroprotectores (lo que supone una práctica habitual)?
- ¿Serían de aplicación al diclofenaco las mismas precauciones y contraindicaciones referidas al riesgo cardiovascular que a los coxibs?
- ¿Cuál es el riesgo cardiovascular asociado a los AINE de los que carecemos de datos?

Tabla 7. Riesgo del uso de AINE en pacientes con insuficiencia cardiaca²⁸.

FÁRMACO	HR DE MUERTE (IC95%)	NNH* (IC95%)	HR DE REHOSPITALIZACIÓN POR INSUFICIENCIA CARDIACA (IC95%)	HR DE HOSPITALIZACIÓN POR INFARTO DE MIOCARDIO (IC95%)
Rofecoxib	1,70 (1,58 a 1,82)	9 (8 a 11)	1,40 (1,26 a 1,55)	1,30 (1,07 a 1,59)
Celecoxib	1,75 (1,63 a 1,88)	14 (11 a 19)	1,24 (1,12 a 1,39)	1,38 (1,13 a 1,69)
Ibuprofeno	1,31 (1,25 a 1,37)	53 (36 a 100)	1,16 (1,10 a 1,23)	1,33 (1,19 a 1,50)
Diclofenaco	2,08 (1,95 a 2,21)	11 (9 a 13)	1,35 (1,24 a 1,48)	1,36 (1,12 a 1,64)
Naproxeno	1,22 (1,07 a 1,39)	51 (22 a 158)	1,18 (1,00 a 1,40)	1,52 (1,11 a 2,06)
Otros AINE	1,28 (1,21 a 1,35)	43 (29 a 78)	1,27 (1,18 a 1,36)	1,32 (1,13 a 1,54)

(*) Número de pacientes que deben recibir AINE durante un año para producirse una muerte adicional.

Conclusiones

Debe valorarse de forma habitual la utilización de paracetamol y/o AINE tópicos como primera opción en lugar de AINE orales.

Los AINE deben prescribirse, si son necesarios, a las dosis eficaces más bajas posibles y durante el menor tiempo posible.

Los AINE selectivos de la COX-2 se asocian a un mayor riesgo cardiovascular, por lo que no deben usarse en pacientes en los que éste se encuentre elevado.

Se debe prescribir el AINE más adecuado teniendo en cuenta el perfil de riesgo vascular y gastrointestinal de cada paciente.

En pacientes con riesgo vascular elevado, el ibuprofeno a dosis bajas (máximo 1.200 mg/día) y el naproxeno son las opciones con mejores datos de seguridad. Su asociación a inhibidor de la bomba de protones es recomendable para reducir el riesgo gastrointestinal.

Hay que evitar, en lo posible, el uso de AINE en pacientes en tratamiento antiagregante con ácido acetilsalicílico.

En pacientes ancianos, con riesgo vascular elevado o con insuficiencia renal que precisen AINE de forma prolongada, es recomendable revisar periódicamente los siguientes aspectos:

- Necesidad de continuidad del tratamiento.
- Presión arterial.
- Función renal.
- Aparición de edemas.
- Signos de sangrado gastrointestinal.

A pesar de su indudable eficacia en el tratamiento de procesos inflamatorios y dolorosos, los AINE presentan efectos adversos graves, por lo que su utilización debe ser juiciosa.

Bibliografía

1. Krumholz HM, Ross JS, Presler AH, Egilman DS. What have we learnt from Vioxx? *BMJ*. 2007;334(7585):120-3.
2. Public CHMP assessment report for medicinal products containing non-selective non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). London (UK): European Medicines Agency, Post-authorisation evaluation of medicines for human use; 2006 Nov. EMEA/CHMP/442130/2006. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opiniongen/44213006en.pdf>
3. Graham DJ. COX-2 inhibitors, other NSAIDs, and cardiovascular risk: the seduction of common sense. *JAMA*. 2006;296(13):1653-6.
4. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest*. 2006;116(1):4-15.
5. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults. London: Royal College of Physicians, 2008.
6. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2007;115(12):1634-42.
7. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 2307-13.
8. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-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. White WB, Faich G, Whelton A, Maurath C, Ridge NJ, Verburg KM, et al. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol*. 2002; 89(4):425-30.
10. Solomon SD, Pfeffer MA, McMurray JJ, Fowler R, Finn P, Levin B, et al. Effect of celecoxib on cardiovas-

cular events and blood pressure in two trials for the prevention of colorectal adenomas. *Circulation*. 2006; 114: 1028-35.

11. Caldwell B, Aldington S, Weatherall M, Shirlcliffe P, Beasley R. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med*. 2006; 99: 132-40.

12. Chen LC, Ashcroft DM. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-2 inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(7):762-72.

13. ADAPT Research Group. Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *PLoS Clin Trials*. 2006;1(7):e33.

14. Solomon SD, Wittes J, Finn PV, Fowler R, Viner J, Bertagnolli MM, et al. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. *Circulation*. 2008;117(16):2104-13.

15. 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. *Lancet*. 2006; 368(9549):1771-81.

16. Avorn J. Keeping science on top in drug evaluation. *N Engl J Med*. 2007;357(7):633-5.

17. Questions and answers on the review of etoricoxib-containing medicines. London (UK): European Medicines Agency; 2008 Jun. EMEA/329177/2008. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/32917708en.pdf>

18. Ficha técnica de celecoxib: Celebrex®. Pfizer, S.A. Octubre 2007.

19. Ficha técnica de etoricoxib: Arcoxia®. Merck Sharp & Dohme. Octubre 2007.

20. 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.

21. Motsko SP, Rascati KL, Busti AJ, Wilson JP, Barber JC, Lawson KA, et al. Temporal relationship between use of NSAIDs, including selective COX-2 inhibitors, and cardiovascular risk. *Drug Saf*. 2006;29(7):621-32.

22. Abraham NS, El-Serag HB, Hartman C, Richardson P, Deswal A. Cyclooxygenase-2 selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction and cerebrovascular accident. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(8):913-24.

23. Haag MD, Bos MJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM, Stricker BH. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. *Arch Intern Med*. 2008;168(11):1219-24.

24. Hammad TA, Graham DJ, Staffa JA, Kornegay CJ, Dal Pan GJ. Onset of acute myocardial infarction after use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(4):315-21.

25. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2006;113(25):2906-13.

26. Brophy JM, Lévesque LE, Zhang B. The coronary risk of cyclo-oxygenase-2 inhibitors in patients with a previous myocardial infarction. *Heart*. 2007;93(2):189-94.

27. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):e1-82.

28. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Fosbol EL, et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med*. 2009;169(2):141-9.

29. Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med*. 2002;347(26): 2104-10.

30. Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hu WH, Wong WM, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med*. 2005;118(11):1271-8.



Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea



ISSN

1138-1043

DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea

Plaza de la Paz, s/n

31002 Pamplona

T 848429047

F 848429010

E-mail

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

COMITÉ DE REDACCIÓN

Presidenta

Cristina Ibarrola Guillén

Vocales

Cristina Agudo Pascual

M^a José Ariz Arnedo

Jesús Berjón Reyero

Jesús Arteaga Coloma

Idoia Gaminde Inda

Maite Hermoso de Mendoza

Rodolfo Montoya Barquet

Javier Gorricho Mendivil

Javier Elizondo Armendáriz

Javier Lafita Tejedor

Coordinador

Juan Erviti López

WEB

<http://www.cfnavarra.es/WebGN/SOU/publicac/BJ/sumario.htm>