



## EDITORIAL

### Antiinflamatorios no esteroideos y riesgo cardiovascular: implicaciones para la práctica clínica



### Nonsteroidal antiinflammatory drugs and cardiovascular risk: Implications for clinical practice

Eladio Fernández-Liz<sup>a,\*</sup> y María Rosa Romero Suau<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Àmbit Atenció Primària Barcelona, Institut Català de la Salut, Barcelona. España

<sup>b</sup> EAP Rio de Janeiro, Àmbit Atenció Primària Barcelona, Institut Català de la Salut, Barcelona. España

Recibido el 29 de abril de 2014; aceptado el 29 de abril de 2014

Los AINE son un grupo de medicamentos de elevado consumo, el cual se ha incrementado en España en un 26,5% desde el año 2000 al 2012 (de 38,7 DHD a 49 DHD respectivamente)<sup>1</sup>. Un estudio realizado en nuestro ámbito mostró una prevalencia de consumo del 28% en la población general, pero en mayores de 65 años fue del 38% en hombres y del 48% en mujeres, disminuyendo progresivamente a partir de los 74 años<sup>2</sup>.

Su elevado consumo junto con la cantidad de moléculas existentes, con estructuras químicas muy distintas, y la desafortunada aparición de iatrogenia renal, gastrointestinal y cardiovascular; y teniendo en cuenta que muchos pacientes presentan concomitantemente patología cardiovascular y musculoesquelética hace necesario conocer cuáles son los AINE más seguros en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

La seguridad cardiovascular sigue siendo motivo de controversia desde la introducción de los inhibidores selectivos

de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). La implicación de la selectividad hacia la COX-2 en el riesgo cardiovascular parece debida a un desequilibrio entre la producción de prostaciclina y de tromboxano. El exceso de tromboxano podría ser el responsable del aumento de riesgo trombótico. En el caso de los AINE no selectivos, la mayor inhibición de la COX-2 y la menor inhibición de la COX-1 parecen ser responsables de un mayor riesgo de eventos trombóticos<sup>3</sup>.

Aunque los inhibidores de la COX-2 se desarrollaron y promovieron con el objetivo de minimizar la toxicidad gastrointestinal grave asociada al uso de los AINE no selectivos, se observó que el rofecoxib incrementaba el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) comparado con el naproxeno (0,4% vs. 0,1%), e IAM e ictus comparado con placebo (riesgo relativo 1,92; IC 95% 1,19-3,11), y conllevó su retirada del mercado farmacéutico a nivel mundial en 2004<sup>4</sup>.

Desde entonces diversos metaanálisis y revisiones sistemáticas muestran que otros AINE también incrementan el riesgo de eventos cardiovasculares graves<sup>5–10,12</sup>. Por tanto, se hace necesario seleccionar aquellos AINE con menor toxicidad cardiovascular.

En la **tabla 1** se describen los resultados de los metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y de estudios

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [efernandezl.bcn.ics@gencat.cat](mailto:efernandezl.bcn.ics@gencat.cat), [efernandezl1998@gmail.com](mailto:efernandezl1998@gmail.com) (E. Fernández-Liz).

**Tabla 1** Riesgos relativos estimados de eventos cardiovasculares graves con los AINE (versus no uso)

AINE	Acontecimientos cardiovasculares graves; RR (IC 95%)					
	Resultado de los ensayos clínicos aleatorizados			Resultado de los estudios observacionales		
	Kearney 2006 n = 138	Trelle 2011 n = 31	CNT 2013 n = 754	McGettigan 2006 n = 23	McGettigan 2011 n = 51	Varas-Lorenzo 2013 n = 25
Coxibs	1,42 (1,13-1,78)	nr	1,37 (1,14-1,66)	nr	nr	nr
Celecoxib	1,42 (1,13-1,78)	1,43 (0,94-2,16)	nr	1,06 (0,91-1,23)	1,17 (1,08-1,27)	1,12 (1,00-1,24)
Etoricoxib	nr	1,53 (0,74-3,17)	nr	nr	2,05 (1,45-2,88)	1,97 (1,35-2,89)
Rofecoxib	1,42 (1,13-1,78)	2,12 (1,26-3,56)	nr	1,35 (1,15-1,59)	1,45 (1,33-1,59)	1,34 (1,22-1,48)
Diclofenaco	1,63 (1,12-2,37)	1,60 (0,85-2,99)	1,41 (1,12-1,78)	1,40 (1,16-1,70)	1,40 (1,27-1,55)	1,38 (1,26-1,52)
Ibuprofeno	1,51 (0,96-2,37)	2,26 (1,11-4,89)	1,44 (0,89-2,33)	1,07 (0,97-1,18)	1,18 (1,11-1,25)	1,14 (0,98-1,31)
Indometacina	nr	nr	nr	nr	1,30 (1,19-1,41)	1,40 (1,21-1,62)
Meloxicam	nr	nr	nr	nr	1,20 (1,07-1,33)	1,25 (1,04-1,49)
Naproxeno	0,92 (0,67-1,26)	1,22 (0,78-1,93)	0,93 (0,69-1,27)	0,97 (0,87-1,07)	1,09 (1,02-1,16)	1,06 (0,94-1,20)
Piroxicam	nr	nr	nr	1,06 (0,70-1,59)	1,08 (0,91-1,30)	nr

CNT: Coxib and traditional NSAID Trialist<sup>7</sup>; n: número de estudios incluidos en los metaanálisis; nr: no reportado. Modificada de McGettigan y Henry<sup>12</sup>.

observacionales que evalúan el incremento del riesgo de eventos cardiovasculares graves asociado al uso de AINE.

## ¿Cuál es el riesgo cardiovascular de los antiinflamatorios no esteroideos?

### Evidencia a partir de ensayos clínicos

Kearney et al.<sup>5</sup> publicaron un metaanálisis que evaluó el riesgo de eventos vasculares graves de los coxibs respecto a placebo y AINE no selectivos. La incidencia de eventos vasculares graves fue similar entre los coxibs y los AINE no selectivos (1,0% por año vs. 0,9% por año, respectivamente). Comparado con placebo, el riesgo fue mayor para los coxibs y el diclofenaco, pero no así para el ibuprofeno y el naproxeno.

En 2011 la publicación de Trelle et al.<sup>6</sup> mostró que en comparación con placebo, el rofecoxib y el lumiracoxib presentaban el mayor riesgo de IAM a diferencia del naproxeno.

Un metaanálisis<sup>7</sup> (2013) que incluyó 280 ensayos que comparaban un AINE con placebo y 474 ensayos que comparaban AINE entre sí mostró que los coxibs y el diclofenaco incrementaban el riesgo de eventos vasculares graves en más de un tercio. De acuerdo con los autores, por cada 1.000 pacientes tratados con un coxib o el diclofenaco durante un año, se producirían 3 eventos vasculares graves adicionales, uno de ellos mortal. En cambio, el naproxeno no aumentó el riesgo de manera significativa. El riesgo de insuficiencia cardíaca aproximadamente se duplicó para todos los AINE.

### Evidencia a partir de estudios observacionales

Un metaanálisis<sup>8</sup> que incluyó 17 estudios de casos y controles y 6 estudios de cohortes mostró que el rofecoxib y el diclofenaco presentaban el mayor riesgo. No fue así para el celecoxib, el naproxeno, el piroxicam y el ibuprofeno.

McGettigan y Henry<sup>9</sup>, en una revisión sistemática que incluyó 30 estudios de casos y controles y 21 estudios de cohortes, observaron 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 dosis. Para el ibuprofeno únicamente se observó un incremento del riesgo a dosis elevadas. El naproxeno se comportó neutral a cualquier dosis. De los fármacos menos estudiados el etoricoxib, el etodolaco y la indometacina tuvieron los mayores riesgos. El naproxeno presentó un riesgo significativamente más bajo que el ibuprofeno.

En la misma línea, en 2013 Varas-Lorenzo et al.<sup>10</sup> publicaron una revisión sistemática de estudios observacionales, en la que evaluaron el riesgo de IAM. El riesgo más bajo lo presentaron el naproxeno y el ibuprofeno. El riesgo más elevado fue para el etoricoxib, la indometacina, el diclofenaco y el rofecoxib. Con la excepción del naproxeno, a dosis más elevadas el riesgo fue mayor en población general y con cardiopatía isquémica.

Estos resultados apoyan el último dictamen de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios con relación a la seguridad del diclofenaco<sup>11</sup> en donde se considera que su riesgo es comparable a los coxibs. Por tanto, no recomiendan su uso en pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de la New York Heart Association [NYHA]), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.

En conclusión, los resultados de los estudios experimentales y observacionales indican que tanto los inhibidores selectivos como los no selectivos de la COX-2 incrementan el riesgo cardiovascular. Además, a mayor dosis y duración del tratamiento mayor riesgo, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardiovascular. Los AINE no selectivos para los que se dispone de más información son el diclofenaco, el ibuprofeno y el naproxeno.

Ante la prescripción de un AINE, se debe considerar si realmente es necesario, utilizar la dosis mínima y el menor

tiempo posible, y evitar su prescripción en pacientes con insuficiencia cardíaca. En términos de seguridad cardiovascular, la evidencia sugiere que el naproxeno y el ibuprofeno a dosis bajas (hasta 1.200 mg/día) presentan el menor riesgo, y el diclofenaco el mayor<sup>5-13</sup>. A pesar de ello, una revisión que evaluó la utilización de AINE en 15 países mostró que el diclofenaco se consumía 3 veces más que el naproxeno<sup>12</sup>.

Cabe mencionar que se conoce la existencia de una interacción farmacodinámica del ibuprofeno con el ácido acetilsalicílico que podría atenuar su efecto antiagregante y cardioprotector<sup>3</sup>. Por tanto se tendría que tener en cuenta en la selección del tratamiento en pacientes con alto riesgo de patología cardiovascular en tratamiento con ácido acetilsalicílico.

Con los datos actualmente disponibles debería recomendarse el uso del naproxeno y, como tratamiento alternativo, el ibuprofeno a dosis bajas con la salvedad anteriormente comentada y evitar la prescripción de los AINE para los que no se dispone de información.

## Bibliografía

1. INFORME DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS U/AIN/V1/15012014. Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) en España durante el periodo 2000-2012. Fecha de publicación: 27/01/2014 [consultado 10 Abr 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/AINE.pdf>
2. Fernández-Liz E, Modamio P, Catalán A, Lastra CF, Rodríguez T, Mariño EL. Identifying how age and gender influence prescription drug use in a primary health care environment in Catalonia, Spain. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65:407-17.
3. Friedewald VE, Bennett JS, Christo JP, Pool JL, Scheiman JM, Simon LS<ET AL>. AJC editor's consensus: Selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. *Am J Cardiol*. 2010;106:873-84. Erratum in: *Am J Cardiol*. 2012;109:e1.
4. Using NSAIDs in cardiovascular disease. *DTB*. 2010;48:26-9.
5. 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.
6. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschanen B, Villiger PM<ET AL>. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Network meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:c7086.
7. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration Bhala 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;382:769-79.
8. 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;296:1633-44.
9. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011;8:e1001098.
10. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, Castellsague J, Salvo F, Nicotra F, et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22:559-70.
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Diclofenaco y riesgo cardiovascular: restricciones de uso. 2013 [consultado 20 Abr 2014] Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH.FV.16-2013-diclofenaco.htm>
12. 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 Med*. 2013;10:e1001388.
13. Bases científiques emprades per elaborar l'estàndard de qualitat de prescripció farmacèutica de medicina familiar i comunitària 2013. Unitat de coordinació i estratègia del medicament. Institut Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya [consultado 10 Abr 2014]. Disponible en: [http://10.80.217.110/intranet.ics/media/upload/arxiu/sa\\_farmacia\\_dpo/Argumentaris\\_2013.MFIC.pdf](http://10.80.217.110/intranet.ics/media/upload/arxiu/sa_farmacia_dpo/Argumentaris_2013.MFIC.pdf).