

# AINE Y RIESGO CARDIOVASCULAR: LOS MENOS POSIBLES, A LA MENOR DOSIS POSIBLE Y DURANTE EL MENOR TIEMPO POSIBLE

## RESUMEN

### Antecedentes

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son ampliamente utilizados en el tratamiento sintomatológico del dolor e inflamación en pacientes con enfermedades musculoesqueléticas, incluida la artrosis. El riesgo cardiovascular asociado al uso de los AINE está siendo cuestionado desde la publicación de los resultados de varios ensayos clínicos y estudios observacionales.

### Objetivo

Analizar la evidencia disponible sobre el riesgo cardiovascular asociado al uso de AINE.

### Material y métodos

Revisión sistemática de ensayos clínicos y meta-análisis "en red" (en inglés, network meta-analysis) que permite combinar resultados de comparaciones directas entre tratamientos con comparaciones indirectas. Se realizaron búsquedas en las principales bases de datos biomédicas, resúmenes de congresos, registros de ensayos clínicos, páginas web de agencias reguladoras, y búsquedas manuales complementarias (última actualización: julio de 2009). Los fabricantes de celecoxib y lumiracoxib proporcionaron datos adicionales. Se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados y controlados que incluyeran algún AINE y se comparara con otro AINE distinto y/o frente a placebo. Como variable de resultado

principal se consideró la incidencia de infarto de miocardio. Como variables de resultado secundarias se consideraron: la incidencia de accidente cerebrovascular, la muerte cardiovascular y la muerte por cualquier causa.

### Resultados

Se incluyeron 31 ensayos y 116.429 pacientes con un seguimiento de más de 115.000 pacientes-año. Los pacientes fueron asignados a naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco, celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, lumiracoxib o placebo. Comparado con placebo, rofecoxib se asociaba con un mayor riesgo de infarto de miocardio [riesgo relativo (RR)=2,12; intervalo de confianza (IC) del 95%: 1,26- 3,56], seguido de lumiracoxib (RR=2,00; IC95%: 0,71-6,21). El ibuprofeno se asoció con mayor riesgo de accidente cerebrovascular (RR=3,36; IC95%: 1,00- 11,6), seguido de diclofenaco (RR=2,86; IC95%: 1,09-8,36). Etoricoxib (RR=4,07; IC95%: 1,23-15,7) y diclofenaco (RR=3,98; IC95%: 1,48-12,7) se asociaron con mayor riesgo de muerte cardiovascular.

### Conclusiones

Existe poca evidencia para sugerir que alguno de los AINE estudiados es seguro en términos de riesgo cardiovascular. Naproxeno parece ser menos perjudicial que el resto. El riesgo cardiovascular asociado al uso de AINE debe ser tenido en cuenta en la prescripción de cualquiera de estos medicamentos.

**Financiación:**

Swiss National Science Foundation.

**Declaración de conflicto de intereses:**

Accesible contactando al autor principal.

Correspondencia:

juni@ispm.unibe.ch

**COMENTARIO**

El riesgo cardiovascular asociado al uso de los AINE viene siendo cuestionado desde la publicación de los resultados de varios ensayos clínicos y estudios observacionales [1-3], y la retirada del mercado de rofecoxib, un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). En 2006, la Agencia Europea de Medicamentos actualizó una revisión sobre la seguridad cardiovascular para 11 AINE no selectivos (sólo 3 de ellos fueron incluidos en el presente meta-análisis: diclofenaco, ibuprofeno y naproxeno) [4]. En aquel momento, con la información disponible no se descartaba la asociación de los AINE no selectivos con pequeños incrementos del riesgo absoluto para acontecimientos trombóticos, si bien globalmente se mantenía un balance riesgo-beneficio favorable. Trelle y cols. presentan un meta-análisis de una elegancia refinada en el que se incluyen comparaciones directas e indirectas de 7 AINE (4 de ellos inhibidores selectivos de la COX-2: celecoxib, etoricoxib, rofecoxib y lumiracoxib) y placebo, considerando múltiples efectos tanto a nivel de estudios como de los distintos periodos de exposición (pacientes-año).

Globalmente, los autores observaron aumentos en el número de infartos de miocardio, accidentes cerebrovasculares y muertes cardiovasculares en pacientes que tomaban alguno de los AINE examinados. Los resultados obtenidos llevan a afirmar que todos los AINE presentan efectos adversos cardiovasculares, siendo rofecoxib el AINE más cardiotoxico (algo esperable, por otro lado). Por el contrario, naproxeno fue el AINE con mejor perfil de seguridad cardiovascular. Sin embargo, también se reconoce que la cardiotoxicidad de cada fármaco dependía de la variable

de resultado analizada (p.ej., infartos de miocardio, ictus o mortalidad cardiovascular) y que las comparaciones directas frente a placebo eran poco precisas (con intervalos de confianza amplios) estando altamente influenciadas por el número de observaciones (número de estudios, de pacientes y de acontecimientos cardiovasculares encontrados, y la duración de la exposición).

En cualquier caso, lo más sensato hasta la fecha puede que sea mantener las recomendaciones actuales [4] que incluyen: 1) En general, prescribir AINE cuando sea estrictamente necesario, a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible, 2) Tomar decisiones basadas en el perfil de seguridad global del fármaco seleccionado (considerando especialmente los efectos adversos gastrointestinales, cardiovasculares y renales) y los antecedentes personales del paciente.

**Referencias:**

- (1) Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al; 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;343:1520-8.
- (2) Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med.* 2005;352:1092-102.
- (3) Andersohn F, Suissa S, Garbe E. Use of first- and second-generation cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of acute myocardial infarction. *Circulation.* 2006;113:1950-7.
- (4) Agencia Europea de Medicamentos. Update on review of non-selective NSAIDs. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2009/11/news\\_detail\\_000161.jsp&murl=menus/news\\_and\\_events/news\\_and\\_events.jsp&mid=WCOB\\_01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/11/news_detail_000161.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WCOB_01ac058004d5c1)

**FERRÁN CATALÁ-LÓPEZ**

Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP) Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud, Valencia.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, Egger M, Jüni P. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory

drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:c7086.