

Seguridad cardiovascular de los antiinflamatorios no esteroideos. Luces y sombras

Luis A. García Rodríguez y Antonio González-Pérez

^aCentro Español de Investigación Farmacoepidemiológica (CEIFE). Madrid. España.

^bDepartamento de Genética Estructural. Nexcodex SL. Sevilla. España.

El perfil de seguridad cardiovascular de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) está siendo cuestionado desde la publicación de los resultados de varios ensayos clínicos y estudios observacionales. Si bien en un principio las investigaciones se centraban exclusivamente en los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), conocidos también como coxib, los resultados de algunos estudios recientes indican que el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular podría ser compartido por algunos de los AINE tradicionales (AINEt) en mayor o menor grado.

El uso de AINE se ha relacionado con un mayor riesgo de hipertensión¹ e insuficiencia cardíaca^{2,3}, y su posible asociación con el desarrollo de enfermedad aterotrombótica surgió a finales de los años noventa. En 2000 se publicó el primer estudio epidemiológico que mostraba un pequeño incremento del riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) asociado con el uso crónico de los AINEt⁴. Por esas fechas, los coxib empezaron a comercializarse mundialmente. El inesperado aumento del riesgo cardiovascular observado entre los pacientes tratados con dosis altas de rofecoxib en el estudio VIGOR⁵, complementado con los resultados de otros 2 estudios farmacológicos previos sobre los coxib^{6,7}, parecía indicar un efecto de clase respecto al daño cardiovascular, como consecuencia de la supresión de la prostaciclina en ausencia de la inhibición del tromboxano A₂ (TXA₂). De esta forma, una inhibición selectiva de la COX-2 podría reducir los efectos cardioprotectores de la prostaciclina en el endotelio vascular, cuya síntesis está mediada por esa enzima, sin inhibir los efectos proagregantes del TXA₂, cuya producción está controlada mayoritariamente por la isoenzima ciclooxigenasa 1 (COX-1). Sin embargo, hubo también quien postuló que el resultado observado no atendía a un incremento de riesgo asociado a rofecoxib, sino a un hipotético efecto cardioprotector

del fármaco de comparación, naproxeno, puesto que este AINE tiene una vida media larga y una mayor afinidad por la COX-1, características que le permitirían replicar el efecto del ácido acetilsalicílico (AAS). Esta hipótesis fue cuestionada desde sus comienzos por dos hechos fundamentales: en primer lugar, el naproxeno inhibe la COX-1 de forma reversible, a diferencia del AAS, que acetila de forma irreversible la enzima, y en segundo lugar, ni siquiera el efecto protector del AAS, que en los ensayos clínicos se situó en una reducción máxima cercana al 30%, podría explicar la magnitud del exceso de riesgo de infarto observado en los expuestos a rofecoxib en el VIGOR.

La retirada de rofecoxib en 2004 fue motivada por los resultados de otro estudio, el APPROVe, que como en el caso anterior no fue diseñado específicamente para evaluar la seguridad cardiovascular del fármaco, sino para estudiar su hipotético efecto protector contra la recurrencia de pólipos intestinales⁸. Ese estudio se suspendió prematuramente por el exceso de eventos aterotrombóticos en el grupo de rofecoxib comparado con el grupo placebo. Sin embargo, otro ensayo clínico en enfermos de Alzheimer no mostró un incremento de riesgo cardiovascular asociado a este fármaco⁹.

Los ensayos clínicos realizados hasta la fecha con otros inhibidores selectivos no permiten despejar todas las dudas acerca de su perfil de seguridad. Uno de los cuatro grandes ensayos clínicos realizados con celecoxib (APC) detectó un incremento importante del número de eventos cardiovasculares, así como un incremento de riesgo paralelo al aumento de dosis¹⁰. No obstante, en otros tres ensayos realizados no se repitieron estos resultados¹¹⁻¹⁴. Por otra parte, de entre una docena de estudios observacionales publicados hasta la fecha, tan sólo en dos de ellos se ha observado un incremento significativo del riesgo cardiovascular asociado al uso de este fármaco¹⁵. El contraste de estos resultados con los de rofecoxib podría estar justificado por el uso infrecuente de dosis de celecoxib por encima de 400 mg/día en la población general y por el hecho de que celecoxib parece tener una selectividad por la enzima COX-2 comparable a la mostrada por algunos AINEt y menor que rofecoxib¹⁶.

Entre los inhibidores selectivos de la COX-2 autorizados en España se encuentran también

Correspondencia: Dr. L.A. García Rodríguez.

Centro Español de Investigación Farmacoepidemiológica (CEIFE).
Almirante, 28, 28004 Madrid. España.

Correo electrónico: lagarcia@ceife.es

Manuscrito recibido el 4-5-2006 y aceptado el 9-6-2006.

etoricoxib, valdecoxib y parecoxib (profármaco del anterior de administración parenteral). Recientemente se han publicado los resultados del programa MEDAL, en el que se analiza conjuntamente tres ensayos clínicos con el objetivo de comparar la frecuencia de episodios aterotrombóticos en pacientes tratados con etoricoxib o diclofenaco. En líneas generales, tanto la incidencia de eventos aterotrombóticos como la tasa de aparición de úlceras complicadas y toxicidad en el tracto gastrointestinal bajo fueron relativamente constantes durante todo el tratamiento y similar en ambos grupos. En ese mismo estudio, el número de abandonos por edema o hipertensión y la incidencia de insuficiencia cardíaca fueron más en el grupo de etoricoxib, mientras que la incidencia de úlcera no complicada y los abandonos por episodios hepáticos fueron más frecuentes en el grupo de diclofenaco^{17,18}. Por otro lado, en dos estudios observacionales recientemente publicados, se detectó un incremento del riesgo de IAM de más del doble en pacientes tratados con etoricoxib^{19,20}.

El valdecoxib, que a pesar de estar autorizado nunca se ha comercializado en España, fue retirado recientemente del mercado europeo en parte por las reacciones cutáneas de hipersensibilidad que causaba²¹. El parecoxib, cuyo metabolito activo es el valdecoxib, sí se comercializa en España. Desafortunadamente, no existen ensayos clínicos de seguimiento prolongado con estos fármacos. No obstante, en dos estudios en los que se administró parecoxib por vía intravenosa seguido de valdecoxib por vía oral frente a placebo tras una intervención de *bypass* coronario, se observó un incremento en la aparición de eventos cardiovasculares graves^{22,23}. Sin embargo, en un estudio de cirugía general no se observó incremento de riesgo alguno asociado a la administración de estos dos fármacos²².

Si bien en un principio la atención se centró exclusivamente en los coxib, los resultados del ADAPT, un estudio planteado para comparar la incidencia de Alzheimer en mayores de 65 años tratados con celecoxib o naproxeno y suspendido de forma prematura por criterios no científicos tras la aparición de los resultados del estudio APC, añadieron aún algo más de confusión²⁴. Los resultados preliminares de ese estudio, comunicados a finales de 2004, indicaban un incremento en el número de eventos cardiovasculares (ictus, infarto de miocardio y muerte) en pacientes tratados con naproxeno respecto a los que usaron celecoxib o placebo. La idea de que el naproxeno, al que algunos habían atribuido propiedades cardioprotectoras similares a las de AAS, tuviera relación con la aparición de eventos aterotrombóticos resulta, cuando menos, sorprendente. A pesar de la escasa validez del ADAPT, ese estudio ha generado cierta alarma al señalar, por primera vez en un ensayo clínico controlado, una asociación entre el consumo de

AINEt y el riesgo cardiovascular.

A diferencia de los inhibidores selectivos de la COX-2, no se dispone de ensayos clínicos controlados con placebo que permitan evaluar la seguridad de los AINEt; la evidencia se limita a estudios observacionales o comparaciones indirectas con coxib en ensayos clínicos. En un metaanálisis de estudios observacionales, de los 3 AINEt individuales estudiados, sólo el diclofenaco resultó asociado con un aumento claro del riesgo cardiovascular, comparable en magnitud al observado con rofecoxib²⁵. En ese mismo estudio no se encontró un incremento de riesgo asociado con el uso de ibuprofeno o naproxeno. Poco se puede decir sobre otros AINE de menor uso para los que no hay aún datos suficientes. Un aspecto a reseñar, con respecto a la relación entre AINEt y riesgo cardiovascular, es la hipotética interacción farmacodinámica descrita por Catella-Lawson et al²⁶ durante el uso concomitante de ibuprofeno y AAS. Debido a la gran afinidad de ibuprofeno por la COX-1, a la que inhibe de forma reversible, la administración crónica de AAS junto con ibuprofeno podría impedir parcialmente que el AAS se uniera a la enzima, al competir ambos fármacos por el sitio de unión. Así, el uso de ibuprofeno en este tipo de pacientes podría disminuir el efecto cardioprotector del AAS. Aunque la interacción se ha demostrado en el laboratorio, no hay suficiente evidencia acerca del impacto que podría tener en población general y, de hecho, los estudios publicados sobre este tema muestran resultados contradictorios^{27,28}.

Ante esta situación, las autoridades sanitarias no permanecen indiferentes; la FDA (Food and Drug Administration) decidió el pasado año exigir que en las fichas técnicas y prospectos de todos los AINEt se incluya advertencias sobre su posible relación con la aparición de eventos aterotrombóticos similares a las descritas para los inhibidores selectivos de la COX-2. La EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products), su homólogo europeo, y la Agencia Española del Medicamento han establecido sendas comisiones de evaluación de los AINE después de estos acontecimientos. Recientemente, la EMEA hizo públicas las conclusiones de esta revisión, en las que no se descarta un pequeño aumento de riesgo de IAM asociado al uso de AINEt, sobre todo con dosis altas y uso prolongado. A pesar de ello, el informe concluye que el balance beneficio-riesgo de estos fármacos continúa siendo favorable²⁹. Recientemente la agencia española hizo pública una nota informativa dirigida a profesionales sanitarios en la que, con base en los estudios realizados, estima el exceso de casos de episodios aterotrombóticos en alrededor de 3 por cada mil personas y año en tratamiento con coxib³⁰. Por otro lado, se espera que el informe final de la comisión de evaluación de los AINE de la agencia española salga a

la luz próximamente.

Los AINE son un grupo farmacológico de uso muy extendido y creciente en la población, por lo que cualquier incremento de riesgo cardiovascular, por pequeño que sea, podría tener un gran impacto en la salud de la población. El perfil de seguridad gastrointestinal de estos fármacos ha concentrado gran atención mediática y esfuerzo investigador. La percepción del riesgo gastrointestinal ha modificado la práctica terapéutica y ha derivado en el uso generalizado y concomitante de los inhibidores de la bomba de protones y la aparición de los coxib, introducidos en el mercado con un perfil de seguridad gastrointestinal supuestamente más ventajoso que el de los AINEt. Paradójicamente, desde la introducción de estos fármacos se ha empezado a cuestionar la seguridad cardiovascular de los coxib en primer lugar y a continuación la de los AINEt. Todo apunta a que, como ocurrió con el perfil de seguridad gastrointestinal, no todos los fármacos del grupo tienen el mismo riesgo cardiovascular tal y como se usan en la práctica diaria aunque, para poder concluir esto con certidumbre, aún quedan estudios por realizar.

Bibliografía

- Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1994;121:289-300.
- Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, Ottervanger JP, Stricker BH, Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med.* 1998;158:1108-12.
- Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an unrecognized public health problem. *Arch Intern Med.* 2000;160:777-84.
- García Rodríguez LA, Varas C, Patrono C. Differential effects of aspirin and non-aspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs in the primary prevention of myocardial infarction in postmenopausal women. *Epidemiology.* 2000;11:382-7.
- 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.
- McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, Kapoor S, Lawson JA, Fitzgerald GA. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:272-7.
- Catella-Lawson F, McAdam B, Morrison BW, Kapoor S, Kujubu D, Antes L, et al. Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;289:735-41.
- 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.
- Reines SA, Block GA, Morris JC, Liu G, Nessler ML, Lines CR, et al. Rofecoxib: No effect on Alzheimer's disease in a 1-year, randomized, blinded, controlled study. *Neurology.* 2004;62:66-71.
- Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al; Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med.* 2005;352:1071-80.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial: Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA.* 2000;284:1247-55.
- 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;89:425-30.
- Singh G, Fort JG, Goldstein JL, Levy RA, Hanrahan PS, Bello AE, et al; for the SUCCESS-I Investigators. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am J Med.* 2006;119:255-66.
- Arber N, Eagle CJ, Spicak J, Racz I, Dite P, Hajer J, et al; PreSAP Trial Investigators. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med.* 2006;355:885-95.
- 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.
- FitzGerald GA, Patrono C. The COXIBs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med.* 2001;345:433-42.
- García Rodríguez LA, Patrignani P. The ever growing story of cyclooxygenase inhibition. *Lancet.* 2006;368:1745-7.
- Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, et al; for the MEDAL Steering Committee. 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;368:1771-81.
- 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.
- Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, Gronroos JM, Klaukka T, Idanpaan-Heikkilä JE, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J.* 2006;14:1657-63.
- European Medicines Agency statement on the suspension of use of Bextra [nota de prensa]. European Medicines Agency; 7 abril 2005 [citado Nov 2006]. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/12163705en.pdf>
- EMEA public statement on valdecoxib (Bextra/Valdyn) and parecoxib Sodium (Dynastat/Rayzon) Cardiovascular risks in coronary artery bypass graft (cabg) Surgery and serious adverse skin reactions [nota de prensa]. European Medicines Agency; 15 diciembre 2004 [citado Nov 2006]. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/20480204en.pdf>
- Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoefft A, Parlow JL, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2005;352:1081-91.
- ADAPT Research Group. Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *PLoS Clin Trials.* 2006;1:e33.
- Hernández-Díaz S, Varas-Lorenzo C, García Rodríguez LA. Non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006;98:266-74.
- Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med.* 2001;345:1809-17.