



Seguridad cardiovascular de los antiinflamatorios no esteroides

Rubio-Guerra AF

Resumen

Los antiinflamatorios no esteroides son fármacos ampliamente prescritos en la práctica médica, mientras que los efectos secundarios más frecuentes son de índole gastrointestinal, en los últimos 10 años se ha cuestionado su seguridad cardiovascular. Los inhibidores de la ciclo-oxigenasa 2 (COX 2) fueron cuestionados en su seguridad cardiovascular debido a los resultados del estudio *Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research* (VIGOR). En esta revisión se analizan los resultados del estudio *Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen or Naproxen* (PRECISION), y sus repercusiones en las indicaciones actuales de estos fármacos.

PALABRAS CLAVE: antiinflamatorios no esteroides, estudio PRECISION, celecoxib, seguridad cardiovascular.

Med Int Méx. 2017 November;33(6):809-812.

Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Rubio-Guerra AF

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs are broad use drugs in the medical practice, their main adverse effects are gastrointestinal complications; however, in the last 10 years their cardiovascular safety has been questioned. The results from the *Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research* (VIGOR) trial challenged the cardiovascular safety of Cyclooxygenase-2 (COX 2) inhibitors. In this review, the results of the *Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen or Naproxen* (PRECISION) trial are analysed, as well as their impact on the latest indications for this family of drugs.

KEYWORDS: non-steroidal anti-inflammatory drugs; PRECISION trial; celecoxib; cardiovascular safety

Investigador Nacional Nivel II. Unidad de Investigación Clínico-Metabólica. Jefe de Enseñanza e Investigación del Hospital General Ticomán, SSCDMX. Mexican Group for Basic and Clinical Research in Internal Medicine, A.C.

Recibido: 29 de mayo 2017

Aceptado: agosto 2017

Correspondencia

Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra
clinhta@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Rubio-Guerra AF. Seguridad cardiovascular de los antiinflamatorios no esteroides. Med Int Méx. 2017 nov;33(6):809-812.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i6.1465>

ANTECEDENTES

Los agentes antiinflamatorios no esteroides (AINEs) son fármacos prescritos desde hace décadas para el tratamiento del dolor y los procesos inflamatorios, es quizá la familia de medicamentos más prescritos. Su mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas al actuar sobre dos enzimas conocidas como ciclooxigenasa (COX), la COX-1 y la COX-2, aunque sus principales acciones terapéuticas dependen más de su acción en la COX-2.¹

Los efectos secundarios más frecuentes de estos fármacos son de índole gastrointestinal, pueden llegar incluso a hemorragias gástricas que pongan en peligro la vida y que se deben básicamente a la inhibición de la COX-1; también a través de la inhibición de esta enzima, los antiinflamatorios no esteroides pueden generar daño renal.²

A principios de la década pasada aparecieron reportes de efectos secundarios cardiovasculares con la administración de estos agentes en pacientes con enfermedad cardiovascular previa y en sujetos sin cardiopatía,³ aduciendo mecanismos diversos, entre los que se han descrito aumento de las cifras de presión arterial, alteraciones en la función endotelial (con pérdida de la capacidad de relajación del músculo liso vascular) y en la agregación plaquetaria,³ lo que en 2005 llevó a la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) a emitir una alerta acerca del aumento del riesgo cardiovascular con la prescripción de antiinflamatorios no esteroides (AINE), misma que fue ratificada en 2015. Este aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular, incluido infarto de miocardio, es válido para todos los AINE, ya sea que inhiban ambas enzimas o sean selectivos para COX-2.⁴ Sin embargo, el estudio *Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research* (VIGOR) mostró 2.4 veces mayor riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares, lo que llevó al retiro del rofecoxib

y generó inquietud acerca de la seguridad de estos agentes.⁵

El celecoxib es uno de los dos únicos inhibidores de la COX-2 disponibles en el arsenal terapéutico. Para establecer su seguridad cardiovascular y por solicitud de la FDA,⁶ se realizó el estudio *Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen or Naproxen* (PRECISION), en el que 24,081 pacientes mayores de 18 años con osteoartritis o artritis reumatoide y con enfermedad cardiovascular establecida o riesgo cardiovascular aumentado se distribuyeron al azar para recibir celecoxib (100 mg diarios, 8072 pacientes), naproxeno (375 mg dos veces al día, 7969 pacientes) o ibuprofeno (600 mg, tres veces al día, 8040 sujetos). La dosis de los fármacos podría incrementarse en pacientes con artritis reumatoide; sin embargo, el aumento de la dosis en pacientes con osteoartritis estaba permitido en el caso de naproxeno o ibuprofeno, pero no en quienes recibían celecoxib. Todos los pacientes recibieron esomeprazol (20 a 40 mg diarios) como protector de la mucosa gástrica.⁷

Como se trató de pacientes con alto riesgo cardiovascular, la continuación profiláctica de ácido acetilsalicílico era aceptable. El seguimiento promedio de los pacientes fue de 34.1 meses.

En el análisis de intención de tratamiento, 2.3% de los pacientes en el grupo con celecoxib tuvieron un desenlace primario (muerte por causa cardiovascular, incluida hemorragia, infarto de miocardio no fatal o enfermedad vascular cerebral no fatal), comparado con 2.5% en el grupo con naproxeno y 2.7% en el grupo con ibuprofeno. Además, el riesgo relativo de un evento primario con celecoxib contra naproxeno fue de 0.98 (IC95%: 0.76 a 1.13; $p < 0.001$ para no inferioridad) y de celecoxib contra ibuprofeno fue de 0.85 (IC95%: 0.70 a 1.04; $p < 0.001$ para no inferioridad).



El riesgo de sangrado de tubo digestivo fue menor con celecoxib que con los otros dos antiinflamatorios no esteroides, así como también el riesgo de eventos renales.

La principal limitante del estudio fue el bajo grado de retención y apego terapéutico, porque 68.8% de los pacientes dejaron de tomar el medicamento y 27.4% no continuaron el seguimiento. Si bien es cierto que en los estudios prospectivos en los que se evalúa el dolor a largo plazo la tasa de apego terapéutico es similar al observado en este estudio, este aspecto debe tomarse en cuenta al analizar los resultados.

Los resultados del estudio PRECISION parecen responder algunas preguntas:

¿Los inhibidores de la COX-2 aumentan el riesgo cardiovascular?

Este punto, traído a debate por el rofecoxib, parece no sustentarse por los resultados del estudio PRECISION porque celecoxib a dosis moderada mostró no inferioridad en el riesgo cardiovascular al comparar con otros antiinflamatorios no esteroides.

Los resultados del estudio PRECISION coinciden con los de un metanálisis recién publicado, en el que sólo rofecoxib mostró aumentar el riesgo cardiovascular y de enfermedad vascular cerebral, pero naproxeno y celecoxib disminuyeron el riesgo de infarto de miocardio y celecoxib, pero no naproxeno, el de enfermedad vascular cerebral.⁸

Aunque diseñado para evaluar la seguridad gastrointestinal, el estudio *The Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study* (CLASS) encontró similar riesgo cardiovascular entre celecoxib, diclofenaco e ibuprofeno, resultados similares a los del estudio PRECISION.⁹

¿Qué implicaciones tiene la administración de celecoxib respecto de otros tratamientos cardiovasculares?

El estudio PRECISION muestra que los pacientes que requieren ácido acetilsalicílico pueden seguir con este fármaco a pesar de tomar celecoxib.

Aunque celecoxib provocó menor necesidad de hospitalizaciones por hipertensión que ibuprofeno y no hubo diferencia respecto a naproxeno, es importante cuidar los niveles de presión arterial y, de ser necesario, ajustar la dosis de antihipertensivos cuando se prescribe celecoxib.

Celecoxib y administración concomitante de anticoagulantes

Aunque éstos no son datos provenientes del estudio PRECISION, es útil saber que no existe incremento del riesgo de sangrado con la administración concomitante de warfarina y celecoxib.¹⁰ Por el momento no hay estudios que evalúen la seguridad del antiinflamatorio cuando se administran inhibidores del factor Xa o inhibidores directos de trombina.

Asimismo, la administración de celecoxib en el posoperatorio ha mostrado ser superior a otros antiinflamatorios para el control del dolor, con seguridad similar a la del placebo.¹¹

CONCLUSIONES

La evidencia sugiere que sólo el rofecoxib aumenta el riesgo cardiovascular, mientras que otros inhibidores de la COX-2 implican riesgo cardiovascular similar al de los demás antiinflamatorios no esteroides (AINEs) y celecoxib, a dosis moderada, quizá reduzca el riesgo de enfermedad vascular cerebral, aunque este hecho debe confirmarse en estudios prospectivos.

Por último, la postura de la Sociedad Europea de Cardiología acerca de la seguridad cardiovascular de los AINE lleva a las siguientes recomendaciones:¹²

La prescripción de AINE diferentes a la aspirina requiere una rigurosa evaluación individualizada del paciente, determinando el riesgo de sangrado y de complicaciones cardiovasculares. Los AINE diferentes a la aspirina, en general, no deben prescribirse en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o riesgo cardiovascular alto.

Al prescribir AINE debe evitarse el diclofenaco, porque no hay estudios que muestren superioridad terapéutica a los demás agentes, tomando en cuenta su riesgo cardiovascular asociado.

El estudio PRECISION es el único ensayo prospectivo diseñado para evaluar la seguridad cardiovascular de un inhibidor de la COX-2 en pacientes con riesgo cardiovascular, sus resultados y el metanálisis de Gunter podrían modificar estas recomendaciones porque de acuerdo con ambos estudios, la seguridad de celecoxib a dosis moderada no es inferior a la de ibuprofeno ni naproxeno en sujetos con enfermedad cardiovascular establecida o alto riesgo cardiovascular.

Celecoxib tiene menos efectos adversos gastrointestinales y renales que naproxeno e ibuprofeno en tratamientos a largo plazo.

REFERENCIAS

1. Angiolillo DJ, Weisman SM. Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016 Nov 8. [Epub ahead of print]. DOI:10.1007/s40256-016-0200-5
2. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zambon A, Kollhorst B, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016 Sep 28;354:i4857.
3. Castelli G, Petrone A, Xiang J, Shrader C, King D. Rates of nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients with established cardiovascular disease: A retrospective, cross-sectional study from NHANES 2009-2010. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017 Jan 6. doi: 10.1007/s40256-016-0212-1. [Epub ahead of print].
4. Pirlamarla P, Bond RM. FDA labeling of NSAIDs: review of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 2016;26:675-680.
5. 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;343:1520-1528.
6. Nurmohamed MT. Therapy: Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen and ibuprofen. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:136-138.
7. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME. PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med* 2016;375:2519-29.
8. Gunter BR, Butler KA, Wallace RL, Smith SM, Harirforoosh S. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2017;42:27-38.
9. 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;284:1247-1255.
10. Dentali F, Douketis JD, Woods K, Thabane L, Foster G, Holbrook A, Crowther M. Does celecoxib potentiate the anticoagulant effect of warfarin? A randomized, double-blind, controlled trial. *Ann Pharmacother* 2006;40:1241-7.
11. Ishiguro N, Hanaoka A, Okada T, Ito M. Efficacy and safety of celecoxib compared with placebo and etodolac for acute postoperative pain: a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, controlled trial. *Nagoya J Med Sci* 2015;77:81-93.
12. Schmidt M, Lamberts M, Olsen AM, Fosbøll E, Niessner A, Tamargo J, et al. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016;37:1015-23.