Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

RIESGO CARDIOVASCULAR EN RELACIÓN A LOS AINEs

Alumnos: Beatriz Gamallo Bustos

Tamara Sánchez Herrera

Elena García Izquierdo

Tutor: María Jesús Rodríguez

INDICE:

- Abstract y resumen
- Introducción
- Antecedentes
- Objetivos
- Materiales y métodos
- Resultados y discusiones
- Conclusiones
- Bibliografía

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

ABSTRACT:

This study analyzes the risk associated with the use of NSAIDs, in terms of cardiovascular problems, and its importance in the therapeutic aims, through literature review of studies by the scientific community.

The main starting point was alerts and notifications by the AEMPS and the EMA, concluding with specific restrictions for certain drugs. Becoming relevant and necessary to conduct further scientific studies to deepen these signs.

After evaluation of the studies concluded that ibuprofen has no significantly increased risk at recommended doses, but at higher doses takes a clear increased risk of stroke and myocardial infarction, with an overall higher risk than other NSAIDs, but less than coxibs.

Moreover, the naproxen was the only one that demonstrated decreased risk by decreasing the thrombotic processes.

Likewise, diclofenac has a similar risk as coxibs do and slightly higher than the other NSAID studied. There is no safe limit dose established.

Finally, the risk is obvious when it comes to use of coxibs and is contraindicated in patients with previous cardiovascular events.

Today remains an active study, with continuous reassessment.

RESUMEN:

Se pretende el estudio del riesgo asociado al uso de AINEs en cuanto a problemas cardiovasculares, y su importancia en terapéutica, mediante revisión bibliográfica de estudios realizados por la comunidad científica.

El punto clave de partida fueron las alertas y notificaciones consecutivas en los años por parte de la AEMPS y de la EMA, concluyendo con restricciones específicas para ciertos fármacos. Haciéndose relevante y necesario la realización de nuevos estudios científicos para profundizar en estos indicios.

Tras la evaluación de los estudios, se concluye que el ibuprofeno no tiene un aumento de riesgo significativo a las dosis recomendadas, pero con dosis superiores lleva un

claro aumento del riesgo de ictus e infarto de miocardio, teniendo un riesgo global mayor que otros AINEs, pero menor que los coxibs.

Por otro lado, el naproxeno fue el único que demostró una disminución en el riesgo, por disminución de los procesos trombóticos.

Así mismo, el diclofenaco presenta un riesgo similar al de los coxibs, siendo este ligeramente mayor al del resto de AINEs estudiados. No hay una dosis límite establecida como segura.

Finalmente, el riesgo es evidente cuando se habla de uso de coxibs, estando contraindicado en pacientes con eventos cardiovasculares previos.

En la actualidad sigue siendo un estudio activo, en continua reevaluación.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

INTRODUCCIÓN:

En 1829 Leroux aisla la salicilina, compuesto del que se obtienen ácido salicílico y alcohol salicílico. Posteriormente, en la década de 1870 se empieza a utilizar el ácido salicílico como antiséptico. Pero es Félix Hoffmann quien obtuvo la forma modificada de éste, dando como resultado el ácido acetilsalicílico. Desde su comercialización se ha seguido empleando hasta la actualidad, y a su vez se han ido desarrollando los distintos fármacos antiinflamatorios con los que contamos hoy en día.

Existen unos mediadores biológicos llamados eicosanoides que se encargan de mediar en tanto en procesos fisiológicos como patológicos en el organismo. Entre ellos caben citar las prostaglandinas y los tromboxanos entre otros. Son productos derivados del metabolismo del ácido araquidónico, siendo éste el precursor más importante en el hombre, que encontramos unido mediante un enlace éster a metabolitos de membrana en las células. Su conversión a los diversos eicosanoides depende del tipo de enzima y de los cofactores presentes en la célula. Estas enzimas son las denominadas ciclooxigenasas, cuyas isoformas más estudiadas son la COX-1 y la COX-2. La COX-1 es constitutiva, es decir, está siempre presente en los tejidos y los prostanoides a los que da lugar intervienen en procesos fisiológicos de homeostasia; sin embargo la COX-2 va a ser inducida por mediadores de lesión tisular como respuesta rápida en un proceso inflamatorio.(1)

Los AINES son fármacos antiinflamatorios no esteroideos inhiben tanto la COX-1 como la COX-2, mientras que los denominados coxibs son antiinflamatorios cuya inhibición es selectiva de la COX-2. Su mecanismo de acción se lleva a cabo mediante el bloqueo del sitio de unión del ácido araquidónico a la enzima, inhibiendo por tanto la síntesis de los eicosanoides.

Sin embargo, a parte de su efecto antiinflamatorio por inhibición de estas enzimas, caben destacar sus efectos secundarios. Se ha asociado este grupo de fármacos con un alto riesgo de daño gastrointestinal(2,3,4) siendo éste su efecto adverso más carácterístico debido a la inhibición de las prostaglandinas PGI2 y PGE2, que tienen una acción gastroprotectora inhibiendo la secreción ácida y estimulando la secreción de moco protector.

Se ha demostrado que la PGI2 se deriva de la COX-2 de forma predominante en el endotelio y cuyos efectos son la inhibición de plaquetas y la dilatación de los vasos sanguíneos, mientras que el TxA2 se trata del principal producto de la COX-1 en las plaquetas, cuyos efectos en contraste son la agregación plaquetaria, la vasoconstricción y la proliferación vascular.

Se desarrollaron los coxibs en base a que si no se inhibía la COX-1, ésta seguiría produciendo dichas prostaglandinas en el epitelio gástrico, donde llevan a cabo una función citoprotectora, evitándose por tanto los efectos adversos gastrointestinales asociados. Sin embargo, los coxibs se han asociado a un incremento en el riesgo de padecer efectos adversos cardiovasculares debido a su mecanismo de acción.

Debido a que los coxibs inhiben de forma selectiva la COX-2, no intervienen con la enzima COX-1 a dosis terapéuticas, y por ello se postula que el resultado derivado de este bloqueo preferente se traduce en vasoconstricción y agregación plaquetaria pudiendo dar como resultado episodios de tipo trombótico como infarto de miocardio e ictus(5). Cabría pensar que los AINES al no ser selectivos, con el balance equilibrado de inhibición de COX-1 y COX-2, no deberían provocar un exceso de riesgo. Sin embargo se ha demostrado que éstos tampoco están exentos de riesgo protrombótico.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

ANTECEDENTES:

Hasta la actualidad se han realizado pocos estudios en relación a este tema, siendo de principal interés las distintas alertas publicadas a lo largo de los últimos años tanto por la AEMPS como por la EMA, lo cuál podría constituir un punto de partida importante para nuevos estudios y su reevaluacion beneficio/riesgo de este tipo de fármacos.

En febrero de 2005, se ponen en marcha una serie de nuevas restricciones para los fármacos siguientes: celecoxib, eterocoxib, valdecoxib y parecoxib. Contraindicar el uso de estos medicamentos para los pacientes que padezcan una enfermedad isquémica cardíaca, hayan presentado un accidente isquémico cerebral o tengan insuficiencia cardíaca de grado II-IV. Advertir a los médicos que tengan especial cuidado cuando prescriban estos fármacos a pacientes con hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus, o bien, si son fumadores. Recomendar a los médicos que utilicen la dosis más baja posible con la que se obtengan efectos beneficiosos y que la duración del tratamiento sea la más corta posible. Adicionalmente a estas medidas indicadas, el medicamento etoricoxib (ARCOXIA@),está asociado a un mayor riesgo de hipertensión severa.

Como continuación a la nota informativa anterior, en Junio del 2005 se comunica que Además del riesgo cardiovascular asociado a uso de los anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la cox-2, valdecoxib (Bextra@,anti-inflamatorio no comercializado en España) presenta un riesgo añadido de reacciones cutáneas graves y potencialmente fatales, por lo que el balance beneficio-riesgo se considera desfavorable. Sobre la base de esta conclusión la Agencia Europea de Medicamentos solicitó al laboratorio Pfizer la suspensión de comercialización de valdecoxib (Bextra@),la cual fue aceptada.

En 2006, la AEMPS informa sobre la existencia de evidencias nuevas de riesgo cardiovascular de tipo aterotrombótico, comunicando los resultados científicos evaluados por CHMP. Siendo importante que se comunique a los distintos profesionales sanitarios que, en relación a los coxibs, se aprecia un aumento del riesgo absoluto de IM, ictus y problemas arteriales vasculares periféricos en comparación al no uso. En cuanto al diclofenaco, se aprecian datos sobre incremento de eventos desfavorables, pero los datos aún están por ser comprobados. Por otro lado, el ibuprofeno por debajo de la dosis máxima diaria autorizada no presenta aumento de riesgo, sin embargo, a dosis mayores si lo hará. Del naproxeno, en 2006, se sabía que en comparación a otros

fármacos de su grupo terapéutico no producía aumento del riesgo cardivascular, pero de ello no se puede deducir que tenga efecto cardioprotector. Para el resto de AINEs no existen datos informativos por su menor uso, por lo que no se podrá descartar que no produzcan un aumento en el riesgo de eventos cardíacos. (5)

Posteriormente, en 2007, debido a estudios relacionados, se notifico mediante una alerta a todos los sanitarios, las nuevas restricciones de uso del piroxicam, por su descompensación en beneficio/riesgo, determinándose que no será un fármaco antiinflamatorio de primera línea, y solo está autorizado en casos concretos (artrosis, artritis reumatoide, y espondilitis anquilosante) pasando a ser un fármaco de diagnóstico hospitalario, siendo necesario un visado de inspección.(6) Así mismo, los medicamentos que contienen ketorolaco por vía sistémica pasan a tener la calificación de Medicamente de Uso Hospitalario, su balance beneficio/riesgo se mantiene favorable siempre y cuando se de su uso dentro de unas condiciones estrictas (dolor postoperatorio o por cólico nefrítico, con dosis máxima diaria de 90mg, durante dos días máximo para parenterales, y 7 en forma oral o con tratamientos combinados).

Tras estas alertas, en 2012, se procedió a su revisión, y se dio un nuevo comunicado a los profesionales sanitarios, diciendo que tras las pertinentes revisiones, el beneficio/riesgo de los AINEs se mantenía favorable, aportando notificaciones para el diclofenaco, diciendo que parece tener un mayor riesgo que el naproxeno e ibuprofeno, pero no se procede a su retirada porque sigue en evaluación. Para el resto de AINEs no hay suficiente información, por lo que no se puede ni confirmar ni descartar un incremento en el riesgo. Aclarando que los AINEs se deben usar en las menores dosis terapéuticas posibles y durante el menor tiempo posible, evaluando la situación de cada paciente, por estos nuevos indicios aún no confirmados. (7)

Como ya habíamos mencionado anteriormente, el diclofenaco continuaba en evaluación; en junio de 2013, salió una nueva alerta y con ella una notificación a todos los sanitarios, expresando su contraindicación en pacientes con patología cardiovascular grave (como insuficiencia cardíaca, isquemia, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica). Explicando su uso controlado, a la menor dosis posible y el menor tiempo posible, con evaluación de la situación personal y de los riesgos periódicamente en los casos de uso inevitable. (8)(9)

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Finalmente, se concluye que estos fármacos siguen en riguroso estudio, apareciendo nuevos estudios sobre su seguridad cardiovascular, con sus consiguientes alertas sanitarias, siendo la última encontrada de septiembre de 2014, donde se estima un riesgo cardíaco del aceclofenaco similar al que presena el diclofenaco y al que presentan los coxibs, por este motivo se expresa su contraindicación en los pacientes anteriormente citados.

Actualmente se ha comprobado el riesgo cardiovascular que conlleva el uso de diclofenaco, y puesto que el aceclofenaco se metaboliza en diclofenaco, este deberá presentar las mismas restricciones que el diclofenco, siendo añadida toda esta información en su ficha técnica. (10) (11).

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

OBJETIVOS:

Tras los antecedentes encontrados en relación al riesgo cardiovascular asociado al uso de AINEs, se busca como objetivo principal profundizar en este tema determinando si existe un riesgo real, si tiene una importancia relevante para contemplarse en la terapéutica, con sus medidas restrictivas consecuentes, o si por el contrario estos indicios son despreciables en cuanto a gravedad y frecuencia de aparición.

MÉTODOS:

Para un mayor conocimiento en este tema, se ha realizado una búsqueda basada en las distintas alertas y notificaciones al personal sanitario proporcionadas por AEMPS, EMA, FDA, a partir de las cuales, se han ido realizando estudios y con ellos artículos científicos por parte de la comunidad científica, registrados en bases de datos (Pubmed, medline entre otros).

A la hora de la selección de la información, los artículos y estudios incluidos, han sido aquellos considerados de mayor relevancia y más representativos de la cuestión planteada.

Por otro lado, aquellos excluidos fueron los que no aportaban información suficiente, o bien no trataba como punto principal de interés el riesgo cardiovascular.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

En el 2005 el CHMP concluyó que el consumo de AINES podía llevar implícito un riesgo cardiovascular. Ese mismo año la FDA emitió un informe indicando que los AINES podrían estar asociados con efectos adversos cardiovasculares. La agencia desarrolló de hecho una guía de medicación del paciente en la cuál queda indicado el riesgo de padecer un infarto de miocardio o un derrame cerebral en el caso de consumir este tipo de medicamentos que podría conllevar incluso a la muerte.

Desde entonces se han llevado a cabo estudios epidemiológicos y clínicos que recogen datos para determinar la seguridad de los AINEs.

Los inhibidores de la COX no selectivos debido al balance equilibrado en la inhibición de las dos isoformas, la 1 y la 2, no deberían ser causantes de un exceso de riesgo en episodios cardiovasculares. Se estudian los AINEs individualmente porque cada uno tiene un perfil farmacológico diferente con respecto a la inhibición de la COX.

Resulta poco probable que se lleven a cabo estudios de seguridad a largo plazo controlados con AINEs ya que están disponibles como genérico, por lo tanto hay que confiar en los estudios epidemiológicos como medio de identificación de riesgos.

Hay que tener en cuenta factores fundamentales tales como la dosis utilizada, el tiempo de terapia, antecedentes y la presencia o ausencia de factores de riesgo tanto durante como previos a la exposición de AINES.

Acerca del efecto dosis-dependiente la EMA presenta los siguientes datos, como resultado del análisis de diversos estudios realizados:

Gialson et al. (12) y Van Staa et al. (13), muestran un aumento en el riesgo de muerte del ibuprofeno y el diclofenaco. Sin embargo esto se determina con pacientes que cursaban con morbilidad cardiovascular. En población sana se observó (14,15) que el diclofenaco es seguro cuando se administra una dosis menor a 100mg por día, el ibuprofeno a una menor a 1200 mg por día y sobre el naproxeno no hubo una clara respuesta dosis-dependiente.

En 13, se estudió la relación con el infarto de miocardio, cuyos resultados fueron asociados con un incremento en episodios cardiovasculares con el uso de indometacina

y naproxeno. Sin embargo se concluyó que el riesgo es bajo en comparación con el del Rofecoxib (inhibidor selectivo).

Con respecto a los factores de riesgo parecería lógico pensar que las posibilidades de padecer un episodio trombótico aumentan de forma considerable en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. Se evidencia un incremento en el riesgo de padecer un infarto de miocardio en pacientes con uno previo(16), por lo que se recomienda precaución con el uso de estos fármacos en este tipo de pacientes, tanto a corto como a largo plazo y frente a la utilización de cualquiera de ellos.

Metanalisis en el riesgo de IAM por aines, riesgo cardiovascular absoluto, y en subgrupos de pacientes

Tras la búsqueda de información sobre el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM), observamos que la mayoría de los estudios se centran en que el aumento de este riesgo se debe al uso de Coxib (inhibidores selectivos de COX-2), descartando que pueda ser producido por AINEs. Sin embargo, se han observado ciertos meta análisis que quieren demostrar que esta afirmación es incorrecta, demostrando que si existe un aumento en el riesgo de eventos desfavorables cardiovascular, presentando relevancia social por su amplio uso.

La teoría más usada es que el aumento de riesgo de IAM viene por los Coxibs en lugar de por los AINEs porque se dice que producen un desequilibrio en los tromboxanos/prostaciclinas. Pero se postuló que los AINEs también proporcionan un incremento en el riesgo por la inhibición de la COX-2 (aunque no sean selectivos para ella). Por eso se vió que el diclofenaco, como ejemplo, presenta mayor riesgo que el naproxeno (por la distinta afinidad en la COX-1 y 2). Aumentando el riesgo cuando el principio activo sea mayor selectivo por la COX-2. Además de ser ya ampliamente conocido que los AINEs aumentan el riesgo de hipertensión arterial, y que cualquier aumento en la presión sanguínea puede significar un aumento en eventos cardiacos desfavorables.

Al profundizar en ciertos principios activos, como son el ibuprofeno, diclofenaco y naproxeno, vemos que en los dos primeros si se ve un aumento en el riesgo en comparación a su no uso, o uso remoto, mientras que para el naproxeno no se ha visto que exista ese aumento. Cuando este es comparado con rofecoxib (17), se aprecia un

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

incremento de IAM por rofecoxib, implicando que el naproxeno será cardioprotector cuando es usado en asociación, mientras que si no se compara o asocia a otros fármacos, la afirmación de su carácter cardioprotector no podrá ser definida como completamente cierta por la existencia de amplios estudio muy heterogéneos, sin datos concluyentes.

Estos datos, obtenidos de estudios, a veces tienen las limitaciones propias de estudios observacionales (18), a la hora de hacer un registro de los mismos, de verificarlos, y de su accesibilidad posterior. Sin embargo, presentan la ventaja de poder ver el uso de los fármacos en la práctica clínica normal, y no tener que extrapolar los datos a posibles situaciones reales, y en el caso de ser lo suficientemente largos estos estudios, se podrán observar con mayor fiabilidad la posibilidad de aparecer efectos adversos dados a su uso, así como el aumento de riesgo de patologías asociadas.

De los estudios analizados, tomados de distintas fuentes, podemos sacar una conclusión común puesto que en todos se aprecia un riesgo similar, así como diseños muy similares. De estos estudios, algunos fueron excluidos, por ser en postmenopausia, y en artritis reumatoide, para que no se vieran afectados los resultados en función a distintos grupos de poblaciones (sin embargo su exclusión no varió los resultados). Así mismo, estudios proporcionados por empresas farmacéuticas fueron excluidos, por no aportar cantidad de datos suficientes como para considerarse fuentes fiables.

Por otro lado, los pacientes enfermos toman preferentemente AINEs clásicos, como ya presentan una patología de base, el aumento de eventos cardíacos desfavorables viene aumentado, pero no pudiendo ser demostrable al completo que esto se deba al uso de AINEs, por posible confusión con las complicaciones de su patología de base. Por este motivo, analizamos unos estudios epidemiológicos concretos en el que se estudian los eventos desfavorables relacionados con el uso de AINEs y Coxibs en distintos subgrupos poblacionales con patologías de base (ancianos, hipertensión, eventos previos de IM, enfermedad renal, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica). (19) La relación y aumento absoluto del riesgo en estos pacientes era esperable. Pero al ser estudios que requieren mayor atención e información sobre tipos de patologías, uso concomitante de otros fármacos, complicaciones y factores de riesgo asociados a los estilos de vida, las conclusiones obtenidas serán intuitivas, por su alta tendencia a error.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Finalmente, como resultado del estudio de la información anteriormente proporcionada, concluimos que el riesgo de IAM por AINEs es similar al que presentan los Coxibs, no apreciándose una variación en el riesgo, pero con la existencia de ciertas excepciones.

Al comparar rofecoxib frente naproxeno, se aprecia que el primero duplica el riesgo de eventos cardiosvascular desfavorable frente al segundo. Así mismo, en la comparación de celecoxib con ibuprofeno y naproxeno en estudios CLASS (estudio a largo plazo sobre la seguridad del celecoxib en artritis), no se aprecia asociación de riesgo cardíaco a ellos. Por otro lado, en estudio EDGE (evaluación gastrointestinal de eterocoxib y diclofenaco) se ve que los fármacos estudiados no presentan diferencia de riesgo uno frente al otro. En el estudio TARGET (estudios sobre la terapéutica de la artristis) demuestran que no hay diferencia en ibuprofeno y naproxeno cuando se comparan con lumiracoxib, demostrando que este último presenta un riesgo de aparición de IAM mucho mayor al que presenta el naproxeno, pero inferior al del ibuprofeno. Lo cual implica que si solo se estudian los distintos grupos de fármacos (comparación de AINEs frente Coxibs) no se aprecian diferencias significativas, pero a la hora de profundizar en el estudio individual de cada fármaco, se verá que si existe diferencia en el riesgo en función de su principio activo.(20)

A raíz de esto, se determina que el aumento de riesgo de eventos cardiovasculares viene tanto por el uso de Coxibs como por el uso de AINEs, por lo que la FDA estableció la obligación por parte de las empresas farmacéuticas a acompañar a este tipo de fármacos de una notificación especial aclaratoria.

Siguiendo con la investigación encontramos varios estudios relacionando el uso de AAS (acido acetíl salicílico) y coxibs en uso concomitante, (21) con la aparición de problemas tromboembólicos, apreciándose una pequeña disminución en ellos, no pudiéndose determinar como concluyente por haber pocos datos, al igual que sucede con los estudios de los efectos dosis y tiempo dependientes en los AINEs, siendo necesario un estudio más amplio.

Profundizando en el estudio del riesgo de los AINEs, estudiamos más detalladamente una serie de datos obtenidos en la comparación al uso de 7 AINEs frente a otros AINEs o bien frente placebo, para corroborar nuestros resultados. Obtenidos de bases de datos bibliográficas, de la FDA, y de artículos.(22,23) El primer punto de interés de estudio

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

era infarto de miocardio (IM), seguido de ataque y muerte por enfermedad cardiovascular.

Rofecoxib (1) demostró ser el que presenta mayor riesgo, seguido de lumiracoxib en cuanto al IM. Si hablamos de ataque, ibuprofeno presentará el mayor riesgo, seguido de diclofenado. Siendo este último junto con etoricoxib los que mayor riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular presentan.

A partir de estos estudios, no se puede garantizar que ningún fármaco sea seguro en cuanto a eventos cardíacos se refiere, pero si se puede afirmar que el naproxeno será el que menor porcentaje de aparición de estos eventos presenta. Los perfiles de seguridad dependerán de cada fármaco. En conjunto, los AINEs no sobrepasan el 30% respecto a una escala de seguridad en el riesgo de aparición de IAM (escala establecida en el estudio a largo término multinacional de etoricoxib) en comparación con placebo, pero de manera individual, ciertos principios activos como ibuprofeno, etoricoxib, diclofenaco, y lumiracoxib si llevan asociados consigo un riesgo mayor. Siendo los estudios de comparación de AINEs frente placebo poco concluyentes e imprecisos.

De estos estudios, muchos dicen que el número de eventos y la intensidad fueron muy bajos, por lo que clínicamente serían irrelevantes, pero al analizar las tasas individuales, (que deben superar índices de 1.3 en la escala para ser indicador claro de aumento de riesgo) y extrapolarlas a poblaciones mayores, los riesgos se ven aumentados, pudiendo ser alarmantes para la seguridad sanitaria de los pacientes por ser ampliamente usados en la clínica rutinaria de muchos procesos inflamatorios y dolencias crónicas, con ya una asociación existente de riesgo moderado o alto de enfermedad cardiovascular. (8)

Efectos cardiovasculares de los AINEs. Meta-análisis de ensayos aleatorizados.

La administración de alimentos y fármacos de EEUU requiere que todos los AINEs tienen alerta sobre los riesgos de enfermedad cardiovascular (24), mientras que el Comité de la CHMP (Agencia Europea de Medicamentos de Uso Humano) decidió que los coxibs (pero no los tNSAIDS (25)), deben estar contraindicados en pacientes con enfermedad coronaria o accidente cardiovascular y utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de enfermedad coronaria(26).

El tratamiento con coxib aumenta 1/3 el riesgo de eventos vasculares en comparación con placebo; el tratamiento con diclofenaco aumenta aproximadamente ¾ el riesgo de

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

eventos coronarios; el tratamiento con ibuprofeno aumenta significativamente los eventos coronarios mayores, pero no los eventos vasculares; el tratamiento con naproxeno, por el contrario, no excede el riesgo significativo de eventos vasculares ni eventos coronarios.

El riesgo de muerte vascular aumenta significativamente por coxibs y diclofenaco. Sin embargo, no lo hace por ibuprofeno, ni por naproxeno. Así mismo, celecoxib y rofecoxib aumentan significativamente el riesgo de eventos vasculares mayores, como lo hace el lumiracoxib.

Diclofenaco, ibuprofeno tienen riesgos vasculares similares a los de los coxibs, mientras que el naproxeno no está asociado a un mayor riesgo de eventos vasculares mayores.

Se demostró que a altas dosis de diclofenaco el riesgo vascular es similar al de los coxibs.

El naproxeno es capaz de producir la inhibición de la COX-1, de forma prolongada e intensa dando lugar a la inhibición plaquetaria, pudiendo atenuar así los efectos adversos vasculares de la inhibición de la COX-2 (27).

Todos los AINEs, selectivos de la COX-2, duplican el riesgo de insuficiencia cardiaca los cuales inhiben la agregación plaquetaria (por eso aumentan los riesgos vasculares), aumentando este riesgo, o viéndose relacionado con el aumento de la dosis (28,29).

En las personas con un bajo riesgo de enfermedades vasculares, los riesgos previstos de eventos vasculares eran pequeños.

Red de meta-análisis. La seguridad cardiovascular de los AINEs

A partir de la evaluación de este estudio, se llega a distintas conclusiones específicas de cada fármaco:

En cuanto al naproxeno, la curva de este fármaco indica que hay una baja probabilidad de aumento de riesgo por infarto de miocardio.
La curva del celecoxib indica que, con el 90% de confianza, se ve aumentado el riesgo de accidente cerebrovascular en un 65%.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Ibuprofeno, diclofenaco, eterocoxib y lumiracoxib se asocian a un aumento del riesgo de más del 30% en varios resultados cardiovasculares.

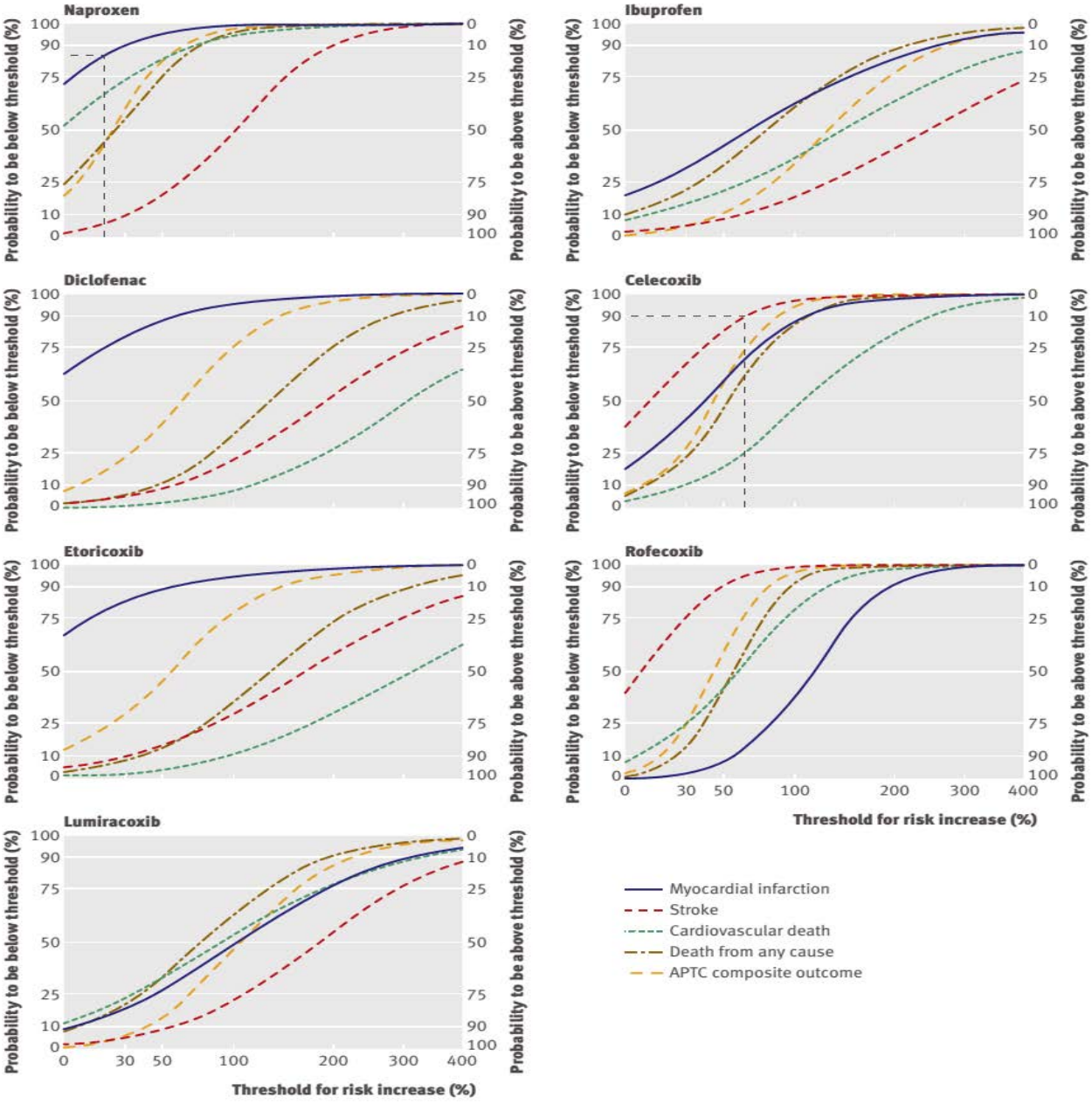

Fig.1 Probabilidades para las razones de tasas especificadas. Las curvas pueden ser utilizadas para extraer una probabilidad correspondiente a una razón mínimamente especificada de tasas clínicamente relevante o para extraer una proporción de la tasa mínima equivalente a una probabilidad o un nivel de confianza específico. APTC = antiplaquetario.

Varios mecanismos se han postulado, como la hipótesis de que un desequilibrio entre prostaciclina y tromboxano A2 conduce a un mayor riesgo de eventos trombóticos (30). Sin embargo, la falta de una asociación clara entre la especificidad de la COX-2 y el riesgo cardiovascular, implica que otros mecanismos deben ser considerados. Múltiples

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

efectos muy probablemente contribuyen al aumento del riesgo de eventos cardiovasculares:

- Los efectos diferenciales en la síntesis de PGY y TX-A2 (30).
- La función endotelial y la producción de óxido nítrico (31).
- La presión arterial (32).
- Retención de volumen y otros efectos renales (33).

Además, las diferencias farmacocinéticas pueden contribuir al perfil de toxicidad (34):

- Fármacos con una vida media larga prescritas una vez al día (como rofecoxib) y fármacos con una vida media más corta prescritos más de una vez al día (como diclofenaco) pueden ser más propensos a interferir con el sistema de la Cox en comparación con:
- Fármacos con vida media más corta prescritos una vez al día (como celecoxib) (35).

El naproxeno parece ser el analgésico más seguro en términos cardiovasculares. Una alternativa, puede ser el uso de celexocib 400mg una vez al día. Otra alternativa, sería el uso de paracetamol y opiáceos (el paracetamol está asociado a hepatotoxicidad y los opiáceos tienen un gran aumento de riesgos adversos. Esto debe ser tenido en cuenta)(36, 37).

Revisión sistemática de estudios observacionales controlados basados en la población.

Information Reported	Rofecoxib		Celecoxib		Ibuprofen		Naproxen		Diclofenac	
	≤25 mg/d	>25 mg/d	≤200 mg/d	>200 mg/d	Low	High	Low	High	Low	High
Overall summary estimates	1.37	2.17	1.26	1.69	1.05	1.78	0.97	1.05	1.22	1.98
95% CI	1.20, 1.57	1.59, 2.97	1.09, 1.47	1.11, 2.57	0.96, 1.15	1.35, 2.34	0.87, 1.08	0.89, 1.24	1.12, 1.33	1.40, 2.82
p-Value for dose effect	0.008		0.197		0.0004		0.433		0.009	
Studies contributing dose data	16 of 34 studies reporting on rofecoxib		11 of 35 studies reporting on celecoxib		11 of 38 studies reporting on ibuprofen		10 of 41 studies reporting on naproxen		10 of 29 studies reporting on diclofenac	
Heterogeneity Cochrane *Q*	71.8	80.7	33.7	119.9	43.3	221.4	11.7	29.4	16.3	437.5
p-Value	<0.0001	<0.0001	0.0008	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.4	0.0058	0.1786	<0.0001

Tabla 1. Las relaciones dosis-respuesta para fármacos individuales incluidos en los análisis. doi: 10.1371 / journal.pmed.1001098.t002.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Se observó la relación dosis-respuesta para cada medicamento individual, destacando:

- Un aumento del riesgo proporcional a la dosis con excepción del naproxeno. Este aumento es significativo para rofecoxib, diclofenaco, ibuprofeno, pero no tanto para celecoxib.
- A dosis altas de rofecoxib y diclofenaco duplican el riesgo.
- También hay que destacar que a bajas dosis de naproxeno e ibuprofeno no hay riesgo evidente.
- Se aprecia un aumento claro del riesgo con dosis diarias de 400 mg o más de celecoxib.
- La presencia de riesgo en ibuprofeno es crítica con la dosis, mientras que el naproxeno se muestra neutral.
- Naproxeno y bajas dosis de ibuprofeno tienen los perfiles de riesgo cardiovasculares más favorables.

Las dosis utilizadas fueron las siguientes:

- Rofecoxib: dosis bajas ≤25 mg/d; dosis altas >25 mg/d.
- Celecoxib: dosis bajas ≤ 200 mg/d; dosis altas > 200 mg/d.
- Ibuprofeno: dosis bajas ≤ 1200 mg/d; dosis altas > 1200 mg/d. (ocho estudios).
  Dosis bajas ≤1600 mg/d; dosis altas > 1600 mg/d (un estudio).
  Dosis bajas ≤1800 mg/d; dosis altas > 1800 mg/d (dos estudios)
- Diclofenaco : dosis bajas ≤ 100 mg/d; dosis altas >100 mg/d (ocho estudios). (Dosis máxima recomendada 75 mg, muy cerca de la dosis con efectos).
  Dosis bajas ≤ 150 mg/d; dosis altas > 150 mg/d (dos estudios).
- Naproxeno: dosis bajas ≤ 500 mg/d; dosis altas > 500 mg/d (dos estudios).
  Dosis bajas ≤ 750 Mg/d; dosis altas > 750 mg/d (cuatro estudios).

Considerando a la población con alto riesgo, a aquellos que previamente habían experimentado episodios isquémicos vasculares y a los de bajo riesgo a los que están ausentes de ellos en sus historias, vemos que no hay grandes diferencias en las estimaciones de riesgo de acuerdo con antecedentes previos.

9 de 12 estudios encontraron un elevado riesgo cardiovascular dentro de los 30 días de tratamiento, para todos los fármacos. Y en 3 de los 12 estudios encontraron un elevado riesgo dentro de los 14 días del tratamiento (38, 39):

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

- Rofecoxib: mayor riesgo de los 7 días a los 14 días de tratamiento.
- Celecoxib: mayor riesgo de los 14 a los 30 días de tratamiento.
- Ibuprofeno: mayor riesgo después de los 7 días de tratamiento.
- Diclofenaco: mayor riesgo desde el inicio del tratamiento.

El meloxicam, teniendo en cuenta su relativa selectividad para la COX-2 debe evitarse en pacientes con un alto riesgo de eventos cardiovasculares.

Estudio randomizado comparativo de distintos AINEs

Se lleva a cabo a escala randomizada una comparación entre diversos antiinflamatorios no esteroideos (naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco, celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, lumiracoxib). Siendo incluidos placebos, y excluidos ensayos en pacientes con cáncer. El estudio obtiene resultados de ataque, infarto de miocardio, muerte por enfermedad cardiovascular y muerte por otras causas.

Se realizan 31 ensayos con 116429 pacientes. Comparado con el placebo rofecoxib fue asociado con un alto riesgo de infarto de miocardio. Seguido por lumiracoxib. Ibuprofeno fue asociado con mayor riesgo de ataque, seguido de diclofenaco. Etoricoxib y diclofenaco se asociaron con el mayor riesgo por muerte cardiovascular. Los resultados principales del estudio se presentan en la siguiente tabla:

Table 2
Estimated rate ratios of cardiovascular outcomes for NSAIDs compared with placebo, as reported by *Trelle et al*

	RR (95% CI)				
	MI	**Stroke**	**CV death**	**All-cause mortality**	**APTC***
Naproxen	0.82 (0.37-1.67)	1.76 (0.91-3.33)	0.98 (0.41-2.37)	1.23 (0.71-2.12)	1.22 (0.78-1.93)
Ibuprofen	1.61 (0.50-5.77)	**3.36 (1.00-11.60)**	2.39 (0.69-8.64)	1.77 (0.73-4.30)	**2.26 (1.11-4.89)**
Diclofenac	0.82 (0.29-2.20)	**2.86 (1.09-8.36)**	**3.98 (1.48-12.70)**	**2.31 (1.00-4.95)**	1.60 (0.85-2.99)
Celecoxib	1.35 (0.71-2.72)	1.12 (0.60-2.06)	2.07 (0.98-4.55)	1.50 (0.96-2.54)	1.43 (0.94-2.16)
Etoricoxib	0.75 (0.23-2.39)	2.67 (0.82-8.72)	**4.07 (1.23-15.70)**	2.29 (0.94-5.71)	1.53 (0.74-3.17)
Rofecoxib	**2.12 (1.26-3.56)**	1.07 (0.60-1.82)	1.58 (0.88-2.84)	**1.56 (1.04-2.23)**	**1.44 (1.00-1.99)**
Lumiracoxib	2.00 (0.71-6.21)	**2.81 (1.05-7.48)**	1.89 (0.64-7.09)	1.75 (0.78-4.17)	**2.04 (1.13-4.24)**

**APTC: Antiplatelet Trialists' Collaboration composite outcome*

Tabla 2: Porcentaje de riesgo de accidente cardiovascular con respecto a cada fármaco

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Referencia<: Trelle et al (2011)5

Los autores sin embargo consideraron tambien que los resultados de sus análisis eran limitados en la calidad de la información disponible sobre los ensayos individuales, notificando que no todos los eventos fueron considerados y que el número de eventos en algunos ensayos no fue correctamente registrado por las fuentes disponibles de información.

Estudios en base a alertas y notificaciones:

CELECOXIB Y ROFECOXIB (2001):

Advertencias y precauciones especiales de empleo: "Vioxx no es sustituto del ácido acetilsalicílico en la profilaxis cardiovascular debido a su falta de efecto sobre las plaquetas." Propiedades farmacodinámicas: "El ensayo clínico VIGOR (aproximadamente 8.000 pacientes) en pacientes con artritis reumatoide (indicación sin autorizar) ha comparado la seguridad a largo plazo de 50 mg de rofecoxib una vez al día (dos veces la dosis máxima recomendada) y de 500 mg de naproxeno dos veces al día. El índice de acontecimientos adversos trombo-embólicos cardiovasculares graves fue significativamente menor en los pacientes que recibían naproxeno que en los pacientes tratados con rofecoxib: 0,70 acontecimientos por 100 pacientes-años, comparado con 1,67 acontecimientos por 100 pacientes-años. La diferencia en la actividad antiplaquetaria entre algunos AINE que inhiben la COX-1 e inhibidores selectivos de la COX-2 puede tener importancia clínica en los pacientes con riesgo de episodios trombo-embólicos.".

Se contraindican su uso en pacientes que presenten insuficiencia cardiaca congestiva grave, por la posible retención de líquidos y edemas que pueden ocasionar. También se recomienda su utilización con precaución en pacientes que tengan hipertensión arterial, pues puede agravarse o descontrolarse.

Estos dos fármacos, celecoxib y rofecoxib, pueden elevar el índice del tiempo de protrombina (INR). Por lo tanto, se recomienda controlar este índice de la coagulación al iniciar el tratamiento con estos fármacos "coxib", así como al subir su dosis, para

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

detectar cualquier cambio súbito en el índice del tiempo de protrombina (INR) en pacientes anticoagulados.

Las dosis autorizadas máximas para cada uno de los fármacos son 25mg diarios para rofecoxib y 400mg diarios de celecoxib (40).

SUSPENSION DEL ROFECOXIB (VIOXX Y CEOXX) 2004:

Un nuevo estudio APPROVe, ensayo clínico multicéntrico aleatorizado frente a placebo y doble-ciego cuyo objetivo era valorar el efecto del tratamiento con rofecoxib durante tres años sobre la recurrencia de pólipos neoplásicos en el intestino grueso en pacientes con antecedentes de adenoma colorrectal. El estudio comenzó en el año 2000 y había reclutado 2.600 pacientes que recibían 25 mg de rofecoxib o placebo. Los datos obtenidos revelaron un aumento de 3 episodios trombóticos por cada 400 pacientes-año de tratamiento. Incrementa el riesgo de accidentes cardiovasculares graves (especialmente infarto agudo de miocardio e ictus) en comparación con placebo (41).

CELEBREX (2004):

En un ensayo clínico se detectó que el riesgo en los pacientes que recibieron 800 mg diarios se había incrementado en 3,4 veces (intervalo de confianza 95%: 1,4-8,3) respecto a placebo. En el grupo que recibió 400 mg diarios el incremento de riesgo fue de 2,5 veces (IC95%: 1,0-6,3).

La AEMPS quiere informar a los prescriptores de lo siguiente:
I. De acuerdo con la ficha técnica la dosis recomendada de Celebrex para el tratamiento de la artrosis es de 200 mg al día y para el tratamiento de la artritis reumatoide de 200 a 400 mg al día. En ningún caso, se deben utilizar dosis superiores a 400 mg.
2. Con la información disponible, referida más arriba, parece prudente aconsejar que la dosis de 400 mg solo se utilice de forma excepcional.
3. Se desaconseja utilizar Celebrex en pacientes con alto riesgo cardiovascular
4. Existen muchas alternativas eficaces y seguras que se pueden utilizar para el tratamiento del dolor y de la inflamación en las dos enfermedades antedichas, incluso en pacientes con riesgo gastrointestinal(42).

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Datos recientes sugieren que el consumo de AINES, en particular de antiinflamatorios selectivos de la COX-2, se asocia con un aumento en el riesgo de padecer problemas de tipo trombótico. La explicación que se ha dado es la disminución de la liberación de prostaglandina I-2 en el endotelio, ya que es un vasodilatador y un inhibidor de la agregación plaquetaria producido por la COX-2.

Como se observa una disminución de los niveles de PGI2 al aplicar un inhibidor selectivo de COX-2 se ha supuesto que esto es debido a un aumento en la concentración de COX-2 en las células endoteliales.Este estudio sostiene que los mecanismos que implican la disminución de la producción de PGI2 llevada a cabo por los fármacos selectivos de la inhibición de la COX-2 no han sido directamente identificados. Se ve que, excepto en los riñones y a veces en los pulmones, la expresión de la COX-2 es raramente detectada en los vasos sanguíneos en el cerebro, la mama, el intestino, las articulaciones, el hígado, la boca, la próstata o la piel en ausencia de enfermedad o inflamación local. Además existen estudios observacionales en los que se ha determinado que los AINES tradicionales también se asocian con acontecimientos trombóticos. Existe por tanto la hipótesis de que más allá de las diferentes isoformas en la COX podrían ser las diferencias en las condiciones intracelulares en células endoteliales y plaquetas las que explicarían la potencia de los diversos AINES(43)

Se usaron plaquetas y células endoteliales de plasma humano. Se realizó la caracterización de la COX mediante la técnica Western Blot dando como resultado niveles detectables de COX-1 pero no detectables de COX-2.Solamente se observa COX-2 si se aplicaban factores proinflamatorios. Se incubaron vasos sanguíneos humanos con diferentes fármacos. Aunque se observó una cantidad indetectable de COX-2 en estos vasos sanguíneos, la producción basal de PGI2 fue inhibida por aspirina, ibuprofeno y rofecoxib más que la producción de TxA2 en las plaquetas. Estos resultados por tanto no se pueden atribuir a una mayor expresión de la COX2 en las células endoteliales puesto que se demostró por Western blot que no había COX-2. El incremento en la presión sanguínea causado por los AINES tradicionales y por los inhibidores COX-2 selectivos podría ser un factor causante del incremento de eventos trombóticos, y sería interesante ver si está ligado a una inhibición de la COX-1 más que de la COX-2. El mecanismo se explica por la modulación de la función tubular y hemodinamia renal por las prostaglandinas y podría explicar los distintos efectos cardiovasculares de los AINEs.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

La razón por la cuál la COX-1 en las células endoteliales es más sensibe a la inhibición por los AINES que la COX-1 en plaquetas no está clara. Sin embargo parece indicar que radica en las diferencias de las condiciones intracelulares existentes entre células endoteliales y plaquetas. Esto explicaría la pérdida de selectividad en las células del endotelio cuando se usan las preparaciones rotas de células.

Un factor a tener en cuenta es el nivel mayor de peróxidos lípidos en las plaquetas que en las células endoteliales (44). Se demostró que los efectos inhibidores de Rofecoxib fueron menores cuando los niveles de peróxidos lipídicos eran mayores. También los niveles intracelulares de ácido araquidónico habría que tenerlos en consideración a la hora de influenciar la potencia de los AINES.

Se concluye por tanto que aunque se exprese de forma similar la COX-1 (sin niveles detectables de COX-2) en plaquetas y células endoteliales existen diferencias al efecto inhibitorio de los AINES tanto que en las células endoteliales la producción de PGI2 es más inhibida que la de TxA2 en plaquetas. Esto ofrece una explicación a porqué los AINEs pueden dar lugar a un evento trombótico.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

CONCLUSIONES:

Desde el 2005 se han realizado estudios que conciernen a la seguridad cardiovascular de los AINEs. Se ha llevado a cabo una revisión de los resultados de dichos estudios concluyéndose lo siguiente:

-Ibuprofeno: en algunos estudios observacionales no se determina un riesgo significativo (59) mientras que en otros si que se asocia a un aumento en las probabilidades de padecer un ictus o un infarto de miocardio para altas dosis pero no para bajas. Se concluye que es seguro a dosis iguales o menores a 1200 mg/día en personas sanas. El riesgo es menor si lo comparamos con el diclofenaco y ligeramente mayor (aproximadamente un 10%) si lo hacemos con el naproxeno (15,20). Dados los estudios analizados podemos decir que el aumento de riesgo se considera significativo aunque menor que con los coxibs (12).

-Naproxeno: se relaciona este fármaco con menos riesgos trombóticos que los inhibidores selectivos de la COX-2. El naproxeno fue el único que presentó una disminución estadística significativa del riesgo (27,18).

-Diclofenaco: de acuerdo con la revisión bibliográfica llevada a cabo los resultados muestran un riesgo mayor con este fármaco que con los AINEs no selectivos y parecido a los coxibs (38,39).Se observa un riesgo similar al del eterocoxib, inferior a rofecoxib y mayor al de celecoxib. Con respecto a la dosis, es difícil establecer una dosis límite clara. Se demuestra que dosis superiores a 100 mg/día implican un mayor riesgo progresivo trombótico. Atendiendo a la duración de la exposición se vio que el riesgo es mayor desde el inicio del tratamiento, similares al de rofecoxib y mayor al riesgo asociado a naproxeno e ibuprofeno en todos los puntos de tiempo.

-Con respecto a los coxibs, el rofecoxib muestra un riesgo evidente de infarto de miocardio seguido por el lumiracoxib y el celecoxib (43). Se contraindica su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y su prevención en pacientes con hipertensión arterial por el posible agravamiento. Pueden elevar el INR por lo que debe controlar. Para rofecoxib se determina una dosis segura de 25 mg/día o menor y para el celecoxib de 400 mg (40).

En cuanto al mecanismo se refiere, aún no está del todo identificado. En principio se sostiene que se debe a la disminución de la liberación de PGI2 (producto de la COX-2)

en el endotelio vascular, que actúa inhibiendo la agregación plaquetaria y produciendo vasodilatación. Se ha supuesto que existe un aumento de concentración de la COX-2 en las células endoteliales. Sin embargo se hipotetiza sobre la posibilidad de que más que las diferencias en las isoformas de la COX, son las diferencias en las condiciones intracelulares de células endoteliales y plaquetas las que darían una explicación a los presentes resultados.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

BIBLIOGRAFÍA:

1. F Buttgereit, GR Burmester, LS Simon - The American journal of medicine, 2001 – Elsevier
2. KD Rainsford - The American journal of medicine, 1999 – Elsevier
3. BS Bloom - Archives of internal medicine, 1989 - archinte.jamanetwork.com
4. Br J Clin Pharmacol. 2006 Sep;62(3):358-65.

Cyclooxygenase-2 inhibitors and coronary occlusion--exploring dose-response relationships.

McGettigan P[1], Han P, Henry D.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

5. COMUNICACIÓN SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS PARA PROFESIONALES SANITARIOS
Ref: 2006/ lO
26 de octubre de 2006 AEMPS.

6. COMUNICACIÓN SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS PARA PROFESIONALES SANITARIOS ref: 2007/12 20 julio 2007 AEMPS

7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS
SEGURIDAD CARDIOVASCULAR DE LOS AINE TRADICIONALES: CONCLUSIONES DE LA REVISIÓN DE LOS ÚLTIMOS ESTUDIOS PUBLICADOS
Fecha de publicación: 22 de octubre de 2012
Categoría: MEDICAMENTOS USO HUMANO, SEGURIDAD.
Referencia: MUH (FV) 15/2012

8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS
DICLOFENACO Y RIESGO CARDIOVASCULAR: RESTRICCIONES DE USO
Fecha de publicación: 17 de junio de 2013

9. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios
Diclofenaco – nuevas contraindicaciones y advertencias tras la revisión europea de su seguridad cardiovascular EMA

10. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios
Aceclofenaco: Nuevas contraindicaciones y precauciones de uso EMA

11. BOLETÍN MENSUAL DE LA AEMPS
Sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios Septiembre de 2014 AEMPS

12. . Gislason G, Jacobsen, S Rasmussen J, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, Schramm T, Abdilstrom S, Køber L, Madsen M, Torp-Pedersen C. 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: 2906-2913

13. Van Staa TP, Reitbrock S, Setakis E, Leufkens HG. Does the varied use of NSAIDs explain the differences in the risk of myocardial infarction? J Intern Med. 2008 Nov;264(5):481-92.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

14. . Fosbol EL, Folke F, Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Sorensen R, Schramm TK, Andersen S, Rasmussen S, Poulsen H, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason G. Cause-specific cardiovascular risk associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs among healthy individuals. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2010 Jul;3(4):395-405.
15. Fosbol EL, Gislason GH, Jacobsen S, Folke F, Hansen ML, Schramm TK, Sorensen R, Rasmussen JN, Andersen S, Abildstrom S, Traerup J, Poulsen H, Kober L, Torp-Pedersen C, Rasmussen S. Risk of myocardial infarction and death associated with the use of non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: a nationwide cohort study. Clin Pharmacol Ther. 2009 Feb;85(2):190-7.
16. Schjerning Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardsen J, Folke F, Charlot M, Selmer C, Lamberts M, Bjerring Olesen J, Køber L, Hansen PR, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. Circulation. 2011 May 24;123(20):2226-35.
17. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. Lancet 2004;364:2021-9. [PubMed]
18. 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. JAMA2006;296:1633-44. [PubMed]
19. Subgroup Analyses to Determine Cardiovascular Risk Associated With Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Coxibs in Specific Patient Groups
Daniel H. Solomon, MD, MPH,[1] Robert J. Glynn, ScD, PhD,[1] Kenneth J. Rothman, DrPH,[2] Sebastian Schneeweiss, MD, ScD,[1] Soko Setoguchi, MD, DrPH,[1] Helen Mogun, MSc,[1] Jerry Avorn, MD,[1] and Til Stürmer, MD, MPH[1]
20. Risk of acute myocardial infarction with nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis
Gurkirpal Singh,[1,2] Olivia Wu,[3] Peter Langhorne,[4] and Rajan Madhok[5]

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

21. 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. [PMC free article] [PubMed]
22. Dai C, Stafford RS, Alexander GC. National trends in cyclooxygenase-2 inhibitor use since market release: nonselective diffusion of a selectively cost-effective innovation. Arch Intern Med 2005;165:171-7.[PubMed]
23. Fitzgerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. N Engl J Med 2004;351:1709-11. [PubMed]
24. US Food and Drug Administration. Analysis and recommendations for agency action regarding non-steroidal anti-infl ammatory drugs and cardiovascular risk. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ (accessed May 20, 2013).
25. European Medicines Agency. Press release: European Medicines Agency review concludes positive benefi t-risk balance for non-selective NSAIDs. 24/10/2006 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/12/WC500017362.pdf (accessed May 20, 2013).
26. European Medicines Agency. Press release: European Medicines Agency concludes action on COX-2 inhibitors. 27/06/2005 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/01/WC500059088.pdf (accessed May 20, 2013).
27. Capone ML, Tacconelli S, Sciulli MG, et al. Clinical pharmacology of platelet, monocyte, and vascular cyclooxygenase inhibition by naproxen and low-dose aspirin in healthy subjects. Circulation 2004; 109: 1468–71.
28. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. New Engl J Med 2000; 343: 1520–28.
29. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic

Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. Lancet 2004; 364: 665–74

30. Fitzgerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. N Engl J Med 2004;351:1709-11
31. Hermann M, Camici G, Fratton A, Hurlimann D, Tanner FC, Hellermann JP, et al. Differential effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitors on endothelial function in salt-induced hypertension. Circulation 2003;108:2308-11.
32. Sowers JR, White WB, Pitt B, Whelton A, Simon LS, Winer N, et al. The effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal antiinflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2005;165:161-8.
33. Zhang J, Ding EL, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. JAMA 2006;296:1619-32.
34. Harirforoosh S, Aghazadeh-Habashi A, Jamali F. Extent of renal effect of cyclo-oxygenase-2-selective inhibitors is pharmacokinetic dependent. Clin Exp Pharmacol Physiol 2006;33:917-24.
35. 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;117:2104-13.
36. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. Ann Rheum Dis 2004;63:901-7.
37. Kuehn BM. FDA focuses on drugs and liver damage: labeling and other changes for acetaminophen. JAMA 2009;302:369-71.
38. Kerr DJ, Dunn JA, Langman MJ, Smith JL, Midgley RSJ, et al. (2007) Rofecoxib and cardiovascular adverse events in adjuvant treatment of colorectal cancer. N Engl J Med 357: 360–369.
39. Grosser T, Fries S, Fitzgerald GA (2006) Biological basis for the cardiovascular consequences of Cox 2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. J Clin Invest 116: 4–15.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

40. AEMPS. Ref: 2001/09. Nota informativa. Riesgos cardiovasculares de Rofecoxib y Celecoxib.
41. AEMPS. Ref: 2004/10.Nota informative: Suspension de comercializacion de rofecoxib.
42. AEMPS. Ref: 2004/15. Nota informativa: Nuevos datos de riesgos cardiovascular de Celecoxib
43. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. Sven Trelle, senior research fellow,[1,2] Stephan Reichenbach, senior research fellow,[1,4] Simon Wandel, research fellow,[1]Pius Hildebrand, clinical REVIEWER,[3] Beatrice Tschannen, research fellow,[1] Peter M Villiger, head of department and professor of rheumatology,[4] Matthias Egger, head of department and professor of epidemiology and public health,[1]and Peter Jüni, head of division and professor of clinical epidemiology[1,2]
44. Mitchell JA, Lucas R, Vojnovic I, Hasan K, Pepper JR, Warner TD. Stronger inhibition by nonsteroid anti-inflammatory drugs of cyclooxygenase-1 in endothelial cells than platelets offers an explanation for increased risk of thrombotic events. FASEB J. 2006 Dec;20(14):2468-75.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.