

## Hai diferenza entre os fármacos antiinflamatorios no risco cardiovascular?

Xosé Luís López-Álvarez Muiño, Lizbeth Herrera Díaz

Médicos de familia. Centro de saúde de Mariñamansa (Ourense)

Referencia al artículo: Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials

Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration  
The Lancet Lancet, [Volume 382, Issue 9894](#), Pages 769 - 779, 31 August 2011

Cad Aten Primaria  
Ano 2013  
Volume 19  
Páx. 168-172

### ANTECEDENTES

Os antiinflamatorios non esteroideos (AINEs) encóntranse na lista de fármacos máis utilizados a nivel mundial, e non é ata os anos 90 en que aparecen os inhibidores selectivos do COX-2 (coxib), que se presentan como analxésicos menos gastrolesivos (1). Varios anos despois aparecen estudos onde se mostra o risco elevado asociado de eventos vasculares aterotrombóticos con estes fármacos, e se postulou que tamén existiría un maior risco nalgúns AINEs tradicionais dependente do grao e duración da inhibición do COX-1 plaquetario (2,3).

### ESTUDO

O presente artigo foi liderado polo grupo independente Coxib and traditional NSAID Trialists (CNT), o cal realizou unha busca en Medline e EMBASE, de estudos randomizados con resultados presentados ata xaneiro do 2011, de polo menos 4 semanas de duración e que comparasen o efecto dun AINE versus placebo ou versus outro AINE. O 99% dos resultados procedía de estudos onde se utilizou altas doses de AINEs tradicionais e Inhibidores selectivos do COX-2 (coxib). (Diclofenaco 150 mg/día, Ibuprofeno 2400 mg/día, Naproxeno 1000 mg/día).

### MATERIAL E MÉTODOS

Realizouse un metanálise que incluíu 754 ensaios: 280 ensaios de AINE versus placebo (124513 participantes, 68342 persoas-ano) e 474 ensaios dun AINE versus outro AINE (229296 participantes, 165456 persoas-ano). O principal obxectivo foi avaliar o risco de eventos vasculares maiores (definido como infarto de miocardio non fatal, accidente cerebrovascular non fatal ou morte vascular), eventos coronarios maiores (infarto de miocardio non fatal ou morte por enfermidade coronaria), e complicacións gastrointestinais do tracto superior (perforación, obstrución ou sangrado).

### RESULTADOS

Encontrouse que o risco de eventos vasculares maiores se incrementou en ao redor dun terzo no grupo dos pacientes asignados a coxib (RR: 1,37, IC do 95% 1,14 -1, 66, p=0,0009) ou diclofenaco (RR: 1,41, IC do 95% 1,12 -1,78, p=0,0036), principalmente debido a un aumento dos eventos coronarios maiores (coxib RR 1,76, IC do 95% 1,31 -2,37, p=0,0001; diclofenaco RR: 1,70, IC do 95% 1,19 -2, 41, p=0,0032). O grupo de ibuprofeno tamén aumentou significativamente os eventos coronarios maiores (RR: 2,22, IC do 95% 1,10 -4, 48, p=0,0253), pero non os eventos vasculares maiores (RR: 1,44, IC do 95% 0,89 -2,33). Tendo en conta que os efectos proporcionais de eventos vasculares maiores foron independentes das características iniciais, incluíndo o risco vascular.

A diferenza doutros AINEs tradicionais, o naproxeno a altas doses non se asociou a un aumento significativo do risco de eventos cardiovasculares maiores e tampouco de eventos coronarios maiores. O risco de insuficiencia cardíaca aproximadamente duplicouse con todos os AINEs sendo motivo de hospitalización. Non se encontrou evidencia de que algún AINE incrementase significativamente o risco de accidente cerebrovascular. O risco de morte de orixe vascular encontrouse elevado significativamente nos coxib (RR: 1,58, IC do 95% 1,00-2,49 99%, p=0,0103) e diclofenaco (RR: 1,65, IC do 95% 0,95 -2,85, p=0,0187), non foi estatisticamente significativa con ibuprofeno (RR: 1,90, IC do 95% 0,56 -6, 41, p=0,17), e non se asociou co naproxeno (RR: 1,08, IC do 95% 0,48 -2,47, p=0,80).

Por outro lado, ao comparar con placebo, todos os réximes de AINE aumentan as complicacións gastrointestinais superiores, a maioría sangrados (coxibs RR: 1,81, IC do 95% 1,17 -2, 81, p=0,0070; diclofenaco RR: 1,89, IC do 95% 1,16 -3,09, p=0,0106; ibuprofeno RR:

3,97, IC do 95% 2,22 -7,10,  $p < 0,0001$ ; e naproxeno RR: 4,22, IC do 95% 2,71 -6, 56,  $p < 0,0001$ ). Só o 2% destas foron fatais.

Existe escasa evidencia acerca do período de tempo onde se observa o incremento de risco de eventos vasculares maiores, fá-lase de 6 primeiros meses de tratamento no caso de coxibs e diclofenaco, e non existe evidencia dun aumento do risco proporcional á exposición a estes fármacos. Non obstante no caso das úlceras gastrointestinais sintomáticas observouse un patrón mais definido nos primeiros 6 meses en todos os AINEs. O presente estudo demostra que tanto os Coxib coma os AINEs tradicionais están asociados a un aumento do risco de enfermidades cardiovasculares e complicacións gastrointestinais. Descríbese un claro risco vascular do diclofenaco e posiblemente do ibuprofeno, similar aos COXIB. O aumento do risco absoluto é pequeno pero significativo, comparado con placebo, de 1.000 pacientes asignados a un coxib ou diclofenaco durante un ano, tres máis tiveron eventos vasculares maiores, sendo un deles mortal. Mentres que o naproxeno a altas doses non se asociou a un aumento do risco de eventos vasculares maiores.

O risco vascular probablemente esta relacionado ao grao de inhibición do COX-2, o cal incrementa co adose, a relación dose-dependente é factible. Tendo en conta estes resultados o Comité de Avaliación do Risco en Farmacovigilancia (PRAC) da Axencia Europea do Medicamento (EMA) completou a revisión que iniciou en outubro do 2012 acerca do Diclofenaco concluíndo en que o devandito fármaco posúe un pequeno pero significativo risco de efectos adversos cardiovasculares comparados co risco dos Inhibidores selectivos da COX-2, particularmente se son usados en altas doses. Non obstante, o PRAC refire que os beneficios do Diclofenaco superan os riscos e que é o prescritor o que debe tomar as mesmas precaucións que se toman cos Coxib para minimizar o risco de eventos tromboembólicos.

Os pacientes que presentan serias patoloxías cardíacas ou circulatorias de base como son a Insuficiencia cardíaca grao III ou IV, Cardiopatía isquémica, Enfermidade arterial periférica ou antecedentes de Infarto ou ictus non deben usar este AINE. Así mesmo, recomenda avaliar o risco-beneficio en pacientes con factores de risco cardiovascular como a hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabete ou tabaquismo. Ademais suxírese adminístralos na dose efectiva máis baixa posible e por un período curto de tempo polo que estes pacientes deberían ter revisións periódicas para avaliar a necesidade de continuar con este tratamento.

## RESUMO

O risco de eventos vasculares principalmente debido a un aumento dos eventos coronarios aumenta nun terzo das persoas que toman coxibs ou diclofenaco a doses altas.

O risco vascular do diclofenaco e posiblemente do ibuprofeno, é similar aos COXIB.

A diferenza doutros AINEs tradicionais, o naproxeno a altas doses non se asociou a un aumento significativo do risco de eventos cardiovasculares maiores e tampouco de eventos coronarios maiores.

Ningún AINE incrementase significativamente o risco de accidente cerebrovascular.

Todos os AINE se asociaron cun aumento no risco de hospitalización por insuficiencia cardíaca e complicacións gastrointestinais.

O aumento na taxa de complicacións gastrointestinais era máis baixo para os coxibs.

## CONCLUSIÓN

O naproxeno a doses altas se asocia con menos risco vascular que outros AINE e estes datos poden axudar aos profesionais a tomar decisións clínicas á hora de facer prescricións aos seus pacientes. Os riscos vasculares de diclofenac a doses altas e posiblemente os de ibuprofeno son comparables aos dos coxibs polo que non supoñen ningunha vantaxe fronte ao Naproxeno agás a menor taxa de complicacións gastrointestinais destes últimos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *New Engl J Med* 2001; 345: 433-42.
2. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *New Engl J Med* 2005; 352: 1092-102.
3. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *New Engl J Med* 2005; 352: 1071-80.