

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 4, n.º 5 • octubre - desembre 2006



Generalitat de Catalunya
Departament
de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Antiinflamatoris no esteroïdals i risc cardiovascular
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Antiinflamatoris no esteroïdals i risc cardiovascular ■

El mes de setembre passat, l'AEMPS va fer pública una nota informativa en la qual s'anunciaven els resultats de dues metaanàlisis d'estudis epidemiològics i una d'assaigs clínics controlats que suggereixen un augment moderat del risc d'infart agut de miocardi per a alguns antiinflamatoris (AINE) clàssics. Aquesta qüestió estava sent avaluada pel CHMP (Comitè de Medicaments d'Ús Humà de l'EMEA).¹

■ Risc cardiovascular dels coxibs

En un número anterior presentàvem les notes informatives relatives a la seguretat dels AINE inhibidors selectius de la COX-2 (coxibs) (vegeu Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2005; 3: 7-8). Els efectes protrombòtics dels coxibs van ser motiu de preocupació des de la seva comercialització.² Aquests

fàrmacs poden desplaçar l'equilibri entre els eicosanoides protrombòtics i els antitrombòtics a favor dels primers, atès que la inhibició de la COX-2 dona lloc a una disminució de la producció de prostaciclina en l'endoteli vascular sense inhibir la formació del tromboxà plaquetari. Això pot incrementar el risc trombòtic.³

A l'assaig VIGOR (*Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research*), en més de 8.000 pacients amb artritis reumatoide, s'hi va registrar un risc d'esdeveniments cardiovasculars tromboembòlics (sobretot infart agut de miocardi) cinc vegades superior en els tractats amb **rofecoxib** (50 mg al dia) en comparació dels tractats amb naproxèn (1.000 mg al dia).^{4,5}

El rofecoxib es va retirar a tot el món el setembre de 2004 després que l'assaig APPROVe (*Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx*) en la prevenció de la poliposi adenomatosa s'interrompés prematurament en identificar-se un risc d'esdeveniments cardiovasculars dues vegades superior en els pacients tractats amb rofecoxib (25 mg al dia) que en el grup placebo.^{6,7} Aquest increment de risc es comença a fer evident a partir dels tres primers mesos.⁸

L'assaig clínic APC (*Adenoma Prevention with Celecoxib*), en el qual es comparaven dues dosis de **celecoxib** (200 o 400 mg al dia) amb placebo en la prevenció de l'adenoma colorectal, també es va interrompre a causa d'un augment de 3 vegades de la incidència de mort de causa cardiovascular, infart de miocardi, ictus i insuficiència cardíaca en els pacients tractats amb celecoxib.⁹

■ Noves dades sobre la toxicitat dels AINE

Pel que fa als AINE clàssics, els possibles efectes adversos cardiovasculars del **diclofenac** ja s'havien observat en una metaanàlisi publicada el juny passat.¹⁰ S'hi van incloure 138 assaigs clínics publicats i no publicats, d'un mínim de 4 setmanes de durada, en els quals es comparava un coxib amb placebo o amb AINE convencionals, i en els quals s'avaluaven esdeveniments cardiovasculars greus (infart de miocardi, ictus i mort de causa vascular).

Segons els resultats d'aquesta metaanàlisi, comparats amb placebo, els coxibs multiplicaven per 1,4 el risc d'esdeveniments vasculars greus i gairebé doblaven el risc d'infart de miocardi. L'increment del risc d'infart es va veure tant per rofecoxib com per celecoxib. No es va incrementar de manera significativa el risc d'ictus i de mort de causa vascular. Quant a la relació entre l'augment de risc i la dosi administrada, la metaanàlisi va identificar un increment del risc cardiovascular associat a l'ús de celecoxib amb dosis de més de 200 mg al dia, però no amb dosis inferiors. Amb rofecoxib, l'increment de risc es va veure en totes les categories de dosis.

En comparar coxibs amb els AINE convencionals, la incidència d'esdeveniments vasculars greus, ictus i mort de causa vascular era similar, però el risc d'infart es multiplicava per 1,5 i, quan s'analitzaven només els estudis en què el comparador era naproxèn, es doblava. D'altra banda, en comparar els AINE clàssics amb placebo, el diclofenac multiplicava per 1,6 el risc d'esdeveniments cardiovasculars greus. No obstant això, la majoria dels assaigs clínics amb diclofenac no tenien un braç placebo i, per tant, l'estimació del risc prové de comparacions indirectes.

En una metaanàlisi de 16 estudis observacionals d'AINE tradicionals o coxibs i infart agut de miocardi, l'ús de rofecoxib multiplicava el risc per 1,3. Es van trobar també riscos significatius per a diclofenac (x 1,4) i ibuprofèn (x 1,1). No es va trobar risc amb celecoxib ni amb naproxèn.¹¹

Els resultats d'una altra metaanàlisi de 23 estudis observacionals van ser semblants. L'ús de rofecoxib i el de diclofenac van multiplicar per 1,4 el risc cardiovascular (principalment infart agut de miocardi). Es va trobar també un risc significatiu per indometacina, però no per celecoxib, naproxèn o ibuprofèn.¹²

Pel que fa a l'**etoricoxib**, recentment s'ha publicat una anàlisi conjunta de tres assaigs clínics comparatius amb diclofenac (*Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-Term [MEDAL] programme*) l'objectiu de la qual era estimar el risc d'esdeveniments cardiovasculars trombòtics en pacients amb artrosi o artritis reumatoide.¹³ No hi va haver diferències en el risc d'esdeveniments trombòtics en general, esdeveniments trombòtics arterials i esdeveniments cardiovasculars greus (infart de miocardi, ictus i mort de causa vascular) entre els pacients tractats amb etoricoxib (60 o 90 mg al dia) i els tractats amb diclofenac (150 mg al dia). Les taxes d'incidència d'aquests esdeveniments s'incrementaven des de l'inici i eren similars entre els dos grups.

A l'assaig ADAPT (*Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial*), suspès prematurament fa dos anys quan es van conèixer els resultats de l'assaig APC, no s'hi van observar diferències en el risc de mort cardiovascular, infart de miocardi i AVC entre els pacients tractats amb naproxèn i els tractats amb placebo. Tampoc no es van trobar diferències entre els tractats amb celecoxib i els tractats amb placebo. En afegir insuficiència cardíaca congestiva i accident isquèmic transitori a aquesta variable, el risc en pacients tractats amb naproxèn va ser lleugerament superior al dels pacients tractats amb placebo.¹⁴ No obstant, s'ha de tenir en compte que el nombre d'esdeveniments cardiovasculars va ser molt baix i que aquesta no era la variable principal d'un estudi aturat prematurament.¹⁵

El mes d'octubre, l'AEMPS va fer públiques les conclusions del CHMP quant a la revisió de les noves dades sobre risc cardiovascular de tipus aterotrombòtic dels AINE clàssics i dels coxibs.¹⁶ En síntesi, es va concloure que les dades actualitzades continuen indicant que l'ús de coxibs s'associa a un increment del risc aterotrombòtic (principalment d'infart de miocardi, ictus i arteriopatia perifèrica) i que l'ús de diclofenac (150 mg al dia) s'associa a un increment del risc semblant. També es va concloure que l'ibuprofèn (2.400 mg al dia) es pot associar a un increment del risc, i que el risc associat a l'ús de naproxèn (1.000 mg al dia) és menor en comparació dels coxibs. Per a la resta d'AINE comercialitzats a Espanya, les dades són molt limitades o inexistents, i per tant no hi ha informació sobre el risc associat al seu ús.

Conclusions

Les noves dades confirmen els riscos cardiovasculars dels coxibs i suggereixen que aquest risc està relacionat amb la dosi. No obstant això, no es pot descartar que tots els AINE s'associïn a un increment del risc cardiovascular. De tota manera, a l'hora de prescriure un AINE cal fer una avaluació de la relació benefici-risc sense oblidar el risc de gastrotoxicitat.

Bibliografia

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Actualización sobre la evaluación de riesgos de los AINE tradicionales y medidas reguladoras previstas. Ref: 2006/07. 27 de setembre de 2006. <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/AINE-septo6.htm>
2. Graham DJ. COX-2 inhibitors, other NSAIDs, and cardiovascular risk. JAMA 2006; 296: 1653-56.
3. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. JAMA 2001; 286: 954-59.
4. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000; 343: 1520-28.
5. Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Expression of Concern: Bombardier et al., "Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis," N Engl J Med 2000; 343: 1520-8. N Engl J Med 2005; 353: 2813-4.
6. 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. [Erratum, N Engl J Med 2006; 355: 221.]
7. Anònim. La decepció dels coxibs. Butll Groc 2005; 18: 1-4.
8. Nissen SE. Adverse cardiovascular effects of rofecoxib. N Engl J Med 2006; 355: 203-4.
9. Solomon SD, McMurray JVV, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. N Engl J Med 2005; 352: 1071-80.
10. 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: 1302-5.
11. 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.
12. 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.
13. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA et al. 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.
14. ADAPT Research Group. Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT). PLoS Clin Trials 2006; 1(7):e33.doi:10.1371/journal.pctr.0010033.
15. Nissen SE. ADAPT: The wrong way to stop a clinical trial. PLoS Clin Trials 2006; 1(7):e35.doi:10.1371/journal.pctr.0010035.
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los coxibs y AINE tradicionales. Ref: 2006/10. 26 d'octubre de 2006. <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/coxibs-octo6.htm>

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/farmacia/comrismed.htm>

Ús de lamotrigina durant l'embaràs i risc de fissures orals

El passat mes de juny, l'AEMPS va publicar una nota informativa en la qual s'alertava del risc de fissures orals en fills de dones epilèptiques que van ser tractades amb lamotrigina (Crisomet®, Labileno®, Lamictal® i diverses especialitats genèriques) durant el primer trimestre de l'embaràs.

Aquesta informació procedeix d'un estudi dut a terme amb dades d'un registre nord-americà de dones embarassades tractades amb antièpilèptics (Colmes et al. Birth Defects Research Part A. Clinical and Molecular Teratology 2006; 76: 318). Segons els seus resultats, l'ús de lamotrigina durant el primer trimestre de la gestació incrementaria el risc de fissures orals (labial i palatina). En comparació de la població general, el risc relatiu és de 24 (IC 95% 10-57).

L'AEMPS ha anunciat que s'han iniciat nous estudis per tal de contrastar aquest suposat increment de risc de fissures orals associat a l'exposició intraúter a lamotrigina. Fins que els seus resultats estiguin disponibles, pel que fa a l'ús de lamotrigina durant l'embaràs, es recomana valorar en cada cas individual la relació benefici-risc, evitar la supressió o disminució brusca de la dosi (atès el risc d'aparició de crisis comicials), i informar sobre el potencial risc de fissures orals a les pacients tractades amb lamotrigina que desitgen quedar-se embarassades.

Trobareu més informació a:

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/lamotrigina.htm>

Hepatotoxicitat associada a l'ús d'extracte de *Cimicifuga racemosa*

El passat mes de juliol, l'AEMPS va alertar del risc d'hepatotoxicitat associat a l'ús de preparats a base de plantes medicinals que contenen extracte del rizoma de *Cimicifuga racemosa*. Aquesta informació es va generar com a conseqüència de la revisió que el Comitè de Plantes Medicinals de l'EMA va fer de 42 casos d'hepatotoxicitat en pacients que rebien productes que contenien aquesta planta i que havien estat notificats a Europa o publicats a la literatura (34 i 8 casos, respectivament).

L'extracte de rizoma de *Cimicifuga racemosa* està comercialitzat a Espanya en diversos productes comercials que s'utilitzen per al tractament dels símptomes de la menopausa i són els següents: Aquicimix®, Avala®, Climadonna®, Extracto de Cimicifuga Alacan®, Fluxilan®, Iodocafedrina®, Menofem®, Remifemin® i Ymea®.

L'AEMPS recomana als professionals sanitaris interrogar sobre l'ús de plantes medicinals (tant en productes farmacèutics com en productes adquirits en herbolaris o en altres establiments) i, en particular, sobre l'ús de productes que continguin *Cimicifuga racemosa* als pacients que presentin una alteració hepàtica aguda sense una etiologia clara. Així mateix, es recomana suspendre el tractament si apareixen signes o símptomes suggestius d'hepatotoxicitat i no iniciar-lo en pacients amb antecedents d'hepatopatia prèvia.

Trobareu més informació a:

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/cimicifuga.htm>

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/hmpc/26925906en.pdf>

© 2006. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director Rafael Manzanera López. **Subdirector** Joan Serra Manetas.

Comitè editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Joan Costa, Eduard Diogène, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Consuelo Pedrós, Neus Rams.

Subscripcions: Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 427 46 46. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.es, o bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@ics.scs.es

ISSN 1696-4136 - Dipòsit Legal B-6420-2003



www.gencat.net/salut

