

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

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



Generalitat de Catalunya
Departament
de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Antiinflamatorios no esteroides y riesgo cardiovascular
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Antiinflamatorios no esteroides y riesgo cardiovascular ■

En septiembre pasado, la AEMPS hizo pública una nota informativa en la que se anunciaban los resultados de dos metanálisis de estudios epidemiológicos y una de ensayos clínicos controlados que sugieren un aumento moderado del riesgo de infarto agudo de miocardio para algunos antiinflamatorios (AINE) clásicos. Esta cuestión estaba siendo evaluada por el CHMP (Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMEA).¹

■ Riesgo cardiovascular de los coxibs

En un número anterior presentábamos las notas informativas relativas a la seguridad de los AINE inhibidores selectivos de la COX-2 (coxibs) (véase *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya* 2005; 3: 7-8). Los efectos protrombóticos de los coxibs fueron motivo de preocupación desde su comercialización.² Estos fármacos pueden desplazar el equilibrio entre los eicosanoides protrombóticos y los antitrombóticos a favor de los primeros, dado que la inhibición de la

COX-2 da lugar a una disminución de la producción de prostaciclina en el endotelio vascular sin inhibir la formación del tromboxano plaquetario. Esto puede incrementar el riesgo trombótico.³

En el ensayo VIGOR (*Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research*), en más de 8.000 pacientes con artritis reumatoide, se registró un riesgo de acontecimientos cardiovasculares tromboembólicos (sobre todo infarto agudo de miocardio) cinco veces superior en los tratados con **rofecoxib** (50 mg al día) en comparación con los tratados con naproxeno (1.000 mg al día).^{4,5}

El rofecoxib se retiró en todo el mundo en septiembre de 2004 después de que el ensayo APPROVe (*Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx*) en la prevención de la poliposis adenomatosa se interrumpiera prematuramente al identificarse un riesgo de acontecimientos cardiovasculares dos veces superior en los pacientes tratados con rofecoxib (25 mg al día) que en el grupo placebo.^{6,7} Este incremento de riesgo se empieza a hacer evidente a partir de los tres primeros meses.⁸

El ensayo clínico APC (*Adenoma Prevention with Celecoxib*), en el que se comparaban dos dosis de **celecoxib** (200 o 400 mg al día) con placebo en la prevención del adenoma colorrectal, también se interrumpió a causa de un aumento de 3 veces de la incidencia de muerte de causa cardiovascular, infarto

de miocardio, ictus e insuficiencia cardíaca en los pacientes tratados con celecoxib.⁹

Nuevos datos sobre la toxicidad de los AINE

En cuanto a los AINE clásicos, los posibles efectos adversos cardiovasculares del **diclofenaco** ya se habían observado en un metanálisis publicado en junio pasado.¹⁰ Se incluyeron 138 ensayos clínicos publicados y no publicados, de un mínimo de 4 semanas de duración, en los que se comparaba un coxib con placebo o con AINE convencionales, y en los que se evaluaban acontecimientos cardiovasculares graves (infarto de miocardio, ictus y muerte de causa vascular).

Según los resultados de este metanálisis, comparados con placebo, los coxibs multiplicaban por 1,4 el riesgo de acontecimientos vasculares graves y casi doblaban el riesgo de infarto de miocardio. El incremento del riesgo de infarto se vio tanto por rofecoxib como por celecoxib. No se incrementó de manera significativa el riesgo de ictus y de muerte de causa vascular. En cuanto a la relación entre el aumento de riesgo y la dosis administrada, el metanálisis identificó un incremento del riesgo cardiovascular asociado al uso de celecoxib con dosis mayores de 200 mg al día, pero no con dosis inferiores. Con rofecoxib, el incremento de riesgo se vio en todas las categorías de dosis.

Al comparar coxibs con los AINE convencionales, la incidencia de acontecimientos vasculares graves, ictus y muerte de causa vascular era similar, pero el riesgo de infarto se multiplicaba por 1,5 y, cuando se analizaban sólo los estudios en los que el comparador era naproxeno, se doblaba. Por otra parte, al comparar los AINE clásicos con placebo, el diclofenaco multiplicaba por 1,6 el riesgo de acontecimientos cardiovasculares graves. Sin embargo, la mayoría de los ensayos clínicos con diclofenaco no tenían un brazo placebo y, por tanto, la estimación del riesgo procede de comparaciones indirectas.

En un metanálisis de 16 estudios observacionales de AINE tradicionales o coxibs e infarto agudo de miocardio, el uso de rofecoxib multiplicaba el riesgo por 1,3. Se hallaron también riesgos significativos con diclofenaco (x 1,4) e ibuprofeno (x 1,1). No se halló riesgo con celecoxib ni con naproxeno.¹¹

Los resultados de otro metanálisis de 23 estudios observacionales fueron parecidos. El uso de rofecoxib y el de diclofenaco multiplicaron por 1,4 el riesgo

cardiovascular (principalmente infarto agudo de miocardio). Se halló también un riesgo significativo por indometacina, pero no por celecoxib, naproxeno o ibuprofeno.¹²

En cuanto al **etoricoxib**, recientemente se ha publicado un análisis conjunto de tres ensayos clínicos comparativos con diclofenaco (*Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-Term [MEDAL] programme*) cuyo objetivo era estimar el riesgo de acontecimientos cardiovasculares trombóticos en pacientes con artrosis o artritis reumatoide.¹³ No hubo diferencias en el riesgo de acontecimientos trombóticos en general, acontecimientos arteriales y acontecimientos cardiovasculares graves (infarto de miocardio, ictus y muerte de causa vascular) entre los pacientes tratados con etoricoxib (60 o 90 mg al día) y los tratados con diclofenaco (150 mg al día). Las tasas de incidencia de estos acontecimientos se incrementaban desde el inicio y eran similares entre los dos grupos.

En el ensayo ADAPT (*Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial*), interrumpido prematuramente hace dos años cuando se conocieron los resultados del ensayo APC, no se observaron diferencias en el riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y AVC entre los pacientes tratados con naproxeno y los tratados con placebo. Tampoco se encontraron diferencias entre los tratados con celecoxib y los tratados con placebo. Al añadir insuficiencia cardíaca congestiva y accidente isquémico transitorio a esta variable, el riesgo en pacientes tratados con naproxeno fue ligeramente superior al de los pacientes tratados con placebo.¹⁴ Sin embargo, hay que tener en cuenta que el número de acontecimientos cardiovasculares fue muy bajo y que ésta no era la variable principal de un estudio interrumpido prematuramente.¹⁵

En octubre, la AEMPS hizo públicas las conclusiones del CHMP en cuanto a la revisión de los nuevos datos sobre riesgo cardiovascular de tipo aterotrombótico de los AINE clásicos y de los coxibs.¹⁶ En síntesis, se concluyó que los datos actualizados siguen indicando que el uso de coxibs se asocia a un incremento del riesgo aterotrombótico (principalmente de infarto de miocardio, ictus y arteriopatía periférica) y que el uso de diclofenaco (150 mg al día) se asocia a un incremento del riesgo parecido. También se concluyó que el ibuprofeno (2.400 mg al día) se puede asociar a un incremento del riesgo, y que el riesgo asociado al uso de naproxeno (1.000 mg al día) es menor en comparación con los coxibs. Para el resto de AINE comercializados en España, los datos son muy limitados o inexistentes, y por tanto no hay información sobre el riesgo asociado a su uso.

Conclusiones

Los nuevos datos confirman los riesgos cardiovasculares de los coxibs y sugieren que este riesgo está relacionado con la dosis. Sin embargo, no se puede descartar que todos los AINE se asocien a un incremento del riesgo cardiovascular. De todas formas, a la hora de prescribir un AINE es preciso hacer una evaluación de la relación beneficio-riesgo sin olvidar el riesgo de gastrotoxicidad.

Bibliografía

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 septiembre de 2006. <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/AINE-septo06.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. Anónimo. La decepción de los 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 J, 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 de octubre de 2006. <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/coxibs-oct06.htm>

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/es/dir88/doc4892.html>

Uso de lamotrigina durante el embarazo y riesgo de fisuras orales

En junio pasado, la AEMPS publicó una nota informativa en la que se alertaba del riesgo de fisuras orales en hijos de mujeres epilépticas que fueron tratadas con lamotrigina (Crisomet®, Labileno®, Lamictal® y varias especialidades genéricas) durante el primer trimestre del embarazo.

Esta información procede de un estudio realizado con datos de un registro norteamericano de mujeres embarazadas tratadas con antiepilépticos (Colmes et al. *Birth Defects Research Part A. Clinical and Molecular Teratology* 2006; 76: 318). Según sus resultados, el uso de lamotrigina durante el primer trimestre de la gestación incrementaría el riesgo de fisuras orales (labial y palatina). En comparación con la población general, el riesgo relativo es de 24 (IC del 95%, 10-57).

La AEMPS ha anunciado que se han iniciado nuevos estudios con el fin de contrastar este supuesto incremento de riesgo de fisuras orales asociado a la exposición intraútero a lamotrigina. Hasta que sus resultados estén disponibles, en cuanto al uso de lamotrigina durante el embarazo, se recomienda valorar en cada caso individual la relación beneficio-riesgo, evitar la supresión o disminución brusca de la dosis (dado el riesgo de aparición de crisis comiciales), e informar sobre el potencial riesgo de fisuras orales a las pacientes tratadas con lamotrigina que deseen quedarse embarazadas.

Encontrarán más información en:

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

Hepatotoxicidad asociada al uso de extracto de *Cimicifuga racemosa*

En julio pasado, la AEMPS alertó del riesgo de hepatotoxicidad asociada al uso de preparados a base de plantas medicinales que contienen extracto del rizoma de *Cimicifuga racemosa*. Esta información se generó como consecuencia de la revisión que el Comité de Plantas Medicinales de la EMEA hizo de 42 casos de hepatotoxicidad en pacientes que recibían productos que contenían esta planta y que habían sido notificados en Europa o publicados en la literatura (34 y 8 casos, respectivamente).

El extracto de rizoma de *Cimicifuga racemosa* está comercializado en España en varios productos comerciales que se utilizan para el tratamiento de los síntomas de la menopausia y son los siguientes: Aquicimix®, Avala®, Climadonna®, Extracto de *Cimicifuga Alacan*®, Fluxilan®, Iodocafedrina®, Menofem®, Remifemin® e Ymea®.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios interrogar sobre el uso de plantas medicinales (tanto en productos farmacéuticos como en productos adquiridos en herbolarios o en otros establecimientos) y, en particular, sobre el uso de productos que contengan *Cimicifuga racemosa* a los pacientes que presenten una alteración hepática aguda sin una etiología clara. Asimismo, se recomienda suspender el tratamiento si aparecen signos o síntomas sugestivos de hepatotoxicidad y no iniciarlo en pacientes con antecedentes de hepatopatía previa.

Encontrarán más información en:

<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.

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

Subscripciones: 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 bien en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@ics.scs.es

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



www.gencat.net/salut

