

# Estudio comparativo entre inhibidores selectivos de la COX-2 y AINE no selectivos en cuanto al riesgo cardiovascular y su manejo

**A. M. Terrero , M. A. González, J. Clerigué**

Alumnos de 5º del Grado en Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid

**Director del trabajo:** Mario Fernández Román. Profesor de Prácticas Tuteladas de la Universidad Complutense de Madrid y farmacéutico comunitario.

## Resumen

Los inhibidores selectivos de la COX-2 (coxibes) fueron aprobados en España a finales de los 90, siendo su uso creciente un hecho polémico al existir estudios que afirman que éstos poseen un mayor riesgo cardiovascular que los AINE clásicos, mientras que otros estudios refieren un riesgo cardiovascular similar para ambos grupos. Este factor podría ser especialmente peligroso en pacientes con patologías cardiovasculares subyacentes. En este estudio comparativo a nivel de oficina de farmacia sobre 41 sujetos con una patología de tipo musculo-esquelético y tratados con estos antiinflamatorios, se vio que el riesgo cardiovascular podría ser mayor durante un tratamiento con los coxibes que con los AINE no selectivos, siendo necesario no obstante se un estudio con un tamaño muestral mayor para confirmar este hallazgo. Además, parece que se otorga en la prescripción de los inhibidores selectivos de la COX-2 una especial importancia a la existencia de una patología cardiovascular concomitante a la hora de la prescripción. Sin embargo, cabe destacar el bajo grado de información que se observó que se da a los pacientes sobre el riesgo existente, ya que muy pocos sujetos fueron informados de los posibles efectos adversos cardiovasculares, para efectuar un seguimiento adecuado. Este hecho podría ser especialmente peligroso en pacientes con una patología cardiovascular ya existente, y que no reciben seguimiento de ningún tipo.

Palabras clave: Riesgo cardiovascular, AINE, Coxibes.

## Abstract

The COX-2 selective inhibitors were approved in Spain at the end of the 90's, and the growth of

the use of these drugs may become a problem, since there are studies that say these have higher cardiovascular risk than the classic NSAID. However, other studies report for both similar risk. This fact could be especially dangerous for patients with previous cardiovascular diseases. In this comparative study on the pharmacy, done on 41 subjects with a musculoskeletal type pathology, treated with these anti-inflammatory drugs, it was found that cardiovascular risk may be higher with COX-2 selective inhibitors than with the classic NSAIDs, however it should be confirmed in a study with a larger sample size. Therefore, this study revealed that physicians may give a special importance to the existence of a concomitant cardiovascular disease at the time of prescribing a "coxib". However, should be noted the low level of information given to patients about this risk, because very few subjects were informed about the potential cardiovascular adverse effects for an adequately monitoring. This fact is particularly dangerous in patients with coexisting cardiovascular disease, and who do not receive follow-up of any kind.

Key words: Cardiovascular risk, NSAIDs, coxibs.

## Introducción

A finales de los 90 fueron autorizados en España los primeros fármacos del grupo de los "coxibes", principios activos cuya actividad analgésica y antiinflamatoria se basa en la inhibición selectiva de la ciclooxygenasa 2 (COX-2)<sup>1</sup>. Este mecanismo representó una novedad respecto de los antiinflamatorios no esteroideos tradicionales (AINE), cuya actividad inhibitoria de la COX es inespecífica. Inicialmente se depositaron en ellos grandes esperanzas, sobre todo en el tratamiento de la artritis reumatoide y la artrosis, llegando a ser calificados como "superaspirinas"<sup>2</sup>.

No obstante, más tarde se vería que estos fármacos también eran poseedores de ciertos inconvenientes que no eran conocidos inicialmente. En septiembre de 2004, la compañía farmacéutica Merck Sharp and Dohme retiró del mercado todas sus presentaciones con rofecoxib como principio activo, por haber detectado en el ensayo clínico APPROVe (Adenomatous polyp Prevention On Vioxx-el medicamento ensayado-) un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes tratados con el «coxib» a los tres años de tratamiento<sup>2</sup>. Otros ensayos clínicos posteriores parecieron corroborar esta afirmación para otros coxibes como celecoxib, parecoxib o valdecoxib, postulando que el mecanismo estaría relacionado con el deterioro renal y con una mayor estimulación del eje renina-angiotensina-aldosterona<sup>3,4</sup>. No obstante algunos investigadores sostienen que el efecto sobre la presión arterial y el riesgo cardiovascular es común a todos los AINE independientemente de su selectividad<sup>5,6</sup> de modo que la cuestión está envuelta en polémica y las conclusiones de los estudios realizados sobre el tema son muy diversas, sin llegar a un resultado definitivo aceptado por todos los expertos en la materia.

Actualmente el uso de antiinflamatorios COX-2 selectivos está experimentando un notable aumento, auspiciado por, entre otras razones, la aprobación de las primeros genéricos de celecoxib. Este hecho, a nuestro juicio, merece un análisis detenido, ya que como hemos visto son fármacos que en ocasiones, pueden presentar un riesgo concreto y elevado. Por ello, resulta

interesante estudiar el tema desde el punto de vista del balance beneficio/riesgo, y preguntarse si éste es similar o no en ambos grupos de fármacos, y si siempre es tenido en cuenta a la hora de la utilización del medicamento a todos los niveles. Estas consideraciones pueden ser especialmente críticas en personas que ya tienen un grado de riesgo cardiovascular anterior al uso de estos medicamentos.

## Objetivos

Los objetivos de nuestro estudio, por tanto, son:

1. Valorar de forma comparativa el impacto sobre el riesgo cardiovascular que pueden tener los "coxibes" y los AINE no selectivos.
2. Además, trataremos de analizar el grado de importancia que se otorga al balance beneficio/riesgo en la cadena de utilización de estos medicamentos.
3. Por último, evaluaremos el grado de información y seguimiento que recibe el paciente por parte de los médicos prescriptores.

## Material y métodos

### Diseño del estudio

Se plantea un estudio observacional de carácter cuantitativo en el que se recoge una serie de datos a través de un cuestionario para averiguar si el consumo de coxibes podría suponer un factor de riesgo cardiovascular frente al consumo de otros AINE, además de otros aspectos sobre el uso de estos grupos de fármacos.

Primero se realiza un estudio piloto para comprobar que los cuestionarios se entienden bien en la población seleccionada. Posteriormente, tras la realización de las modificaciones oportunas, se da comienzo al estudio.

### Ámbito de estudio

El estudio se lleva a cabo en oficinas de farmacia comunitaria de la ciudad de Madrid, en los períodos enero-marzo y mayo-junio de 2015.

### Población

Criterios de inclusión:

- Que la muestra que participa en el estudio presente enfermedades tales como artrosis, artritis y otros dolores musculo esqueléticos de carácter crónico.

- Que acudan a la oficina de farmacia para la dispensación de un tratamiento analgésico-antiinflamatorio
- Que este tratamiento consista en un coxib o un AINE no selectivo.
- Que sea un tratamiento crónico de posología regular.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con artrosis, artritis y otros dolores musculo esqueléticos de carácter crónico en tratamiento para el dolor con paracetamol, que no es AINE, y metamizol, por su bajo riesgo cardiovascular según la información conocida.
- Pacientes que tengan prescrito el medicamento a demanda o lo tomen de manera irregular.

### **Tamaño muestral**

La muestra se compone de 41 pacientes con edades comprendidas entre los 38 y 84 años, 13 hombres y 28 mujeres.

### **Recogida de datos**

A través de cuestionarios se recogen datos que reflejen la efectividad y seguridad del tratamiento; así como si se ha realizado el seguimiento adecuado por parte de los profesionales sanitarios. Además, en los casos en los que se puede realizar un seguimiento, se llevan a cabo medidas de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca.

### **Análisis de datos**

Para las variables de seguridad y seguimiento del riesgo cardiovascular, se trabaja con el cálculo de porcentajes de pacientes que se adscriben a las diversas categorías establecidas dentro de cada variable. En el caso del riesgo cardiovascular, se cuantifica el número de casos de reacción adversa cardiovascular que se dan en cada grupo de pacientes, considerando reacción adversa cardiovascular cualquier signo de alerta o patología de esta índole cuyo origen se relaciona de manera clara con el inicio o el mantenimiento de un tratamiento regular con este tipo de fármacos, y que se controla tras la supresión de los mismos. Se calculan medidas epidemiológicas de impacto y asociación como la incidencia o el riesgo relativo, respectivamente, para establecer la comparación entre los dos grupos farmacológicos de estudio.

### **Consideraciones éticas**

Consentimiento informado, se informará a los participantes de los objetivos y se garantizará la confidencialidad de datos.

## **Limitaciones del estudio**

- Dificultad de seguimiento de los pacientes.
- Dificultad en conseguir un tamaño muestral adecuado, se necesitaría prolongar la duración del estudio.
- Los datos de algunos pacientes son relativos al pasado y se obtienen mediante el recuerdo por parte de los mismos, lo que puede poner en entredicho su validez.
- Al ser un tamaño de muestra reducido, no se pueden extraer los resultados al resto de la población.
- El estudio se ha basado en la comparación de dos grupos de fármacos (coxibes y AINES no selectivos) sin tener en cuenta las particularidades de cada fármaco dentro de dichos grupos.

## **Resultados**

Los resultados que se mostrarán a continuación proceden de la realización de una encuesta a 41 pacientes con edades comprendidas entre los 38 y 84 años, siendo la edad media de 66,93 años. En cuanto a la división por sexos, un 31,71% de los participantes son hombres y un 68,29% mujeres.

Respecto a la medicación con la que están tratados para el dolor músculo-esquelético, un 46,34% de los pacientes tenían prescrito un coxib (celecoxib o etoricoxib) y un 53,66% un AINE no selectivo (ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, clonixina, dexketoprofeno o meloxicam).

En los pacientes participantes en el estudio se detectó una incidencia total de reacciones adversas de tipo cardiovascular del 26,31%. Entre los pacientes tratados con un inhibidor selectivo de las COX-2 esta incidencia alcanzó el 47,37%, siendo la mayoría aumentos de la PAS por encima de 140 mmHg y/o de la PAD por encima de 90 mmHg (incidencia del 36,84% en este grupo de pacientes) seguido por las crisis hipertensivas y taquicardias (5,26% de incidencia en ambos casos). En el grupo de pacientes tratados con un AINE no selectivo, se alcanzó una incidencia de RAM cardiovascular del 15,79%, siendo la totalidad de casos detectados aumentos de la presión arterial (tabla 1).

**Tabla 1. Incidencia de RAM cardiovascular por «coxib»/AINE no selectivo**

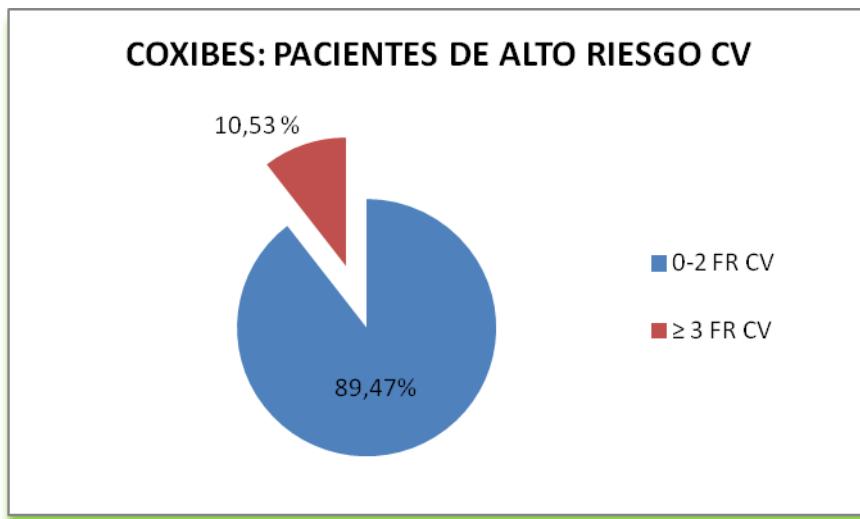
Tratamiento recibido	RAM cardiovascular		Total
	Sí	No	
Tratados con «coxib»	9	10	19
Tratados con AINE no selectivo	4	18	22
Total	13	28	41

El riesgo relativo de ocurrencia de una reacción adversa cardiovascular durante un tratamiento con un inhibidor selectivo de la COX-2 en comparación con un AINE no selectivo fue de 2,60 (intervalo de confianza al 95% de 0,64-10,66).

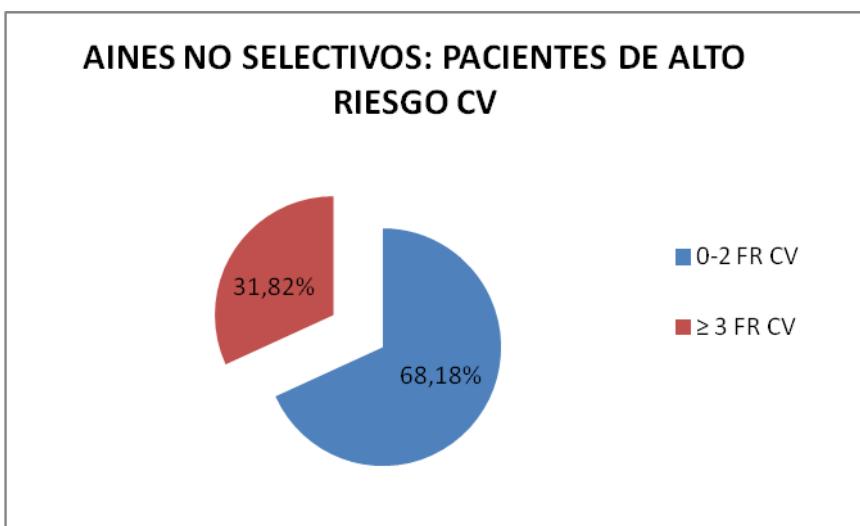
Se estudió el grado de importancia que se otorga al riesgo cardiovascular en ambos grupos de fármacos a la hora de la prescripción médica. En la muestra estudiaba, el porcentaje de pacientes con un riesgo cardiovascular bajo o moderado (entre cero y dos factores de riesgo cardiovascular) fue del 78,05%, por lo que había un 21,95% de pacientes con un riesgo cardiovascular elevado (tres o más factores de riesgo CV). Entre los pacientes medicados con un «coxib», un 10,53% eran sujetos con un riesgo cardiovascular calificable como alto o muy alto, mientras que este porcentaje asciende al 31,82% en el grupo de pacientes tratados con un AINE no selectivo (tabla 2 y gráficos 1 y 2).

**Tabla 2. Clasificación de pacientes por nº de factores de riesgo CV y por tratamiento**

Riesgo CV		COXIBES	AINES
Riesgo CV bajo o moderado	Sin FR CV	7	4
	1 FR CV	4	9
	2 FR CV	5	3
Riesgo CV elevado	3 FR CV	1	1
	>3 FR CV	1	5

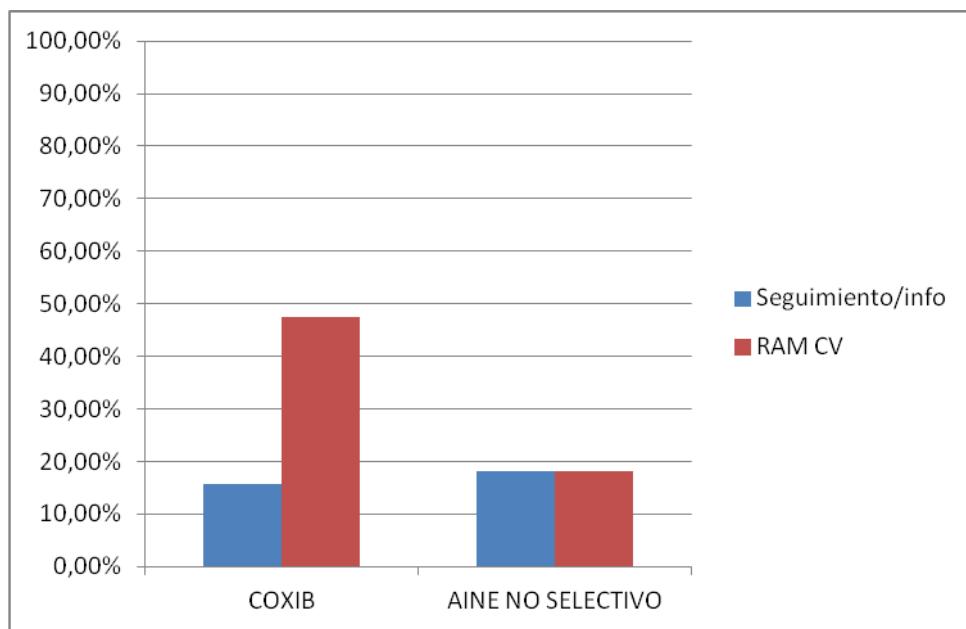


**Gráfico 1.** Clasificación de pacientes tratados con coxibes según su nivel de riesgo CV



**Gráfico 2.** Clasificación de pacientes tratados con AINE no selectivos según su nivel de riesgo CV

Por último, se analizó el grado de información y seguimiento por parte de los médicos prescriptores. Un 15,79% de los pacientes medicados con un «coxib» recibió información del médico sobre el posible riesgo cardiovascular de este tipo de fármacos y tuvo un seguimiento regular para controlar el estado de salud cardiovascular, siendo este porcentaje del 18,18% entre los tratados con AINE no selectivos (gráfico 3).



**Gráfico 3.** Niveles de información y seguimiento de los pacientes en cada grupo de fármacos, comparado con la incidencia de RAM cardiovasculares.

## Discusión y conclusiones

Los resultados de este estudio permiten aventurar que el consumo de inhibidores selectivos de la COX-2 podría aumentar el riesgo de sufrir una reacción adversa cardiovascular o precipitar la aparición de un evento cardiovascular respecto a aquellos pacientes que están tratados con un AINE no selectivo, pero el pequeño tamaño muestral utilizado en el estudio no permite confirmar tal afirmación. Por tanto, sería necesario un estudio con un número mayor de participantes para poder llegar a una conclusión definitiva sobre esta hipótesis. Es importante señalar que los resultados de este estudio, aunque inconcluyentes por el diseño del mismo, parecen estar en la línea de aquellos que señalan un mayor riesgo cardiovascular para los inhibidores selectivos de la COX-2 que para los inhibidores de la COX no selectivos<sup>3,4</sup>.

En lo relativo a la importancia que se otorga al balance beneficio/riesgo en la prescripción de este tipo de fármacos se observa que, a priori, parece que en las personas con un riesgo cardiovascular elevado sí se tiene en cuenta el posible mayor riesgo cardiovascular de los coxibes, prescribiendo preferentemente un AINE no selectivo. En cambio, en los pacientes con un riesgo cardiovascular bajo o moderado, la prescripción parece apoyarse más en otros criterios (intensidad del dolor, inflamación, posibles efectos adversos gastrointestinales) que en el del riesgo cardiovascular.

Por último, hay que destacar que se pone de relieve el bajo grado de información que los pacientes reciben sobre el riesgo cardiovascular de los antiinflamatorios en general, sean selectivos o no de la COX-2, a la hora de la prescripción. A esto se suman unos porcentajes igualmente pobres de seguimiento por parte del facultativo prescriptor, incluso en los pacientes con un riesgo cardiovascular elevado o con antecedentes de enfermedad cardiovascular. La

gravedad del problema parece mayor en el caso de los inhibidores selectivos de la COX-2, puesto que la incidencia de reacciones adversas CV es mucho más elevada que el porcentaje de pacientes seguidos o al menos advertidos por el médico sobre las mismas, que en los inhibidores no selectivos de la COX, en los que al menos la incidencia de reacciones adversas se aproxima más a los porcentajes de seguimiento e información. En relación con estos hechos, es importante mencionar que la mayoría de los casos de RAM cardiovascular recogidos en este trabajo se han detectado por el seguimiento de la presión arterial por parte del propio paciente (en casa o en la oficina de farmacia), ya sea sistemático u ocasional, o por el seguimiento realizado en la oficina de farmacia al paciente en el transcurso de la elaboración de este estudio. Por tanto, es importante que los pacientes, especialmente aquellos que reúnan varios factores de riesgo cardiovascular, sean advertidos convenientemente sobre el riesgo de estos fármacos, especialmente los coxibes, en el momento de la prescripción y/o la dispensación, lo que además debería conllevar un aumento del control médico de los pacientes, o al menos que se fomente el seguimiento ocasional del paciente de determinados signos de alerta cardiovascular en su propia casa o en la oficina de farmacia habitual. No obstante, siempre se debe informar sin causar alarma en el paciente, por los problemas de adherencia al tratamiento que podrían generarse.

## Bibliografía

1. Uso racional de coxibs. Revista española de reumatología. Vol. 27. N.º 9. Noviembre 2000.
2. Mango NP, Giménez SL, Hobecker O, Ariel V. ROFECOXIB. Daños colaterales de un fármaco polémico. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina, N.º 143, Marzo 2005. Pág. 31-34.
3. Solomon SD, Wittes J, Finn PV, Fowler R, Viner J, Bertagnolli MM et al. Cardiovascular risk of celeCoxibs in 6 randomized placebo-controlled trials. The Cross Trial Safety Analysis. Circulation 2008; 117: 2104-13.
4. Ignatius G, Zarraga E, Schwarz RE. Coxibs and Heart Disease: What We Have Learned and What Else We Need to Know. Journal of the American College of Cardiology. Volume 49, Issue 1, 2-9 January 2007, Pages 1-14.
5. Terán L. Riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa. Reumatol Clin. 2008;4:107-14. Vol. 4 N.º 3.
6. Moodley I. Review of the cardiovascular safety of COXIBs compared to NSAIDS. Cardiovasc J Afr. 2008 Mar-Apr;19(2):102-7.

## **ANEXO I: Modelo de encuesta utilizada para la realización del trabajo**

### **Datos generales:**

- 1.** Sexo:
- 2.** Edad:
- 3.** ¿Presenta usted alguna alergia?
- 4.** Enfermedades que presenta y tratamientos

### **Valoración del riesgo cardiovascular:**

- 1.** Hábitos de vida (tabaco, alcohol, dieta, ejercicio físico):
- 2.** Enfermedad de riesgo cardiovascular (hipertensión, hipercolesterolemia, obesidad, diabetes...):
- 3.** Antecedentes de enfermedad con riesgo cardiovascular:

### **Valoración del tratamiento con AINE:**

- 1.** Eficacia (¿Le quita el dolor?):
- 2.** Seguridad (¿Ha notado algún problema?)
- 3.** Particularmente, ¿ha notado algún signo de alerta cardiovascular? (subida tensión, problemas circulatorios, etc.):
- 4.** Duración del tratamiento:
- 5.** ¿Sufrió algún cambio de tratamiento?:

### **Información y SFT:**

- 1.** ¿Qué información conoce sobre el medicamento? (Indicación, dosis, cada cuánto tomarlo, reacciones adversas...) ¿Particularmente, ha sido informado sobre los posibles efectos adversos?
- 2.** ¿Se acompañó dicha información de consejos? ¿Por parte de quién los recibió?
- 3.** ¿Se efectuó un seguimiento, control o mediciones sobre el riesgo? ¿Quién lo hizo?