

Rev Soc Esp Dolor  
2018; 25(6): 366-368

### Antinflamatorios no esteroideos y seguridad cardiovascular: ¿es naproxeno más seguro que celecoxib? Nuevas evidencias

DOI: 10.20986/resed.2016.3549/2016

Sr. Director:

La seguridad cardiovascular (CV) de celecoxib, inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), en comparación con la de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no selectivos, sigue siendo incierta. Así, después de la retirada de rofecoxib, se pensó que los COX-2 tenían un perfil CV desfavorable (1).

En un metanálisis publicado en el año 2013 en la revista *The Lancet* sobre 280 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (124.513 individuos) que comparaban diversos AINE frente a placebo y 474 ECA (229.296 individuos) que comparaban AINE con otros AINE, no se encontraron diferencias apreciables en los eventos cardiovasculares (ECV) entre los COX-2 y el diclofenaco, el AINE más utilizado. Tanto unos como otros incrementaban aproximadamente tres veces el riesgo de ECV. Por el contrario, el naproxeno se mostraba neutro en este aspecto (2).

Estas conclusiones fueron recogidas por los revisores de la FDA (*Food and Drug Administration*) en el año 2014, señalando que el riesgo cardiovascular (RCV) está incrementado en los COX-2 y en los AINE no selectivos, pero no en el naproxeno (3).

Sin embargo, 2 estudios recientes han cuestionado la mayor seguridad cardiovascular del naproxeno (4,5).

*El Estudio SCOT (the Standard care vs. Celecoxib Outcome Trial)*, publicado en la revista *European Heart Journal*, evaluó la seguridad CV del celecoxib (tras cambiar el tratamiento) frente al mantenimiento de AINE no selectivos, en un escenario europeo. Se realizó en pacientes de más de 60 años con artrosis o artritis reumatoide sin enfermedad CV previa y que tomaban AINE (diclofenaco o ibuprofeno) de manera crónica. Fueron aleatorizados a cambiar a celecoxib o continuar con su AINE (4).

El objetivo primario fue la hospitalización por infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal o síndrome coronario agudo con biomarcadores positivos, accidente cerebrovascular (ACV) no fatal, muerte cardiovascular (MCV), utilizando para ello un modelo estadístico de Cox con un límite previo de no inferioridad de 1,4 en la tasa de riesgo (*hazard ratio* [HR]).

Se aleatorizaron a 7.297 individuos con un seguimiento medio de 3 años en Atención Primaria (AP) de Reino Uni-

do, Dinamarca y Holanda, entre enero del 2008 y marzo del 2013, en 9 centros y 706 consultas de AP. Fueron aleatorizados a 3.647 con celecoxib y a 3.650 a continuar con su AINE no selectivo (4).

En este tiempo, los eventos CV primarios superaron escasamente a los esperados, siendo las tasas de riesgo similares para el celecoxib (0,95 por 100 pacientes y año) que para los AINE no selectivos (0,86 por 100 pacientes y año), siendo la HR de 1,12 (IC 95 % 0,81-1,55;  $p = 0,50$ ). En el caso de que la comparación se hiciera según intención de tratar (ITT), las tasas fueron de 1,14 por 100 pacientes y año en el brazo de celecoxib y de 1,10 por 100 pacientes y año con los AINE no selectivos, siendo la HR de 1,04 (IC 95 %, 0,81-1,33;  $p = 0,75$ ). Se alcanzó, por tanto, el objetivo previo de no inferioridad en el ITT. Según este límite superior con un 95 % de confianza, el riesgo del tratamiento asociado con celecoxib fue de 2 eventos primarios por cada 1.000 pacientes y año de exposición. Se detectaron más reacciones adversas no graves en el grupo de celecoxib frente al de los AINE no selectivos (22 % frente a 16,1 %,  $p < 0,001$ ). En cuanto a las complicaciones gastrointestinales solo se detectaron 15 secundarias al tratamiento (0,078/100 pacientes y año con el celecoxib frente a 0,053/100 pacientes año con el AINE no selectivos), aunque fueron más graves en los AINE no selectivos que con el celecoxib. También las reacciones hematológicas fueron más graves con los AINE no selectivos. Más pacientes abandonaron el celecoxib que los AINE no selectivos (50,9 % frente a 30,2 %,  $p < 0,001$ ) (4).

Los autores de este estudio concluyen que en pacientes de 60 años o más sin ECV previos la utilización crónica de AINE no específicos tiene un riesgo de padecer un ECV semejante a la utilización del celecoxib. En este sentido, no existiría ninguna ventaja a la hora de cambiar un AINE no selectivo por el celecoxib. Dicho de otra manera, el cambio a celecoxib no aumentaba el riesgo de ECV más allá de 2 ECV por 1.000 pacientes y año (4).

*El estudio PRECISION (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen or Naproxen)*, recientemente publicado en la revista *The New England Journal of Medicine*, indica que celecoxib tiene efectos adversos cardiovasculares similares a los de naproxeno e ibuprofeno en pacientes con artritis, con más riesgo de enfermedad CV (5).

Celecoxib alcanzó la no inferioridad para el criterio de valoración principal CV (la variable compuesta de la APTC [Colaboración de Ensayistas en Antiplaquetarios, del inglés *Antiplatelet Trialist Collaboration*], consistente

en muertes por causas cardiovasculares y hemorrágicas, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal) para las poblaciones analizadas por ITT y con tratamiento. Ibuprofeno apenas cumplió los criterios de no inferioridad en relación con naproxeno ( $p = 0,025$ ). Además, los pacientes distribuidos de manera aleatoria para recibir celecoxib tuvieron significativamente menos complicaciones digestivas que el AINE no selectivo, y menos complicaciones renales que naproxeno en este estudio (5).

Este estudio, diseñado después de la retirada mundial de rofecoxib en 2004, contó con la participación de 24.081 pacientes con artrosis (90 %) o artritis reumatoide con enfermedad CV documentada, o un incremento en el riesgo, que precisaron AINE durante un mínimo de seis meses. Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria para recibir celecoxib en dosis de 100 mg cada 12 horas, ibuprofeno en dosis de 600 mg cada ocho horas, o naproxeno en dosis de 375 mg cada 12 horas, con la opción de aumentar el tratamiento por síntomas persistentes. Todos los pacientes también recibieron esomeprazol en dosis de 20 a 40 mg para la protección gástrica. Alrededor del 45 % de los pacientes comunicó la utilización previa de ácido acetilsalicílico (AAS) (5).

Tras una media de seguimiento de 34,1 meses, el criterio principal de valoración primario de APTC ocurrió en 188 pacientes que recibieron celecoxib, 201 pacientes que recibieron naproxeno y 218 pacientes que recibieron ibuprofeno en el análisis por ITT, y en 134, 144 y 155 pacientes, respectivamente, en el análisis de pacientes con tratamiento (5) (Tabla I).

Los análisis de los criterios secundarios de valoración demostraron que el tiempo transcurrido hasta la presentación de un efecto adverso CV importante fue un 15 % más alto con ibuprofeno que con celecoxib en el grupo con

análisis por ITT, pero no alcanzó la significación estadística ( $p = 0,06$ ). Las muertes por causas cardiovasculares fueron más bajas con celecoxib, en tanto que la mortalidad por todas las causas fue un 25 % más alta con naproxeno que con celecoxib, lo que quedó exactamente en el límite de la significación ( $p = 0,052$ ) (5).

En comparación con celecoxib, las causas principales de efectos adversos digestivos importantes fueron un 54 % más altas con ibuprofeno y un 41 % más altas con naproxeno que con celecoxib en el grupo con análisis por ITT ( $p = 0,002$  y  $p = 0,01$ , respectivamente) y, al menos, el doble de altas para ibuprofeno y naproxeno en el grupo en tratamiento (5).

Es sorprendente que el tiempo transcurrido hasta la aparición de efectos adversos renales fuera del 64 % con ibuprofeno en el análisis por ITT, y en el análisis en tratamiento, tanto ibuprofeno como naproxeno tuvieron tasas de efectos adversos más altas que celecoxib (5).

Considerados en conjunto, estos dos estudios cuestionan el punto de vista generalizado de que el naproxeno proporciona más seguridad CV que el celecoxib.

**CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

**A. Alcántara Montero y A. González Curado**  
*Unidad del Dolor. Hospital Don Benito-Villanueva de la Serena. Don Benito, Badajoz*

*Correspondencia:* Antonio Alcántara Montero  
 a.alcantara.montero@hotmail.com

**TABLA I**

ANÁLISIS DE NO INFERIORIDAD PARA EL CRITERIO PRINCIPAL DE VALORACIÓN DE LA APTC (TRADUCIDA Y ADAPTADA CITA 5)

Grupo	HR (IC 95 %)	p
<i>Intención de tratar</i>		
Celecoxib frente a ibuprofeno	0,85 (0,70-1,04)	< 0,001
Celecoxib frente a naproxeno	0,93 (0,76-1,12)	< 0,001
Ibuprofeno frente a naproxeno	1,08 (0,90-1,31)	< 0,02
<i>En tratamiento</i>		
Celecoxib frente a ibuprofeno	0,81 (0,65-1,02)	< 0,001
Celecoxib frente a naproxeno	0,90 (0,71-1,15)	< 0,001
Ibuprofeno frente a naproxeno	1,12 (0,89-1,4)	< 0,025

HR: hazard ratio. APTC: colaboración de ensayistas en antiplaquetarios.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Food and Drug Administration. FDA public health advisory: safety of Vioxx. September 30, 2004 [consultado el 14 de diciembre de 2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm106274.htm>.
2. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382(9894):769-79. DOI: 10.1016/50140-6736(13)60900-9.
3. Joint Meeting of the Arthritis Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. February 10-11, 2014. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular thrombotic risk [consultado el 14 de diciembre de 2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/UCM383180.pdf>
4. MacDonald TM, Hawkey CJ, Ford I, McMurray JJ, Scheiman JM, Hallas J, et al. Randomized trial of swit-

ching from prescribed non-selective non steroidal antiinflammatory drugs to prescribed celecoxib: The Standard Care vs. Celecoxib Outcome Trial (SCOT). *Eur Heart J* 2017;38(23):1843-50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw387.

5. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med* 2016.;375(26):2519-29. DOI: 10.1056/NeJMoal611593.