

# III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

## **ANTIINFLAMATORIS**

### **RISC CARDIOVASCULAR**

### **GASTROPROTECCIÓ**

**Dr. Fernando Gavilán Martínez**

**ABS LA RIERA**

**BADALONA SERVEIS ASSISTENCIALS**

# III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

## INTRODUCCIÓ

- **Els antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) són els medicaments més utilitzats com a tractament del dolor i la inflamació.**
- **Aquest benefici està associat als possibles i freqüents efectes adversos:**
  - gastrointestinals**
  - cardiovasculars**

# III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

## EFFECTES DELS AINE

- **ANTIINFLAMATORI:** disminueixen signes i símptomes de la inflamació interferint en la producció de prostaglandines, tromboxans i leucotriens.
- **ANALGÈSIC:** per acció a nivell perifèric sobre les terminacions nervioses.
- **ANTITÈRMIC:** per acció central sobre l'hipotàlam.

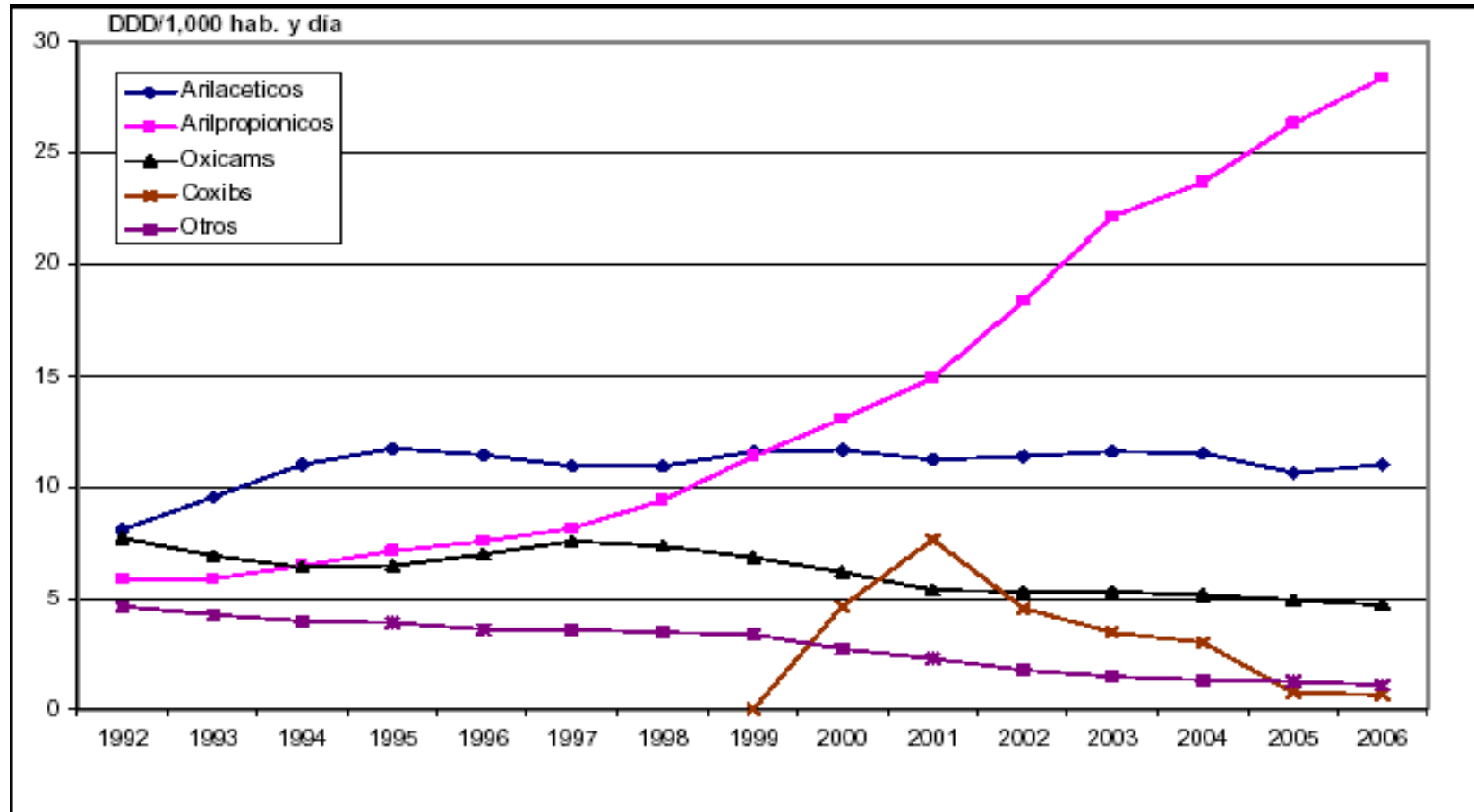
# III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

## EVOLUCIÓ DE L'OFERTA D'AINES A LA DARRERA DÈCADA

- **CANVIS EN L'ESTATUS ADMINISTRATIU.**
- **AUTORITZACIÓ DE NOUS PRINCIPIS ACTIUS.**
- **RETIRADA DEL MERCAT.** En els últims 16 anys, 24 principis actius han estat retirats.

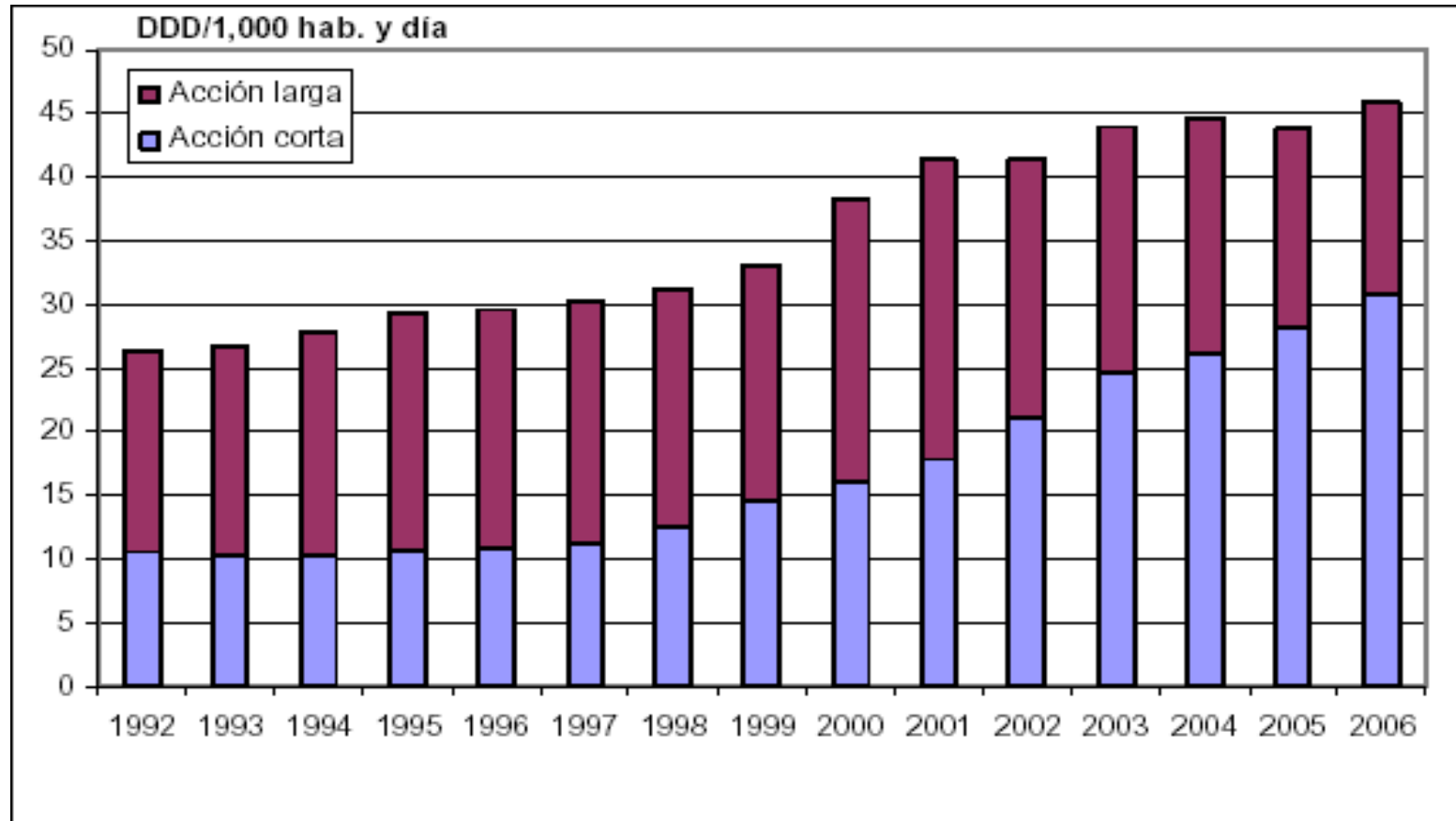
# III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

## EVOLUCIÓ DE LA UTILITZACIÓ DEL CONSUM D'AINES A ESPANYA. DADES DEL "SISTEMA NACIONAL DE SALUD" PERIODE 1992-2006



# III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

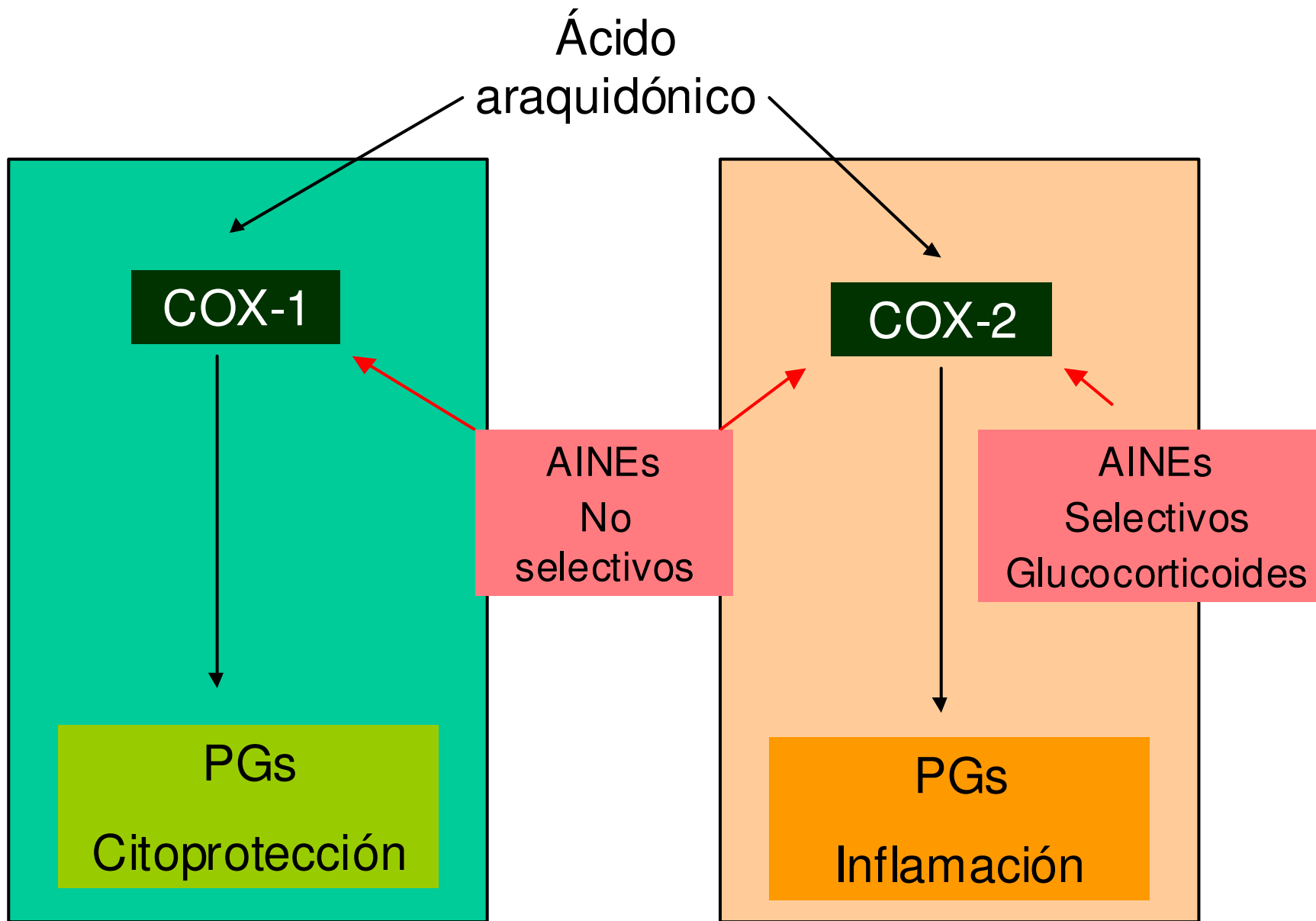
**EVOLUCIÓ DE LA UTILITZACIÓ DEL CONSUM D'AINES A ESPANYA. DADES DEL "SISTEMA NACIONAL DE SALUD" PERIODE 1992-2006**



# III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

## MECANISME D'ACCIÓ

- Els AINE actuen sobre la ciclooxigenasa (COX), que té dues isoformes (COX-1 i COX-2).
  - **COX-1: és constitutiva, sintetitzada per diferents cèl.lules de l'organisme i responsable de la síntesi de prostaglandines a l'aparell digestiu, per a mantenir l'homeostasi de la mucosa.**
  - **COX-2: és induïble, expressada per diferents cèl.lules davant diferents estímuls (polisacàrids bacterians, citoquines proinflamàtòries o factors de creixement).**



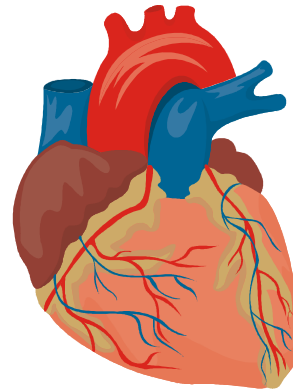
# III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

## AINES CLASSIFICACIÓ

- **NO SELECTIUS  
(INHIBEIXEN COX-1  
i COX-2)**
  - Naproxè
  - Ibuprofè
  - Diclofenac
  - Ketorolac
  - Piroxicam
  - AAS
- **SELECTIUS COX-2**
  - Rofecoxib
  - Celecoxib
  - Etoricoxib
  - Valdecoxib
  - Lumiracoxib

**III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la  
utilització de medicaments**

# **AINES I RISC CARDIOVASCULAR**



# III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

## AINES I RISC CARDIOVASCULAR

- S'ha dit que un AINE perfecte hauria d'inhibir la COX-2 (efecte antiinflamatori) sense fer-ho amb la COX-1 (efecte gastroprotector).
- Los COXIBS tenen una selectivitat inhibidora sobre la COX-2 unes 200-300 vegades major que sobre la COX-1.
- Los inhibidors COX-2 no tenen l'efecte antiagregant plaquetari de l'AAS.
- Els COX-2 inhibeixen la producció de prostaciclina, alterant les defenses bàsiques de l'endoteli contra l'agregació plaquetària, hipertensió i arteriosclerosi.
- Afavoreixen la vasoconstricció.

# III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

## AINES I RISC CARDIOVASCULAR

- **ASSAIG VIGOR (Vioxx Outcomes Research):**
  - **En més de 8000 pacients amb AR, s'hi va registrar un risc d'esdeveniments cardiovasculars tromboembòlics cinc vegades superior en els tractats amb rofecoxib (50 mg dia) en comparació dels tractats amb naproxè (1000 mg dia).**

# III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

## AINES I RISC CARDIOVASCULAR

- **APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx)**
  - **S´interrompés prematurament en identificar-se un risc d´esdeveniments cardiovasculars dues vegades superior en els pacients tractats amb rofecoxib (25 mg dia) que en el grup placebo.**
  - **Aquest efecte es comença a fer evident a partir dels primers tres mesos.**

# III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

## AINES I RISC CARDIOVASCULAR

- **APC (Adenoma Prevention with Celecoxib):**
  - **Es comparaven dues dosis de celecoxib (200 o 400 mg dia) amb placebo en la prevenció de l'adenoma colorectal.**
  - **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.**

# III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

## I...¿ QUÈ PASSA AMB ELS AINES TRADICIONALS?

# III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

## AINES I RISC CARDIOVASCULAR

- **MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-Term programme):**
  - L'objectiu era estimar el risc d'esdeveniments trombòtics cardiovasculars en pacients amb artrosi o artritis reumatoide.
  - No hi va haver diferències en el risc d'esdeveniments entre els tractats amb etoricoxib (60 o 90 mg dia) i els tractats amb diclofenac (150 mg dia).
  - Les taxes d'incidència d'aquests esdeveniments s'incrementaven des de l'inici i eren similars entre els dos grups.

# III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

## AINES I RISC CARDIOVASCULAR

- **Metaanàlisi publicat d'assatjos clínics realitzats que han comparat inhibidors selectius de la COX-2 (coxibs) amb placebo o amb AINEs tradicionals.**
  - **Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. BMJ 2006;332:1302-05.**
- **Metaanàlisi publicats d'estudis epidemiològics observacionals que analitzen el risc CV en pacients tractats amb AINEs , en comparació amb pacients no tractats, en la pràctica clínica real.**

# III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

## AINES I RISC CARDIOVASCULAR

### • COXIBS

- Els coxibs, comparats amb placebo, multipliquen per 1,4 el risc d'esdeveniments vasculars greus i gairebé doblen el risc d'IAM (rofecoxib i celecoxib).
- Per a la població amb antecedents cardiovasculars el risc és major.
- Increment del RCV associat a l'ús de **celecoxib** amb dosis > 200 mg dia, però no a dosis inferiors.
- Amb **rofecoxib**, l'increment del risc es va veure en totes les categories de dosis

# III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

## AINES I RISC CARDIOVASCULAR

- **DICLOFENAC:**
  - Dosis de 150mg/dia s'associat amb un augment del risc d'episodis aterotrombòtics equiparable al de alguns coxibs (estudi MEDAL).
- **IBUPROFÈ**
  - Una dosi de 2400 mg/dia es pot associar a un augment del risc d'episodis aterotromòtics.
  - Per a dosi de 1200 mg/dia (o inferiors) els estudis epidemiològics no han demostrat un increment del risc.

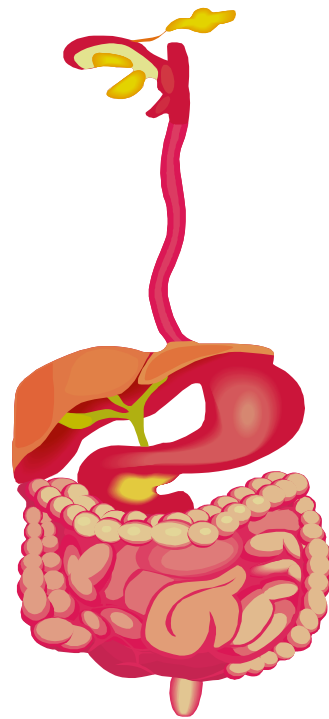
# III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

## AINES I RISC CARDIOVASCULAR

- **NAPROXÈ:**
  - L'administració de 1000 mg/dia implica **menor risc cardiovascular** en comparació amb els Coxibs.
  - Té **major risc gastrointestinal** que diclofenac i ibuprofè.
- **ALTRES AINES:**
  - Les dades són limitades o inexistents.
  - No es pot excloure un increment del risc aterotrombòtic.

# III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

## AINES I GASTROPROTECCIÓ



# III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

## AINES I GASTROPROTECCIÓ

- **A Catalunya 1000 episodis/any d'HDA són atribuïbles a l'ús d' AINE...**
- **Tots els AINE poden causar gastroenteropatia, relacionada amb l'inhibició de la síntesi de prostaglandines en la mucosa gàstrica.**
- **10-20% dels pacients tractats amb AINE tindran dispèpsia**
  - **Poca correlació amb l'evidència endoscòpica de lesió gàstrica!**
- **El risc depèn sobretot del fàrmac, dosi, edat del pacient, sexe, antecedent d'úlceres pèptiques i/o d'HDA i l'ús concomitant d'altres AINE, antiagregants plaquetaris, corticoides...**

# III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

## RISC D'HEMORRÀGIA DIGESTIVA ALTA PER AINE I ANALGÈSIS

**Tabla 1.** Riesgo de hemorragia digestiva alta (HDA) por AINE y analgésicos.

| Fàrmaco (mg al día)           | Riesgo relativo (IC 95%) <sup>a</sup> | Riesgo atribuible (%) <sup>b</sup> |
|-------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Aceclofenaco</b>           | <b>1,4 (0,6-3,3)</b>                  | -                                  |
| ≤ 100                         | 1,4 (0,5-4,1)                         |                                    |
| > 100                         | 2,3 (0,5-10,7)                        |                                    |
| <b>Àcido acetilsalicílico</b> | <b>8,0 (6,7-9,6)</b>                  | 18,5                               |
| ≤ 500                         | 7,1 (5,8-8,7)                         |                                    |
| 501-1.499                     | 13,4 (9,2-19,6)                       |                                    |
| ≥ 1.500                       | 14,6 (7,2-29,6)                       |                                    |
| <b>Dexketoprofeno</b>         | <b>4,9 (1,7-13,9)</b>                 | 0,5                                |
| < 50                          | 2,3 (0,5-11,6)                        |                                    |
| ≥ 50                          | 18,5 (2,4-139,2)                      |                                    |
| <b>Diclofenaco</b>            | <b>3,7 (2,6-5,4)</b>                  | 2,6                                |
| < 75                          | 1,8 (1,0-3,1)                         |                                    |
| 75-149                        | 4,2 (2,3-7,6)                         |                                    |
| ≥ 150                         | 18,2 (6,8-48,7)                       |                                    |
| <b>Ibuprofeno</b>             | <b>3,1 (2,0-4,9)</b>                  | 1,5                                |
| < 1.200                       | 2,1 (1,2-3,8)                         |                                    |
| 1.200-1.799                   | 8,5 (2,7-27,1)                        |                                    |
| ≥ 1.800                       | 33,0 (4,2-256,4)                      |                                    |
| <b>Indometacina</b>           | <b>10,0 (4,4-22,6)</b>                | 0,9                                |
| ≤ 50                          | 4,6 (1,2-16,8)                        |                                    |
| > 50                          | 13,7 (4,8-38,8)                       |                                    |
| <b>Ketoprofeno</b>            | <b>10,0 (3,9-25,8)</b>                | 0,5                                |
| < 200                         | 4,8 (1,6-14,5)                        |                                    |
| ≥ 200                         | 119,4 (10,8-1320,7)                   |                                    |

|                              |                         |           |
|------------------------------|-------------------------|-----------|
| <b>Ketorolaco</b>            | <b>24,7 (8,0-77,0)</b>  | 1,1       |
| ≤ 10                         | 24,9 (4,6-134,7)        |           |
| > 10                         | 23,0 (4,5-117,5)        |           |
| <b>Meloxicam</b>             | <b>5,7 (2,2-15,0)</b>   | 0,4       |
| <b>Naproxeno</b>             | <b>10,0 (5,7-17,6)</b>  | 1,7       |
| ≤ 750                        | 7,6 (3,5-16,2)          |           |
| > 750                        | 13,4 (5,4-33,3)         |           |
| <b>Nimesulida</b>            | <b>3,2 (1,9-5,6)</b>    | 1,2       |
| < 200                        | 3,0 (1,6-5,5)           |           |
| ≥ 200                        | 7,0 (2,2-22,7)          |           |
| <b>Piroxicam</b>             | <b>15,5 (10,0-24,2)</b> | 4,0       |
| ≤ 20                         | 12,2 (7,4-20,2)         |           |
| > 20                         | 31,7 (11,8-85,4)        |           |
| <b>Rofecoxib</b>             | <b>7,2 (2,3-23,0)</b>   | 0,3       |
| <b>Clonixinato de lisina</b> | <b>1,3 (0,7-2,6)</b>    | -         |
| <b>Metamizol</b>             | <b>1,9 (1,4-2,6)</b>    | 2,0       |
| <b>Paracetamol</b>           | <b>1,2 (1,0-1,5)</b>    | -         |
| ≤ 650                        | 0,9 (0,7-1,2)           |           |
| 651-1.949                    | 1,8 (1,3-2,4)           |           |
| ≥ 1.950                      | 1,5 (0,9-2,6)           |           |
| <b>Propifenazona</b>         | <b>1,3 (0,6-2,8)</b>    | -         |
| <b>Total</b>                 |                         | <b>38</b> |

<sup>a</sup> En cuantas veces aumenta el riesgo de HDA si se utiliza el fármaco.

<sup>b</sup> De todos los casos de HDA, porcentaje de los que son atribuibles al fármaco.

# III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

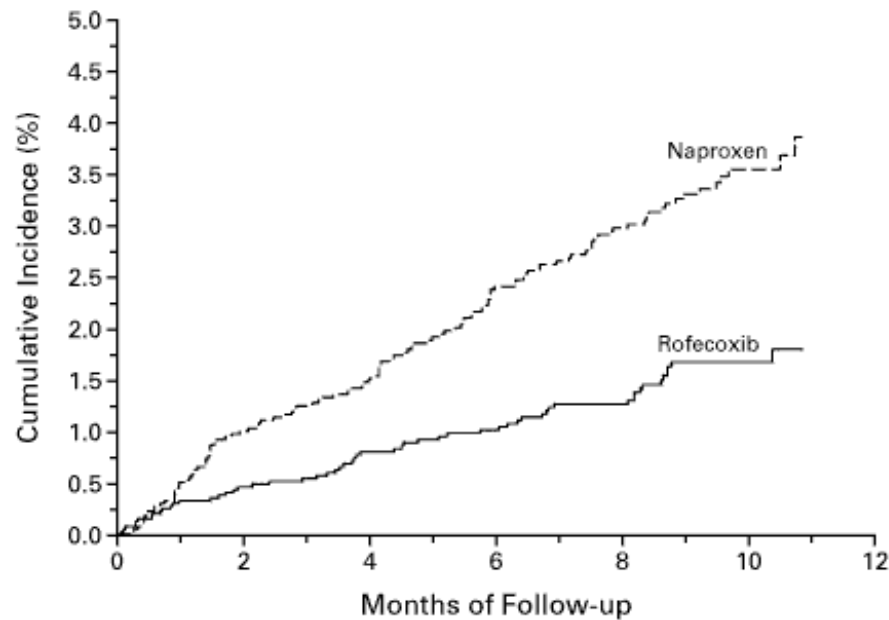
## AINES I GASTROPROTECCIÓ COX-2

- Els diferents estudis mostren que el risc de sagnat G-I relacionat amb els AINE es redueix aproximadament en un 50% amb l'ús d'un COXIB, comparat amb un AINE no selectiu (no si afegim IBP).
- L'ús concomitant d'AAS i un COXIB redueix aquest benefici, fins i tot l'annul·la.



# VIGOR Trial (III)

## Resultado toxicidad GI



| No. AT Risk | 0    | 2    | 4    | 6    | 8    | 10   | 12  |
|-------------|------|------|------|------|------|------|-----|
| Rofecoxib   | 4047 | 3641 | 3402 | 3180 | 2806 | 1073 | 533 |
| Naproxen    | 4029 | 3644 | 3389 | 3163 | 2796 | 1071 | 513 |

- Perforación GI,
- Hemorragia GI,
- Síntomas de úlcera péptica

- Rofecoxib: 2.1 por 100 pacientes año
  - Naproxeno: 4.5 por 100 pacientes año
- } P <0,001

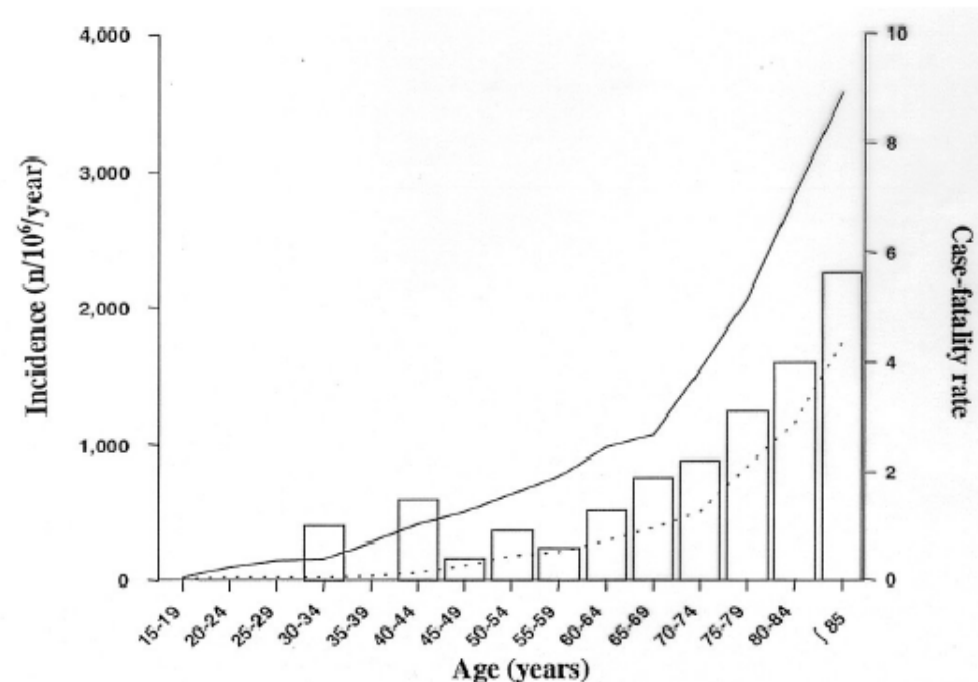
# III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

## **AINES I GASTROPROTECCIÓ** **FACTORS DE RISC PER GASTROPATIA**

- **EDAT > 60 anys**
- **HISTÒRIA D'EPISODIS GASTROINTESTINALS PREVIS**
- **SEXE**
- **ÚS CONCOMITANT D'AAS**
- **ÚS CONCOMITANT AMB ESTEROIDES**
- **ANTICOAGULANTS**
- **ÚS DE COXIBS AMB AAS**

# III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

Incidencia y letalidad de hemorragia digestiva alta según sexo y edad.



Incidencia global:401/10<sup>6</sup>/año.

Incidencia <65 años:223 /10<sup>6</sup>/año.

Incidencia ≥65 años:1.177/10<sup>6</sup>/año.

# III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

## FACTORS DE RISC

| Factor                        | Evidència | Recomendación |
|-------------------------------|-----------|---------------|
| Historia previa ulcerosa      | Ib        | A             |
| HDA previa                    | Ib        | A             |
| Edad mayor de 60 a.           | III       | B             |
| 2 AINEs concomitantes         | III       | B             |
| Dosis elevadas de AINEs       | III       | B             |
| Corticoides concomitantes     | III       | B             |
| Anticoagulantes concomitantes | III       | B             |
| Enfermedad grave concomitante | III       | B             |

*Lanas A et al, Gastroenterol y Hepatol 2001*

# III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

## FÀRMACS GASTROPROTECTORS

- **MISOPROSTOL**
  - **200 mg/6-8h**
  - **Els efectes secundaris limiten el seu ús**
    - **diarrea (22%), dolor abdominal (6%), nausees (4%), abortiu, inductor del part.**
- **INHIBIDORS DE LA BOMBA DE PROTONS**
  - **Omeprazol 20 mg dia**
- **AGONISTES DELS RECEPTORS H2**
  - **Han demostrat ser efectius quan s'utilitzen a dosis dobles i només com a prevenció de lesions duodenals, no gàstriques.**



# III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

## ASSOCIACIÓ D'AINES

- **POCS ESTUDIS AL RESPECTE PERÒ MOLT FREQUENT PER L' AUTOMEDICACIÓ (OTC)**
- **NO JUSTIFICAT PER:**
  - **AUGMENT DE RISC DE GASTRO-ENTEROPATIA**
  - **AUGMENT DE RISC CARDIO-VASCULAR**
  - **AUGMENT EN 7 VEGADES LA POSSIBILITAT D' INSUFICIÈNCIA RENAL I/O HEPÀTICA**
- **MOLT IMPORTAT LA COORDINACIÓ ENTRE AP, ESPECIALISTES, URGÈNCIES, FARMÀCIES...**

# III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

## ASSOCIACIÓ D'AINES

- Association of health-related quality of life with dual use of prescription and over-the-counter nonsteroidal antiinflammatory drugs.

Kovac SH, Saag KG, Curtis JR, Allison J.

**26% dels pacients prenen més de 2 AINE**

**no milloria de la seva qualitat de vida**

**gran augment del risc de complicacions**

**Arthritis Rheum 2008 Feb 15;59(2):227-33**

# III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

## CONCLUSIONS

- VALORAR LA **NECESSITAT DE PRESCRIURE UN AINE**
- DONAR LA MENOR DOSI I DURANT UN TEMPS CURT
- VALORAR EL PERFIL DE L´AINE
- VALORAR ELS FACTORS DE RISC DEL PACIENT
  - cardiovascular
  - gastrointestinal
- NO ASSOCIAR DIFERENTS AINE
- EN PACIENTS EN TRACTAMENT AMB AAS A DOSIS BAIXES
  - EVITAR, SI ÉS POSSIBLE, L´ÚS REGULAR D´AINE
- ELS INHIBIDORS COX-2 PODRIEN REDUIR EL RISC D´EPISODIS G-I PERÒ NO TANT EN PERSONES D´EDAT AVANÇADA, ANTECEDENT D´HDA NI EN TRACTATS AMB AAS.
- VALORAR LA **NECESSITAT DE GASTROPROTECCIÓ O NO!**

# III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

**Estàndard de Qualitat de Prescripció Farmacèutica 2008.  
Unitat de farmàcia. Direcció Adjunta d' Afers Assistencials.  
Barcelona, 17 d' abril 2008.**

| Antiinflamatoris no esteroïdals recomanats |  |
|--|--|
| Grups farmacològics implicats              | Principis actius recomanats                            |
| <input type="checkbox"/> AINE sistèmics    | <input type="checkbox"/> Ibuprofè, naproxè, diclofenac |

# III Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

## ELECCIÓ DEL TRACTAMENT ADIENT

- **PREDOMINI DELS FACTORS DE RISC CV**
  - Ibuprofè (fins a 1.200 mg/dia) i naproxè (fins a 1000 mg/dia)
- **PREDOMINI DELS FACTORS DE RISC G-I**
  - Ibuprofè + IBP
- **FACTORS DE RISC CV + G-I**
  - Ibuprofè 1.200 mg/dia + IBP
  - Naproxè 1000 mg/dia + IBP