

0973/CNFV/DNFD

Panamá, 23 de octubre de 2012

Para: **Profesionales Sanitarios**



De: **MAGÍSTER ERIC CONTE**

Director Nacional de Farmacia y Drogas

#### **NOTA INFORMATIVA**

### **CONCLUSIONES DE LA REVISIÓN DE LOS ÚLTIMOS ESTUDIOS PUBLICADOS DE LA SEGURIDAD CARDIOVASCULAR DE LOS ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS TRADICIONALES (AINE-t)**

---

**EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DEL MINISTERIO DE SALUD DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:**

El grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) está constituido por numerosos miembros, entre ellos ácido acetilsalicílico (considerado prototipo), ácido mefenámico, diclofenaco, dipirona, fenilbutazona, fenoprofén, flurbiprofén, ibuprofén, indometacina, cetorolaco, nabumetona, naproxén, tenoxicam y tolmetín. Estos fármacos se caracterizan por tener propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas.

Se acepta que los efectos farmacológicos y tóxicos de los AINES dependen de su capacidad de inhibir a la ciclooxigenasa (COX) y, en consecuencia, reducen la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos.

Dentro de los AINES es importante distinguir dos subgrupos:

- ✓ Los inhibidores no selectivos de la COX (inhiben COX-1 y COX-2), que son la mayor parte de los fármacos antes descritos, los cuales reducen simultáneamente la fiebre, el dolor y la inflamación y, al mismo tiempo, la función fisiológica de los prostanoides. Por lo anterior, inhiben la agregación plaquetaria y producen efectos adversos gastrointestinales y renales;
- ✓ Los inhibidores relativamente selectivos COX-2 (nimesulida, celecoxib, etodolaco); fármacos que mantienen los efectos primarios de los AINES pero que no modifican sustancialmente la formación de prostanoides en los tejidos gastrointestinal y renal, y en plaquetas.

#### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**

La seguridad cardiovascular de los anti-inflamatorios no esteroideos tradicionales (AINE-t) fue revisada en el año 2006 en la Unión Europea, en dicha revisión se concluyó que el balance beneficio-riesgo de estos medicamentos se mantenía favorable, aunque su uso podía asociarse, en diversa medida, a un incremento de riesgo cardiovascular de tipo aterotrombótico.

Posteriormente a esta revisión se han publicado diversos estudios con el objetivo de esclarecer el nivel de riesgo cardiovascular de los diferentes AINES disponibles. El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), comité científico de la Agencia

Europea de Medicamentos (EMA) constituido por representantes de todas las agencias nacionales europeas, ha finalizado recientemente la revisión de estos estudios.

### Estudios revisados y conclusiones para los AINE-t.

La información analizada en esta revisión procede de metanálisis de ensayos clínicos y de estudios observacionales, así como de diversos estudios observacionales recientemente publicados y del proyecto de investigación independiente. Los AINE-t incluidos en estos estudios son fundamentalmente, los más utilizados: diclofenaco, ibuprofeno y naproxeno.

- Para **naproxeno** los resultados son consistentes con las conclusiones establecidas en el año 2006. Los recientes metanálisis de ensayos clínicos muestran un menor riesgo que los AINES inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y un riesgo similar al que presentan los pacientes que recibieron placebo. Aunque los resultados de un metanálisis de estudios observacionales muestran un ligero incremento de riesgo, naproxeno sería el AINE-t con el menor riesgo de problemas cardiovasculares de tipo aterotrombótico. Estos resultados se confirman en algunos estudios individuales. Por otra parte, debe tenerse en cuenta que en estudios epidemiológicos, naproxeno se ha asociado con un mayor riesgo gastrointestinal que diclofenaco e ibuprofeno.
- Para **ibuprofeno** existen ciertas inconsistencias entre estudios en lo que respecta al riesgo de ictus (trastorno brusco de la circulación cerebral). De forma global, los resultados de estudios observacionales muestran que ibuprofeno se asocia a un ligero incremento de riesgo cardiovascular cuando se compara con naproxeno, siendo inferior al observado para diclofenaco y los medicamentos del grupo de los inhibidores de la COX-2. Aunque los datos tienen ciertas limitaciones, de nuevo muestran que la administración de dosis diarias de ibuprofeno de 1200mg/día o inferiores parecen más seguras que el uso de dosis superiores.
- En relación con **diclofenaco**, los estudios recientes apuntan a un mayor riesgo cardiovascular respecto a otros AINE-t y similar al observado para los demás coxibs. Los metanálisis de ensayos clínicos indican un riesgo similar al obtenido para los inhibidores de la COX-2 como grupo o para el etoricoxib. Los metanálisis de estudios observacionales muestran un riesgo superior para diclofenaco respecto a celecoxib y otros AINE-t. Estos resultados también se han observado en estudios epidemiológicos individuales.

En cuanto al efecto de la dosis de diclofenaco sobre el riesgo cardiovascular, la información, aunque limitada, parece indicar que el riesgo cardiovascular se incrementa con dosis superiores a 100mg/día. Por otra parte, se debe tener en cuenta que aunque el perfil de riesgo cardiovascular pudiera ser más desfavorable para diclofenaco con respecto a naproxeno o ibuprofeno, el incremento de riesgo observado es moderado.

- Para **otros AINE-t** los datos disponibles procedentes de estudios recientes siguen siendo insuficientes para obtener conclusiones sobre su riesgo aterotrombótico, por lo que no puede excluirse un incremento de riesgo asociado a su uso.

### Conclusiones de la revisión

- La evidencia científica procedente de los estudios recientes, confirma las conclusiones establecidas en el año 2006, las cuales indicaban un ligero incremento de riesgo cardiovascular de tipo aterotrombótico para AINE-t en particular cuando se utilizan a dosis elevadas durante periodos de tiempo prolongados.

- Para ibuprofeno y naproxeno, los datos recientemente publicados son acordes con la información que proporciona su ficha técnica.
- Para diclofenaco, se ha considerado que el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia europeo (PRAC: *Pharmacovigilance Risk Assessment Comité*) debe evaluar toda la información disponible sobre diclofenaco, procedente de datos publicados y no publicados, con objeto de valorar si son necesarias medidas reguladoras o de prevención de riesgos adicionales a las establecidas actualmente.

### **Agencia Europea de Medicamentos (EMA)**

La revisión europea de los AINE no selectivos se llevó a cabo en el contexto de una revisión formal, iniciado a solicitud de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios.

La revisión incluye medicamentos tales como diclofenaco, etodolaco, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida y piroxicam.

Los AINE no selectivos están indicados en el alivio de todos los grados de dolor y la inflamación en una amplia gama de condiciones, incluyendo condiciones artríticas (tales como la artritis reumatoide, la osteoartritis, la espondilitis anquilosante y gota aguda), trastornos musculoesqueléticos agudos (tales como periartritis (por ejemplo hombro congelado), tendinitis, tenosinovitis y bursitis) y otras condiciones dolorosas como resultado de un trauma (incluyendo fracturas, dolor de espalda, torceduras, esguinces, luxaciones, ortopedia, odontología y cirugía menor).

### **Situación en Panamá**

En la actualidad en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentran registrados **209 productos que contienen como principio activo naproxeno, ibuprofeno ó diclofenaco**. Las cuales se encuentran distribuidas de la siguiente manera:

<b>Principio Activo</b>	<b># de Productos con Registro Sanitario</b>	<b># de Productos en Trámite de Registro Sanitario</b>
Naproxeno	20	1
Ibuprofeno	51	12
Diclofenaco	138	19

Fuente: Base de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas.

**El Centro Nacional de Farmacovigilancia recuerda a los profesionales sanitarios las recomendaciones actuales en relación con el riesgo cardiovascular de los AINE-t:**

- **El balance beneficio/riesgo de los AINES continúa siendo positivo, siempre y cuando se utilicen en las condiciones de uso autorizadas.**
- **Los AINES se deben utilizar a las dosis eficaces más bajas posibles y durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.**
- **La prescripción y selección de un AINES debe seguir realizándose sobre la base de los perfiles globales de seguridad de cada uno de los medicamentos, de acuerdo con la información proporcionada en sus fichas técnicas y en función de los factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal de cada paciente.**

Les recordamos reportar sus sospechas de Reacciones Adversas, Fallas Farmacéuticas y Fallas Terapéuticas a Medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Teléfono 512-9404, fax 512-9404/9196, e-mail: [fvigilancia@minsa.gob.pa](mailto:fvigilancia@minsa.gob.pa).

Le solicitamos haga extensiva esta información a los profesionales sanitarios.

Fuentes bibliográficas:

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, (AEMP) [en línea] [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH\\_FV\\_15-2012.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_FV_15-2012.htm) [Consulta: 23/10/2012]
2. Rodríguez, R., Vidrio, H., Campos, A., Guía de Farmacología y Terapéutica. Editorial McGraw- Hill, Mexico D.F., 2007 pag. 45, 79. [Consulta: 23/10/2012]
3. Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Unión Europea [en línea] [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2012/10/news\\_detail\\_001637.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/10/news_detail_001637.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1) [Consulta: 23/10/2012]
4. Base de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. [Consulta: 23/10/2012]

IA-----última línea-----

**"Cambio en la Salud, Un Compromiso de Todos"**

APARTADO POSTAL 2048; PANAMÁ 1, PANAMÁ

Teléfonos: (507) 512-9404/ 9162 y Fax: 512-9196 - Correo electrónico: [fvigilancia@minsa.gob.pa](mailto:fvigilancia@minsa.gob.pa)