

 grprozzi@gmail.com

Méd. Guillermo Rafael Prozzi¹,
Prof. Dr. Osvaldo Hugo Farina²,
Méd. Marcelo Gustavo Osvaldo Guzzetti³

1. GR Prozzi Anestesiólogo Universitario. Cátedra de Farmacología Aplicada FCM – UNLP. Sección Temática Novedades en Farmacología de la RAA

2. OH Farina Prof. Titular Farmacología Aplicada FCM – UNLP.

3. MOG Guzzetti. Anestesiólogo Universitario. Hospital Dr. Cosme Argerich - CABA. Sección Temática Novedades en Farmacología de la RAA

AINes de alto riesgo cardiovascular: ¿Por qué los utilizamos tanto?

Resumen

Introducción: Los antiinflamatorios no esteroideos (AINes) son utilizados ampliamente como analgésicos y antiinflamatorios. El grado en que inhiben a las enzimas COX-1 y COX-2 varía ampliamente entre ellos y podría explicar sus diferentes perfiles de efectos adversos gastrointestinales y cardiovasculares. Gran cantidad de evidencias han mostrado que los AINes utilizados habitualmente presentan diferencias importantes en el riesgo de muerte y eventos cardiovasculares.

Objetivos: Revisar la información disponible sobre el riesgo cardiovascular (RCV) de los AINes, determinar cuáles son los más utilizados y difundir recomendaciones que ayuden en la toma de decisiones terapéuticas.

Método: Se realizaron búsquedas no sistemáticas en PubMed y en las *páginas web* de la FDA y la EMA. Se seleccionaron los ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, meta-análisis, guías prácticas y artículos que a juicio de los autores eran pertinentes, relevantes y de buena calidad.

Resultados: Los inhibidores selectivos COX-2, el diclofenac y posiblemente el ibuprofeno, en dosis altas, presentan el mismo RCV. En pacientes de bajo RCV, administrar un coxib o diclofenac en lugar de placebo causa 3 eventos CV adicionales (principalmente IAM) cada 1000 pacientes/año, uno de los cuales será mortal. En pacientes con RCV basal alto, el incremento absoluto del riesgo es de 7 a 8 eventos adicionales, 2 de los cuales morirán.

Conclusiones: Los AINes deberían utilizarse a la menor dosis efectiva por el menor tiempo posible. En pacientes con RCV se deberían seleccionar los analgésicos de menor riesgo: paracetamol, naproxeno, aspirina u opioides débiles (los últimos sólo por periodos cortos) y deberían evitarse los coxibs y el diclofenac.

Introducción

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son utilizados como analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos en numerosos cuadros agudos y crónicos prevalentes. Se encuentran entre los grupos de fármacos más utilizados en todo el mundo, tanto por prescripción médica como por automedicación¹. En el año 2012, se vendieron en las farmacia de nuestro país alrededor de 70 millones de unidades* de ibuprofeno, diclofenac, meloxicam, naproxeno, ketorolac y coxibs² (estos datos no incluyen los AINEs utilizados a nivel hospitalario). Desde la introducción de la aspirina en 1897 son más de 50 los AINEs comercializados y, aunque todos bloquean a las enzimas ciclo-oxigenasas (COX), el grado de inhibición de cada una de ellas (COX-1 y COX-2) varía ampliamente entre los diferentes miembros del grupo³.

Se conoce desde hace décadas que los AINEs se asocian a serios efectos adversos gastrointestinales (GI) como úlceras, perforación o hemorragias digestivas que pueden llevar a la muerte y son motivo de preocupación médica y de la salud pública⁴. El uso de AINEs aumenta en promedio 4 veces el riesgo de un evento GI serio y varía ampliamente con el AINE utilizado^{5, 6}. En las dosis habitualmente utilizadas, el incremento del riesgo es de 80 a 100% con celecoxib, ibuprofeno o diclofenac y de más de 7 veces con piroxicam u 11 con ketorolac. Existe adecuada evidencia y está bien difundido en la comunidad médica que las complicaciones GI serias pueden disminuirse utilizando algunas estrategias: gastroprotección con inhibidores de la bomba de protones y el uso de los AINEs con menor riesgo GI, a la menor dosis efectiva por el menor tiempo posible⁷.

Sin embargo, el conocimiento del aumento del riesgo de eventos cardíacos y muerte asociado al uso de AINEs, es más reciente. Comienza en el año 2000 con la publicación del estudio VIGOR⁸. Desde entonces, gran cantidad de evidencias se han acumulado sobre el riesgo cardiovascular de los AINEs, tanto selectivos como no selectivos, que han mostrado importantes diferencias entre los miembros del grupo⁹.

Por otro lado, en Argentina y en otros países (tanto ricos como pobres) el diclofenac, uno de los AINEs con más alto RCV, es mucho más utilizado que el naproxeno, uno de los de menor riesgo.

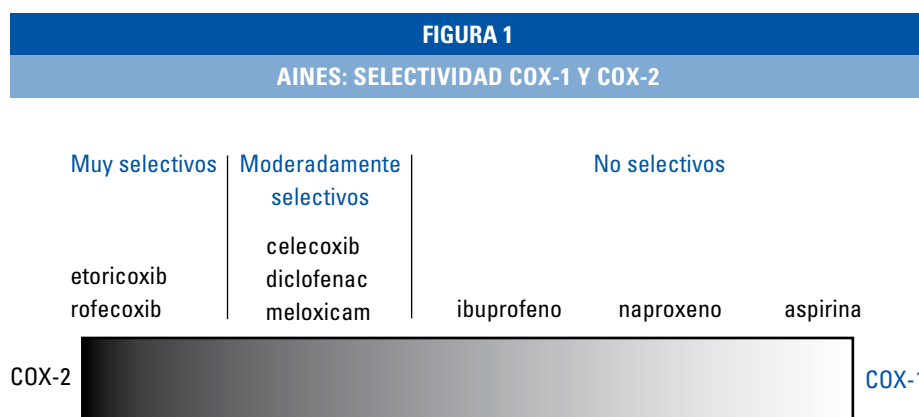
El objetivo de la presente comunicación es analizar los estudios más importantes que muestran las diferencias de RCV, determinar cuáles son los AINEs habitualmente utilizados y difundir recomendaciones que ayuden a tomar decisiones cuando nos enfrentamos a pacientes con aumento del RCV que necesitan un AINE en el tratamiento de su dolor.

*. IMS Health: Unidad: envase cerrado (caja, frasco) sin importar cantidad de comprimidos, ampollas o mililitros.

¿Qué mecanismo puede explicar el efecto protrombótico de los AINEs?

En el endotelio vascular, la presencia de la enzima COX-2 es responsable en gran medida de la síntesis de prostaciclina (PGI₂), un vasodilatador con efecto inhibidor de la agregación plaquetaria y acción antitrombótica. Por el otro lado, debido a la presencia de COX-1, las plaquetas sintetizan tromboxano A₂ (TXA₂) con poderosa actividad vasoconstrictora y agregante plaquetaria, que se oponen a las acciones de la PGI₂ derivada del endotelio. De esta manera, se mantiene un balanceado equilibrio entre los efectos protrombótico de las plaquetas y antitrombóticos del endotelio. Dependiendo principalmente de la selectividad y de la dosis del AINE utilizado, la balanza puede inclinarse hacia uno u otro lado¹⁰. Así es que las dosis bajas de aspirina presentan un efecto predominante sobre la COX-1 plaquetaria que explica la acción antitrombótica que protege contra eventos coronarios y accidentes cerebro-vasculares (ACV)¹¹. Se cree que el aumento de infarto agudo de miocardio (IAM), ACV y muerte asociados al uso de AINEs, aparece cuando la balanza se inclina hacia el lado protrombótico por predominar la acción inhibitoria sobre la COX-2 endotelial¹².

El efecto de los AINEs sobre la COX-1 y la COX-2 se puede interpretar como un continuo, donde los miembros del grupo presentan diferentes grados de selectividad COX-1 y COX-2. Tenemos, así, los altamente selectivos COX-2: etoricoxib y rofecoxib, los moderadamente selectivos: celecoxib, diclofenac y meloxicam, los no selectivos ibuprofeno y naproxeno y los predominantemente COX-1 como la aspirina¹³ (FIGURA 1).



Efecto protrombótico de los AINEs: ¿Cuáles son las evidencias?

Se conoce desde hace tiempo que los AINEs pueden aumentar el RCV por exacerbar la presión arterial y la insuficiencia cardíaca debido a la retención de sodio y agua. Sin embargo, fue recién a partir del 2000, con la utilización de los inhibidores altamente selectivos COX-2, que aparecen las primeras evidencias clínicas del riesgo de efectos trombóticos. En el estudio VIGOR (*Vioxx Gastrointestinal Outcome Research*) publicado en el año 2000 se observó que el riesgo de IAM fue cuatro veces mayor con el rofecoxib que con el naproxeno (0,4% vs 0,1% respectivamente)⁸. En el 2001, una revisión mostró que el riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares trombóticas fue 2,38 veces mayor con rofecoxib que con naproxeno¹⁴. Finalmente, el 30 de septiembre de 2004, el laboratorio productor del rofecoxib, Merck Sharp & Dohme, decidió retirar el fármaco del mercado en todo el mundo, debido a que el estudio APPROVe (*Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx study*), que por esta razón debió ser suspendido, mostró que la incidencia de IAM y ACV trombóticos era el doble en el grupo que recibía rofecoxib comparado con el que recibía placebo (1,5% vs 0,78% respectivamente)¹⁵. Pocos meses después, también debe suspenderse el estudio APC (*Adenoma Prevention with Celecoxib*) debido a un aumento del RCV del celecoxib con respecto al placebo. El riesgo aumentaba 3,4 veces con 800 mg/día, y 2,3 veces con 400 mg/día de celecoxib¹⁶. En otro estudio publicado en 2005 de 10 días de tratamiento de dolor postoperatorio en pacientes con cirugía cardíaca, el valdecoxib y el parecoxib triplicaron el riesgo de eventos cardiovasculares¹⁷. Este ensayo muestra que en pacientes de riesgo, no son necesarios muchos días de tratamiento para incrementar el número de eventos cardiovasculares.

El 7 de abril de 2005, en forma simultánea, la FDA (*Food and Drug Administration*) y la EMA (*European Medicines Agency*) recomendaron la suspensión del valdecoxib y, en la Argentina, la ANMAT decidió la suspensión del valdecoxib y parecoxib¹⁸. El etoricoxib, disponible en la Argentina y en algunos países europeos, nunca fue autorizado por la FDA para su comercialización en EE.UU, debido a su desfavorable relación beneficio/riesgo.

En un principio, se creyó que esta toxicidad cardiovascular era propia de los AINEs selectivos COX-2; sin embargo, en el 2006 un meta-análisis de ensayos clínicos¹⁹, una revisión sistemática de estudios observacionales²⁰ y el estudio MEDAL²¹ muestran por primera vez que los AINEs tradicionales como el diclofenac y, posiblemente el ibuprofeno, también podían asociarse a un aumento del riesgo de eventos trombóticos similar a los coxibs, a diferencia del naproxeno que se asociaba a un menor RCV.

Los resultados del meta-análisis¹⁹ muestran que comparado con placebo, el diclofenac en dosis de 150 mg/día aumenta el RCV en un 60% (*Rate Ratio* 1.63; Intervalo de Confianza 95% [IC 95%]: 1.12-2.37) similar al aumento de

los coxibs (*Rate Ratio* 1,42; IC 95%: 1,13-1,87). El aumento del riesgo con el ibuprofeno no fue estadísticamente significativo (*Rate Ratio* 1.51; IC 95%: 0.96-2.37) aunque no puede descartarse el riesgo. Mientras que no hubo aumento con el naproxeno (*Rate Ratio* 0.92; IC 95%: 0.67-1.26).

La revisión sistemática de estudios observacionales²⁰ encontró que el diclofenac se asocia a un riesgo de eventos cardiovasculares similar al rofecoxib (*Risk Ratio* 1.40; IC 95%: 1.16-1.70 y 1,35; IC 95%: 1,15-1,59 respectivamente). Mientras que el ibuprofeno (*Risk Ratio* 1.07; IC 95%: 0,97- 1.18) y el naproxeno (*Risk Ratio* 0,97; IC 95%: 0.87-1.07) no aumentaron el riesgo.

El estudio del programa MEDAL (*Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term*)²¹ que reunió tres ensayos clínicos doble ciego randomizados llevados a cabo en más de 34.000 pacientes con artrosis o artritis reumatoidea y una duración promedio de 18 meses, comparó etoricoxib 60 a 90 mg/día con diclofenac 150 mg/día. No mostró ninguna diferencia en el riesgo de eventos trombóticos entre ambos fármacos (*Hazard Ratio*: 0.95; IC 95%: 0.81-1.11). Nuevamente, el diclofenac muestra el mismo RCV que los inhibidores selectivos COX-2.

En el año 2007, la *American Heart Association* publicó recomendaciones para el tratamiento farmacológico escalonado de cuadros dolorosos músculo-esqueléticos en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o con factores de riesgo²². Sugiere comenzar con los analgésicos de menor RCV como paracetamol o aspirina a la menor dosis eficaz posible. Cuando éstos no son efectivos, tolerados o apropiados, sugieren pasar al segundo escalón seleccionando al AINE con evidencias de menor RCV: el naproxeno. Con respecto al diclofenac y al etoricoxib dice: "...debido a que el diclofenac se ha asociado a un aumento del riesgo de eventos trombóticos y el riesgo del etoricoxib es similar y teniendo en cuenta la seguridad del paciente, ninguno de estos fármacos tendría que estar entre los de primera línea para alivio del dolor, especialmente en individuos con enfermedad cardiovascular o factores de riesgo".

En el 2011, un metanálisis en red de 31 ensayos clínicos con más de 115.000 pacientes/año de seguimiento que recibieron AINEs (naproxeno, ibuprofeno, diclofenac, celecoxib, etoricoxib, rofecoxib y lumiracoxib) o placebo, mostró que el AINE con menos RCV es el naproxeno, y que el etoricoxib y el diclofenac son los que más se asocian a muerte de causa cardiovascular²³.

En el mismo año (2011), se publica la mayor revisión sistemática de estudios observacionales que analizó datos de 51 estudios que incluyeron 184.946 eventos cardiovasculares y alrededor de 2.7 millones de individuos expuestos²⁴, más del doble de la información estadística analizada en revisiones previas. Los mayores RCV, un incremento del 40%, fueron vistos con rofecoxib (RR 1.45; IC 95%: 1.33-1.59) y diclofenac (RR 1.40; IC 95%: 1.27-1.55) y el menor con naproxeno (RR 1.09; IC 95%: 1.02-1.16) seguido por el ibuprofeno (RR 1.18; IC 95%: 1.11-1.25). Para todos los AINEs, tanto selectivos

como no selectivos, el RCV aumentó con el incremento de la dosis, excepto para el naproxeno que permaneció constante.

El 30 de mayo del 2013, se publicaron *online* los resultados del mayor meta-análisis de ensayos clínicos que ha evaluado hasta el presente el RCV de los AINEs²⁵. El análisis incluyó más de 600 ensayos clínicos con alrededor de 350.000 participantes y 230.000 personas/año. Una vez más los resultados muestran que en altas dosis (naproxeno 1000 mg/día, diclofenac 150 mg/día e ibuprofeno 2400 mg/día), el AINE de menor RCV es el naproxeno mientras que el diclofenac y, posiblemente el ibuprofeno tienen un RCV similar a los coxibs. La mayoría de los pacientes estudiados en el meta-análisis presentaban un RCV basal bajo y en ellos el incremento absoluto del riesgo es pequeño pero relevante clínicamente. Administrar un coxib o diclofenac en lugar de placebo causa 3 eventos cardiovasculares adicionales (principalmente IAM) por cada 1000 pacientes/año, uno de los cuales será mortal. En pacientes de RCV basal alto, se calcula que recibir un coxib o diclofenac en lugar de placebo provoca de 7 a 8 eventos adicionales 2 de los cuales serán mortales.

El 14 de junio de 2013 se difundieron los resultados de la evaluación sobre el RCV del diclofenac realizada por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamento²⁶. El Comité concluyó que el diclofenac y los coxibs presentan el mismo RCV, especialmente cuando es utilizado en dosis de 150 mg/día por tiempo prolongado, y recomendó tomar las mismas precauciones. El diclofenac no debería utilizarse en pacientes con enfermedades cardíacas o circulatorias graves como patología coronaria e insuficiencia cardíaca o antecedentes previos de IAM o accidente cerebro-vascular. En pacientes con factores de RCV (diabetes, tabaquismo, hipertensión arterial o hipercolesterolemia) sólo debería utilizarse cuando lo justifique un cuidadoso análisis de los beneficios y los riesgos. Además, recomienda a los profesionales que evalúen periódicamente la necesidad de que los pacientes continúen con el consumo de diclofenac.

¿Cómo puede explicarse el diferente perfil de toxicidad cardiovascular de los AINEs tradicionales?

El diclofenac presenta similar selectividad COX-2 que el celecoxib y esto podría explicar que su RCV observado en los estudios sea similar al de otros coxibs²⁷. El naproxeno e ibuprofeno son AINEs no selectivos que inhiben en forma reversible más del 95% de ambas isoenzimas (COX-1 y COX-2) en el pico de sus concentraciones plasmáticas. Sin embargo, la vida media plasmática es de 12 horas para el naproxeno y de 2 para el ibuprofeno. De esta manera, la inhibición de la COX-1 plaquetaria (efecto cardioprotector) se mantendría durante mayor cantidad de tiempo en el curso de un tratamiento con naproxeno que con ibuprofeno, explicando su menor RCV²⁸.

¿Utilizamos los AINEs con menor RCV?

Desde el año 2006 se ha ido acumulando gran cantidad de evidencias de que el RCV varía con los diferentes AINEs y existen buenas razones de seguridad para utilizar los de menor riesgo; sin embargo, no parece ser el caso de nuestro país ni de buena parte del mundo.

En la Argentina, el ranking de ventas en los años 2011 y 2012 fue encabezado por el ibuprofeno, seguido por el diclofenac y el meloxicam². Se vendieron 15 veces (1500%) más unidades de diclofenac que de naproxeno (15.981.556 vs 1.071.897 unidades, respectivamente) en el 2012.

En EE.UU., en el año 2008, los dos AINEs más vendidos fueron el ibuprofeno y el diclofenac²⁹. En el año 2011, el diclofenac fue el AINE más utilizado en 15 países en un estudio que incluyó, tanto países de altos ingresos (Inglaterra, Canadá, Australia, Nueva Zelanda, etc.) como de ingresos bajos (Vietnam, Filipinas, Bangladesh, Indonesia, etc.)³⁰. En promedio, el diclofenac representó alrededor del 30% del uso de AINEs en estos países (sin diferencias entre países más ricos y pobres) y el naproxeno el 9.4%.

Los mismos autores observaron que de 86 listados de medicamentos esenciales publicados o actualizados desde el año 2007 en diferentes países, el diclofenac, que tiene el mismo RCV que el rofecoxib (retirado por esta razón), llamativamente está presente en 74 y el naproxeno en 27. Y, terminan el estudio diciendo *"...debido a que existen disponibles alternativas más seguras, el diclofenac debería ser retirado de las lista de medicamentos esenciales y existen fuertes argumentos para retirarle la autorización de comercialización"*.

Si bien en Argentina el ibuprofeno es más vendido que el diclofenac², buena parte de su utilización es en la población pediátrica (a diferencia del diclofenac). Por otro lado, en adultos, rara vez se utilizan dosis altas de ibuprofeno (2400 mg) por tiempo prolongado, mientras que es frecuente la utilización de dosis de 1200 mg/día. Estas dosis bajas de ibuprofeno son seguras tanto para el aparato cardiovascular como para el gastrointestinal⁹. No ocurre lo mismo con el diclofenac, donde es habitual que los pacientes reciban dosis altas (150 mg/día) por tiempo más o menos prolongado.

Del resto de los AINEs (ketorolac, meloxicam, ketoprofeno, dipirona, clonixinato de lisina, piroxicam, indometacina, etc.), algunos de ellos muy utilizados, no se dispone de suficiente información como para sacar conclusiones válidas sobre su RCV, aunque los pocos datos existentes muestran que no están libres de riesgo.

¿Cómo disminuir la brecha entre la información disponible y la práctica médica?

El tema del RCV de los AINEs es un ejemplo más de la brecha que existe entre las evidencias y la práctica médica. Aunque el conocimiento del mayor RCV de algunos AINEs ha estado disponible desde hace varios años, parece

no haberse trasladado aún a la práctica diaria y podría exponer a millones de pacientes a riesgos innecesarios. Es habitual que exista un retraso entre la información de las publicaciones científicas y la aplicación de este nuevo conocimiento a los pacientes concretos de todos los días; sin embargo, si este tiempo de demora se prolonga demasiado tiene serias consecuencias sobre la salud de las personas³¹. La responsabilidad de difundir la información y el conocimiento que permita achicar la brecha, no es sólo de los Ministerios de Salud, Agencias Reguladoras de Medicamentos y Sociedades Científicas, sino de cada uno de los que trabajamos en salud. Esta comunicación pretende ser un paso en ese sentido.

¿Cómo disminuir el RCV de los pacientes? Algunas recomendaciones

Tomando en cuenta las recomendaciones publicadas por: *The American Heart Association*²², *The American College of Rheumatology*³² y *The College of Gastroenterology*³³, y con el fin de disminuir los RCV, **los AINEs deberían utilizarse a la menor dosis efectiva, por el menor tiempo posible**. En pacientes con aumento del RCV en quienes se ha decidido un tratamiento farmacológico **se debería seleccionar los analgésicos de menor riesgo: paracetamol, naproxeno, aspirina u opioides débiles (estos últimos sólo por períodos cortos) y deberían evitarse los coxibs o diclofenac**.

Referencias Bibliográficas

- Prozzi GR. Meloxicam ¿Un antiinflamatorio más seguro? *Medicamentos y Salud* 1998; 2: 89-91. [Volver](#)
- IMS Health Argentina 2013. [Volver](#)
- Prozzi GR. Riesgo cardiovascular de los nuevos inhibidores de la COX-2: celecoxib y rofecoxib. *Medicamentos y Salud* 2000;3: 133-4. [Volver](#)
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-99. [Volver](#)
- Hernández-Díaz S, Rodrigues LA. Association Between Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Upper Gastrointestinal Tract Bleeding/Perforation. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 2093-9. [Volver](#)
- Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications. A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies (the SOS Project). *Drug Saf* 2012; 35: 1127-46. [Volver](#)
- Graham D, Chan FKL. NSAIDs, Risks, and Gastroprotective Strategies: Current Status and Future Gastroenterology 2008; 134: 1240–57. [Volver](#)
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. Vigor Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-8. [Volver](#)
- Griffin MR. High-dose non-steroidal anti-inflammatories: painful choices. *The Lancet* 2013 Published online May 30, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61128-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61128-9). [Volver](#)
- Baigent C, Patrono C. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors, aspirin, and cardiovascular disease: a reappraisal. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 12-20. [Volver](#)
- Antman EM, DeMets D, Loscalzo J. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk. *Circulation*. 2005; 112: 759–70. [Volver](#)
- FitzGerald GA. Coxibs and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1709-11. [Volver](#)
- Brunton LL, Chabner B, Knollman B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics- The Mc-Graw Hill Companies Inc. Printed in China. 12th Edition. 2011, pág. 962. [Volver](#)
- Mukherjee DM, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*. 2001; 286 (8): 954-9. [Volver](#)
- Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. APPROVE (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx study) *N Engl J Med* 2005; 352: 1092-102. [Volver](#)
- Solomon SD, McMurray JJV, Pfeffer MA; et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) *N Engl J Med* 2005; 352: 1071-80. [Volver](#)
- Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, et al. Complications of the COX-2 inhibitors Parecoxib and Valdecoxib after cardiac surgery *N Engl J Med* 2005; 352: 1081-91. [Volver](#)
- ANMAT Disposición N° 2060/2005. Buenos Aires, 7 de abril de 2005. [Volver](#)
- Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trial *BMJ* 2006; 332: 1302-8. [Volver](#)

20. 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. [Volver](#)
21. Cannon CP, Curtis SP, Laine L, 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. [Volver](#)
22. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update for Clinicians: A Scientific Statement From the American Heart Association *Circulation* 2007; 115: 1634-42. [Volver](#)
23. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: c7086. (doi:10.1136/bmj.c7086). [Volver](#)
24. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: A Systematic Review of Population based controlled observational studies. *PLoS Med* 2011; 9(9): e1001098. doi:10.1371/journal.pmed.1001098. [Volver](#)
25. Baigent C et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *The Lancet* 2013. Published Online May 30, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60900-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60900-9). [Volver](#)
26. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/06/WC500144451.pdf [Volver](#)
27. Prozzi GR, Carlson S. Riesgo Cardiovascular de los AINEs selectivos y no selectivos. *MEDPAL -Interdisciplina y Domicilio* 2010; 2 (3): 58-62. [Volver](#)
28. Gosser T, Yu Y, FitzGerald GA. Emotion Recollected in Tranquility: Lessons Learned from the COX-2 Saga. *Annu. Rev. Med.* 2010; 61: 17-33. [Volver](#)
29. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int* 2012; 32: 1491-1502. [Volver](#)
30. McGettigan P, Henry D. Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs That Elevate Cardiovascular Risk: An Examination of Sales and Essential Medicines Lists in Low-, Middle-, and High- Income Countries. *PLoS Med* 2013; 10(2): e1001388. doi:10.1371/journal.pmed.1001388. [Volver](#)
31. Reddy KS, Roy A. Cardiovascular Risk of NSAIDs: Time to Translate Knowledge into Practice. *PLoS Med* 2013; 10(2): e1001388. doi:10.1371/journal.pmed.1001388 [Volver](#)
32. Desai SP, Solomon DH, Abramson SB, et al. Recommendations for use of selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs: American College of Rheumatology white paper. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 1058-73. [Volver](#)
33. Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM. Guideline for Prevention of NSAIDs-Related Ulcer Complication *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 728-38. [Volver](#)

Recibido: 18-06-13**Aceptado:** 26-06-13**Conflicto de intereses:** Ninguno declarado