

Boletín Farmacológico

Volumen 5, Número 1 / Marzo 2014

Riesgo cardiovascular de los AINES

Br. Leandro Barboza, Dres Héctor Telechea, Leticia Cuñetti

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son uno de los grupos farmacológicos más utilizados a nivel mundial. Constituyen un grupo heterogéneo de medicamentos que comparten el mecanismo de acción, la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX).

Tradicionalmente se consideraba que el mayor problema de los AINE era su gastroentero toxicidad. Esto se relaciona básicamente a la inhibición de la COX1 a nivel gastrointestinal, con menor producción de prostaglandinas (PG) protectoras de la mucosa, generando un desbalance entre factores protectores y agresores de la mucosa. Para disminuir este problema se desarrollaron nuevos fármacos con mayor selectividad por la COX2. A finales de la década del 90 surgen al mercado los medicamentos denominados coxibs (inhibidores selectivos de la COX2). Estos surgieron para mejorar el perfil de seguridad a nivel gastrointestinal, manteniendo su eficacia terapéutica por inhibición de la COX 2.

Esta expectativa inicial con los coxibs, disminuyó rápidamente por los resultados del estudio VIGOR en el que además de un beneficio en la disminución de los sangrados digestivos en los primeros 6 meses de tratamiento; se evidenció un aumento de muerte de causa cardiovascular (CV) en los pacientes tratados con rofecoxib. El beneficio no se mantenía en el tiempo. Estos resultados determinaron el retiro del mercado de rofecoxib.

Desde la aparición de estos resultados sobre el riesgo CV de los coxibs, se ha estudiado extensamente este riesgo relacionado al resto de los AINE. Para esto se han realizado diversos metaanálisis (MA), muchos de cuales valoran este riesgo mediante inferencias indirectas, debido al escaso número de estudios comparativos que evalúen la eficacia y seguridad de los distintos AINE tradicionales entre sí o con placebo.

En 2011, se publicó en British Medical Journal el MA “Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis”, cuyo objetivo principal fue evaluar la seguridad cardiovascular de los AINEs. En el mismo se incluyeron 31 ensayos clínicos controlados (ECC), que compararon el uso de AINEs entre sí o con

placebo, con un seguimiento mínimo de un año. Los AINEs evaluados fueron: celecoxib; rofecoxib; naproxeno; diclofenac; ibuprofeno; lumiracoxib y etoricoxib. La variable primaria fue el infarto agudo de miocardio (IAM) tanto fatal como no fatal. Las variables secundarias fueron stroke, muerte de causa CV (insuficiencia cardíaca (IC), arritmia, tromboembolismo pulmonar (TEP), stroke), muerte por otra causa (1). Se incluyeron en el análisis 116.429 pacientes. En relación a la variable primaria; rofecoxib aumentó el riesgo de IAM versus placebo (OR: 2.12, IC 95%: 1.26 a 3.56). Ibuprofeno y diclofenac aumentaron el riesgo de stroke (IC95% OR 3.36, 1.00 - 11.6)-(IC 95% OR 2.86, 1.09 - 8.36) respectivamente; el resto de los AINE analizados presentaron una tendencia a aumentar el riesgo pero no alcanzaron la significación estadística. Etoricoxib y diclofenac, fueron los que se asociaron con un aumento de riesgo de muerte CV, (OR IC 95%: 4.07, 1.23 - 15.7) y (OR IC 95%: 3.98, 1.48 - 12.7) respectivamente.(1) Naproxeno fue el AINE con menor riesgo para los eventos analizados en este estudio. Este trabajo evidencia que el riesgo CV no está exclusivamente asociado a los coxibs, ya que se observó mayor riesgo CV asociado a diclofenac e ibuprofeno.

En junio de 2013 fue publicado un nuevo metanálisis, (by CNT Secretariat, Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit CTSU), que valora también el riesgo cardiovascular de los AINE. Este estudio analizó ensayos clínicos controlados (ECC) disponibles en Pubmed y Embase hasta enero del 2009. Además fueron considerados datos aportados por la industria farmacéutica hasta 2011. Para ser incluidos en el análisis los ECC debían tener una duración superior a 4 semanas y existir comparación con placebo u otro AINE.

Las variables primarias fueron: eventos CV mayores (IAM no fatal, stroke no fatal y muerte de causa CV).

La variable primaria gastrointestinal fue: complicaciones gastrointestinales altas, (perforación gastroduodenal, obstrucción o sangrado). Se analizaron los estudios por intención de tratar. Se encontraron 639 ECC plausibles de análisis. Las dosis utilizadas fueron diclofenac 150 mg/día (DDD 100 mg), ibuprofeno 2400 mg/día (DDD 1200 mg), naproxeno 1000 mg/día (DDD 500 mg). Ninguno de los ECC tuvo una duración mayor a un año. Los COXIB más utilizados en los ECC fueron celecoxib, rofecoxib, etoricoxib y lumiracoxib. (2)

En comparación con el placebo, el riesgo de eventos CV mayores se incrementó cerca de un tercio en los expuestos a coxibs (n=307, 1.15% anual) respecto al placebo (n=175,0.82% anual) ; (RR: 1,37, IC95%: 1.14 -1.66, p = 0,0009). A su vez diclofenac se asoció con mayor riesgo de eventos CV en relación al placebo (RR 1.41 ; 1.12 -1.78, p = 0,0036).

El mayor riesgo se asoció con eventos coronarios mayores (coxibs RR: 1.76, IC95%: 1.31 -2,37, p = 0,0001; diclofenac RR: 1.70 IC95%: 1.19 -2,41, p = 0,0032). También hubo una tendencia al aumento de riesgo de eventos CV mayores con ibuprofeno versus placebo ((RR: 1,44 IC95 %: 0,89–2,33 p=0,14). (2)

A diferencia de los otros AINE's, naproxeno a dosis altas no está asociado a un aumento significativo de eventos CV (RR: 0.93, IC95%: 0.69 -1.27), y tampoco asoció aumento de los eventos coronarios mayores (RR 0.84, IC 0.52 -1.35). No se estableció asociación entre consumo de AINE y riesgo de ataque cerebrovascular. (2)

En cuanto a las muertes de causa CV, el grupo de coxibs mostró un aumento significativo de riesgo (RR: 1.22, IC 95% 1.04 -1.44, $p = 0,0139$), y el grupo de diclofenac mostró una tendencia a aumentar el riesgo que no logró significación estadística (R= 1.20, IC 95% 0.94 -1.54, $p = 0,15$).

El aumento de riesgo de muerte vascular tampoco fue significativo con el resto de los AINE analizados.

Dentro de los coxibs, los que se asociaron con mayor riesgo fueron rofecoxib y celecoxib. (2) Diclofenac se asoció con mayor riesgo CV que otros AINE tradicionales, un posible aumento de riesgo con ibuprofeno.

Naproxeno no se asoció con aumento del riesgo de eventos CV mayores. Las dosis elevadas de diclofenac se asociaron con un riesgo CV similar al de los coxibs, con una incidencia de 3 eventos CV mayores por cada 1000 pacientes por año, y uno de esos eventos lleva a la muerte.

Naproxeno no se asoció con mayor riesgo CV, lo cual coincide con estudios previos que demostraban la inhibición de la COX-1 de manera prolongada e intensa, determina inhibición plaquetaria y atenuando el efecto adverso de la inhibición de COX2, que favorece la agregabilidad plaquetaria. Como era de esperar los AINE's aumentan el riesgo de padecer complicaciones gastrointestinales, y los coxibs se asociaron con menor riesgo. Dado la duración del estudio y su variabilidad en cuanto a ésta no es posible establecer si los riesgos persisten con el tratamiento prolongado 1 año aproximadamente, ni tampoco se puede establecer una asociación entre el tiempo de aparición de síntomas vasculares y la administración del fármaco. (2)

A partir de estos resultados, la FDA emitió alertas sobre el riesgo de eventos CV, mientras que la EMA contraindicó el uso de coxibs en personas con patología coronaria previa o stroke previo.

Los AINE ocupan un lugar muy importante en la terapéutica actual, basado en los recientes hallazgos es imprescindible valorar el balance beneficio/riesgo en cada persona en particular. Actualmente se sabe que en la selección de un AINE debe considerarse además del riesgo gastrointestinal el riesgo cardiovascular.

Bibliografía

1) BMJ 2011;342:c7086 doi:10.1136/bmj.c7086

2) Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration
*Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroid anti
inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from
randomised trials. Published online May 30, 2013
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60900-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60900-9)