

Efectos adversos cardiovasculares de los antiinflamatorios

Marcelo Sanmartín
Noviembre/2011

EFFECTOS PROTROMBÓTICOS

A) Antiinflamatorios no esteroideos no-selectivos

I) Interferencia con el efecto antiagregante plaquetario de la aspirina

- La aspirina actúa mediante acetilación irreversible de la ciclooxigenasa (COX) en las plaquetas. Los AINEs, incluyendo ibuprofeno y naproxeno, compiten con el sitio en la COX inhibiendo el efecto de la aspirina.
- Como regla general, debe evitarse el uso crónico de AINEs en pacientes que tienen que tomar aspirina para evitar complicaciones trombóticas cardiovasculares. En uso a corto plazo algunos sugieren administrar la aspirina unas dos horas antes del AINE.
- El impacto clínico de esta interacción es dudoso, pero hay datos (más adelante) de la interacción entre uso crónico de AINEs y aumento del riesgo cardiovascular.

II) Efectos sobre el riesgo cardiovascular

- El uso crónico de AINEs está asociado a un ligero incremento del infarto de miocardio, pero parece depender del riesgo trombótico basal, del fármaco estudiado y las dosis.
- En un meta-análisis reciente de 31 ensayos clínicos grandes, incluyendo 116 429 pacientes con seguimiento > 1 año (figura 1), el riesgo de infarto parece inferior con naproxeno (RR 0,82, IC 0,37-1,67, comparado con placebo), o diclofenaco (RR 0,82, IC 0,29-2,20), en contra del ibuprofeno (RR 1,62, IC 0,50-5,77). El endpoint combinado infarto no fatal, ictus no fatal o muerte cardiovascular era menor con naproxeno (RR 1,23), comparado con diclofenaco (RR 1,60) o ibuprofeno (RR 2,26). Los hallazgos son similares en pacientes coronarios.

B) Antiinflamatorios no esteroideos selectivos (COX-2, "coxibs")

- La inhibición COX-2 selectiva induce menor producción de prostaglandina I₂ o prostaciclina, favoreciendo la trombosis. El rofecoxib fue retirado del mercado en 2004 por aumento de la mortalidad cardiovascular en distintos ensayos clínicos. El valdecoxib también fue retirado por la FDA (en 2006) por el mismo motivo.
- El celecoxib confiere un incremento pequeño, dosis-dependiente del riesgo de eventos cardiovasculares, similar a los AINEs. El riesgo del celecoxib comparado con el placebo fue 1,35 (IC 95% 0,71-2,72), inferior al RR de 2,12 del rofecoxib o del ibuprofeno (1,61), pero superior al naproxeno (RR 0,82, IC 0,37-1,67). Los datos de ensayos clínicos que lo comparan con otros AINEs en la artritis reumatoide y de estudios postcomercialización no reflejan aumento del riesgo cardiovascular. Sin embargo, estudios de prevención de pólipos colónicos u otras condiciones fuera de la AR sí sugieren un discreto incremento del riesgo CV.

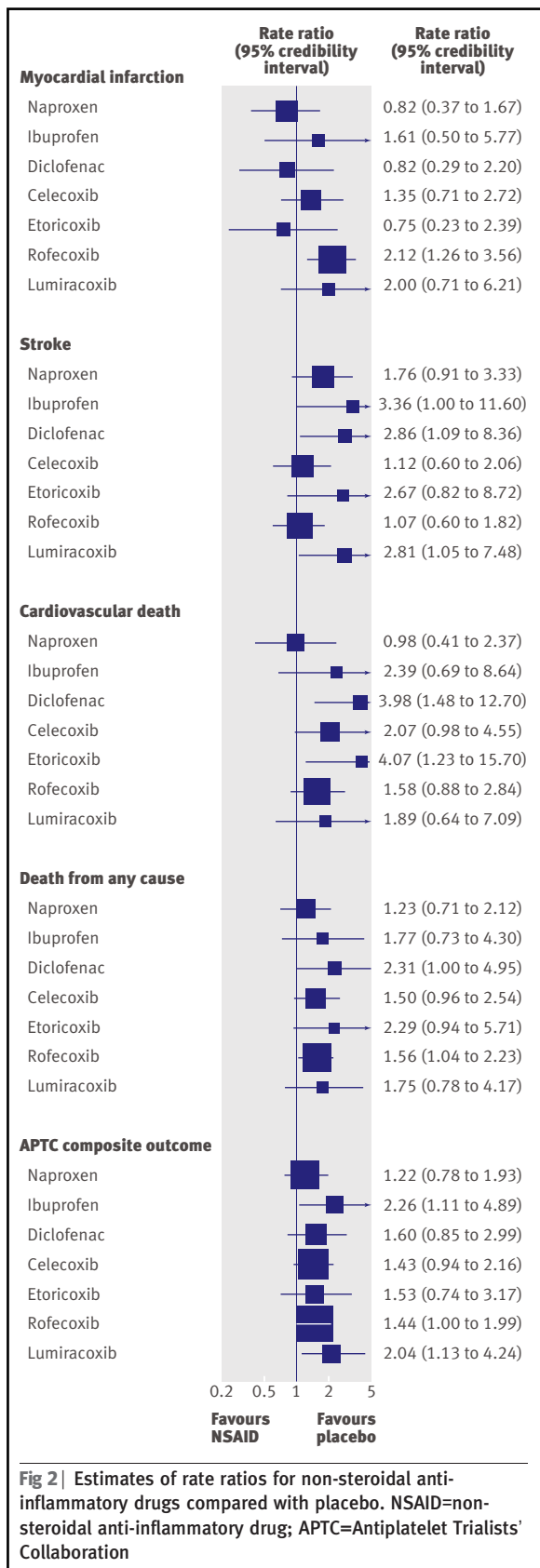


Fig 2 | Estimates of rate ratios for non-steroidal anti-inflammatory drugs compared with placebo. NSAID=non-steroidal anti-inflammatory drug; APTC=Antiplatelet Trialists' Collaboration

•El lumiracoxib confiere un riesgo CV similar al de otros AINEs. El RR en el metaanálisis fue de 2,00, comparado con placebo. Se comparó en el ensayo TARGET con 18325 pacientes con osteoartritis, randomizados a lumiracoxib 400mg/d, naproxeno 500 mg/12 h o ibuprofeno 800 mg/8 h). Tras seguimiento de 1 año al menos, la tasa de eventos fue similar entre los grupos. Comparado con naproxeno hubo un discreto aumento del riesgo, pero no significativo.

•Etoricoxib. Evaluado en los ensayos MEDAL, en comparación con diclofenaco. El riesgo fue similar al diclofenaco.

Figura 1: estimación del RR en meta-análisis de ensayos clínicos (Antiplatelet Trialists's Collaboratio, BMJ 2011).

f

Table 1. Summary of the numbers of studies and overall results.

Drug	Case-Control Studies		Cohort Studies		Total Number of Studies	Pooled RR (95% CI)	Heterogeneity		
	Number of Studies	Number of Exposed Cases/ Controls	Number of Studies	Number of Person-Years of Exposure			Cochran Q	p-Value	I ²
Naproxen	24	3,103/24,468	17	159,824	41	1.09 (1.02, 1.16)	143.1	<0.0001	70.70%
Ibuprofen	21	5,716/37,207	17	255,621	38	1.18 (1.11, 1.25)	226.7	<0.0001	81.90%
Celecoxib	20	1,496/12,755	15	179,479	35	1.17 (1.08, 1.27)	236.9	<0.0001	84.40%
Rofecoxib	19	1,662/10,827	15	126,219	34	1.45 (1.33, 1.59)	227.8	<0.0001	84.20%
Diclofenac	16	3,181/13,523	13	50,736	29	1.40 (1.27, 1.55)	224.4	<0.0001	86.60%
Indomethacin	11	788/4,406	3	9,350	14	1.30 (1.19, 1.41)	20.8	0.1	32.60%
Piroxicam	7	288/1,216	1	0 ^a	8	1.08 (0.91, 1.30)	8.6	0.3	18.90%
Meloxicam	6	240/714	1	0 ^a	7	1.20 (1.07, 1.33)	2.8	0.7	0%
Etodolac	4	464/4,115	1	8,994	5	1.55 (1.28, 1.87)	18.9	0.01	57.70%
Etoricoxib	4	60/116	0	0	4	2.05 (1.45, 2.88)	0.7	0.9	0%
Valdecoxib	1	2/2	4	5,629	5	1.05 (0.81, 1.36)	13.4	0.004	77.60%

^aStudies reporting adjusted risk estimates did not all report person-years of exposure.
doi:10.1371/journal.pmed.1001098.t001

Figura 2: resultados de un meta-análisis que agrupa estudios observacionales (extraído de McGettigan P, Henry D, PLoS Medicine, sep 2011/vol 8(9):e1001098)

INSUFICIENCIA CARDIACA

A) AINEs

- Los mejores datos provienen de un estudio danés con más de 36 mil pacientes que tuvieron una primera hospitalización por insuficiencia cardiaca (Gislason GH, Arch Intern Med 2009). Había una relación dosis-dependiente de mortalidad con diclofenaco (HR 2,08), pero también con naproxeno > 500 mg/día y con ibuprofeno > 1200 mg/día.
- El motivo del empeoramiento es aumento de la retención hidrosalina - empeoramiento de la función renal, vasoconstricción periférica. Los AINEs contrarrestan el efecto de los IECAs y diuréticos

B) Coxibs

- En un estudio de cohortes se evaluó el rofecoxib y el celecoxib en pacientes ≥ 66 años, básicamente sin historia de insuficiencia cardiaca. Se incluyeron 14583 tratados con rofecoxib y 18908 con celecoxib, comparados con 100,000 controles. La tasa de hospitalizaciones fue de 0,9 para controles, 2,4 para rofecoxib y 1,3 para celecoxib. Ajustando para variables de confusión, el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca comparado con controles era significativamente mayor con rofecoxib, pero no con celecoxib. (Ref Mamdami et al, Lancet 2004)
- Estudio observacional con AINEs y coxibs en más de 36000 en pacientes con insuficiencia cardiaca diagnosticada. Hubo un incremento de la mortalidad dosis-dependiente, mayor con rofecoxib, celecoxib y diclofenaco. También había incremento del riesgo con altas dosis de naproxeno (> 500 mg/día) o ibuprofeno (> 1200 mg/día) (Ref Gislason GH et al, Arch Intern Med 2009).
- En pacientes con insuficiencia cardiaca es marcado el aumento del riesgo de insuficiencia renal con este tipo de fármacos.

ELEVACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

A) AINEs

- Pueden elevar la presión arterial y empeorar el control de los hipertensos tratados.
- Disminuyen el efecto de varios antihipertensivos, excepto calcioantagonistas.
- El efecto parece relacionado a inhibición COX-2 en los riñones, con reducción de la excreción de sodio y aumento en el volumen intravascular.
- El paracetamol (acetaminophen) actúa sobre la misma COX (prostaglandina H2 synthase), pero bloquea la enzima en un punto diferente. En presencia de mayores concentraciones de peróxido en leucocitos activados o placebo, el paracetamol no funciona. Así que actúa sobre el sistema nervioso central, aliviando el dolor y la fiebre, pero no la inflamación local. No tiene un efecto protrombótico. Los datos del paracetamol sobre la presión arterial no son concluyentes, pero parece que puede producir un incremento discreto de la PA. Cuidado con los efervescentes, porque pueden tener > 500 mg de sodio por comprimido.

B) Coxibs

- En un meta-análisis publicado en 2005 con 19 ensayos clínicos con coxibs, agrupando más de 45 mil pacientes había un incremento significativo de hipertensión arterial en aquellos que recibían rofecoxib (RR 2,6, IC 95% 1,4-4,9). El efecto parecía menos importante con el celecoxib. (Ref Aw TJ, et al. Arch Intern Med 2005;165(5):490)
- En otro meta-análisis agrupando 51 ensayos clínicos con coxibs (más de 130 mil participantes) se vió un efecto hipertensivo del rofecoxib y etoricoxib, pero no con celecoxib, valdecoxib o lumiracoxib. (Ref Chan CC et al. J Hyperten 2009;27(12): 2332)

RESUMEN Y CONCLUSIONES

- Existe una relación entre uso crónico de AINEs y coxibs y riesgo cardiovascular. El incremento del riesgo en población de bajo riesgo cardiovascular es muy discreto. El aumento de la incidencia de infartos de miocardio, ictus y mortalidad cardiovascular parece más importante en pacientes con historia previa de enfermedad, es decir, coronarios conocidos o pacientes con ictus.
- El uso de AINEs, incluyendo coxibs, incrementa el riesgo de insuficiencia cardiaca, especialmente en pacientes con historia de insuficiencia cardiaca.
- El uso de AINEs, incluyendo coxibs, disminuye el filtrado glomerular y la respuesta diurética.
- El uso de AINEs, incluyendo coxibs, incrementa la presión arterial y disminuye el efecto de los antihipertensivos, con excepción de los calcioantagonistas.
- Algunos AINEs y coxibs parecen “peores” que otros.
 - AINEs - mejor perfil de seguridad cardiovascular para el naproxeno.
 - Coxib - mejor perfil de seguridad favorece el celecoxib.
 - De forma general, el primer escalón si el riesgo cardiovascular es alto sería el paracetamol. Segundo escalón: naproxeno. Si aumenta el riesgo gastrointestinal: celecoxib.