

Riesgo de muerte e infarto de miocardio asociado al uso de antiinflamatorios no esteroideos

Dr. Edgardo Sandoya¹

Palabras clave: ANTIINFLAMATORIOS
NO ESTEROIDEOS
INFARTO DEL MIOCARDIO
MUERTE SÚBITA CARDÍACA

Key words: ANTI-INFLAMMATORY AGENTS,
NON-STEROIDAL
MYOCARDIAL INFARCTION
DEATH, SUDDEN, CARDIAC

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) constituyen uno de los grupos farmacológicos más empleados en la actualidad. Esto no es raro, dado que las afecciones reumáticas son la segunda patología más prevalente en mayores de 55 años de nuestro país⁽¹⁾, hecho este asociado al aumento de la expectativa de vida y la elevada tasa de sobrepeso y obesidad existente⁽²⁾.

Los AINEs se emplean fundamentalmente para calmar el dolor, estando su uso prolongado limitado, en muchos casos, por los efectos secundarios gastrointestinales. Estos fármacos actúan inhibiendo la ciclooxigenasa (COX) en sus dos isoformas, la COX-2, que se traduce en efectos antiinflamatorios y analgésicos, y la COX-1, responsable principal de los efectos secundarios gastrointestinales⁽³⁾.

Esto llevó al desarrollo de inhibidores selectivos de la COX-2, los *coxibs*, que en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) mostraron similar efecto analgésico y menor tasa de efectos secundarios gastrointestinales que los AINEs tradicionales⁽⁴⁾. Después que los *coxibs* se popularizaran, llegando a ser los fármacos más vendidos en Estados Unidos, se publicaron ECA que compararon a estos con placebo mostrando que su empleo aumentaba los eventos cardiovasculares^(5,6).

En el año 2006, un metaanálisis sugirió también que algunos de los AINEs tradicionales podrían estar asociados a aumento de riesgo cardiovascular⁽⁷⁾, lo que llevó a que se conformara la *Coxib and traditional NSAID Trialists' Collaboration*, integrada por todos los investigadores que realizaron ECA con diferentes AINEs.

En fecha reciente este grupo publicó un metaanálisis en el que se evaluaron los efectos adversos cardiovasculares de los AINEs, metaanálisis que incluyó 280 ECA que investigaron a estos fármacos versus placebo (con 124.513 pacientes), y 474 ECA que compararon un AINE versus otro (con 229.296 pacientes). Sus resultados encienden una luz roja respecto al empleo de estos fármacos de uso tan extendido, advertencia a la que es necesario atender para no dañar a los pacientes⁽⁸⁾.

En la tabla 1 se presenta el riesgo de infarto de miocardio o muerte de causa coronaria asociado al uso de estos fármacos.

En la misma es posible apreciar que además de los *coxibs*, el diclofenac y el ibuprofeno en altas dosis se asocian a aumento significativo del riesgo, lo que no ocurriría con el naproxeno en las dosis estudiadas. Expresando el riesgo en términos absolutos, el mismo pasó de 0,82% con placebo a 1,15% con el empleo de *coxibs*, es decir que aumentó 0,33% por año. Eso hace que de 1.000 pacientes que reciban un *coxib* durante un año, tres presentarán un evento cardiovascular, incluyendo una muerte.

El estudio también mostró que el riesgo de eventos adversos cardiovasculares no es uniforme, dado que entre 1.000 individuos con bajo riesgo cardiovascular tratados con *coxibs*, diclofenac o ibuprofeno, dos de ellos padecerán un evento, mientras que esta cifra se eleva a ocho si los pacientes tienen riesgo cardiovascular elevado.

El metaanálisis también exploró el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca asociado al empleo de AINEs, el que se presenta en la tabla 2.

1. Editor Asociado, Revista Uruguaya de Cardiología.

Tabla 1. Riesgo de muerte de causa coronaria o infarto de miocardio con AINEs

Comparación	Dosis del fármaco	N° de ECA	Pacientes	RR (IC 95%) de muerte coronaria o infarto
Coxibs versus placebo	Varias	184	88.367	1,76 (1,31 a 2,37)
Diclofenac versus placebo	75 mg cada 12 horas	33	61.577	1,70 (1,19 a 2,41)
Ibuprofeno versus placebo	800 mg cada 8 horas	22	11.668	2,22 (1,10 a 4,48)
Naproxeno versus placebo	500 mg cada 12 horas	48	48.706	0,84 (0,52 a 1,35)

Tabla 2. Riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca con AINEs

Comparación	Dosis del fármaco	N° de ECA	Pacientes	RR (IC 95%) de ingreso por falla cardíaca
Coxibs versus placebo	Varias	184	88.367	2,28 (1,62 a 3,20)
Diclofenac versus placebo	75 mg cada 12 horas	33	61.577	1,85 (1,17 a 2,94)
Ibuprofeno versus placebo	800 mg cada 8 horas	22	11.668	2,49 (1,19 a 5,20)
Naproxeno versus placebo	500 mg cada 12 horas	48	48.706	1,87 (1,10 a 3,16)

Como puede apreciarse, en este caso todos los AINEs aumentan el riesgo de internación por insuficiencia cardíaca, riesgo que prácticamente se duplica.

Si bien ninguna intervención terapéutica está exenta de riesgo, la posibilidad de desarrollar un infarto de miocardio y/o de morir de causa coronaria asociada al uso de los AINEs tradicionales era algo no establecido hasta el momento.

Los datos del reciente metaanálisis, con más de 600 ECA e incluyendo más de 300.000 pacientes, indican que altas dosis de *coxibs*, diclofenac e ibuprofeno se asocian a riesgo aumentado de eventos cardiovasculares, lo que no ocurrió con el naproxeno en dosis de 1.000 mg diarios. Respecto a este fármaco, los autores del metaanálisis plantean que dosis menores, como las que habitualmente se emplean en la clínica, podrían aumentar el riesgo, aunque ello aún no estaría claro.

Una revisión incluyendo 51 estudios observacionales, los que totalizaron más de 2.700.000 usuarios de AINEs, mostró que dosis bajas de *coxibs* y de diclofenac también aumentaron el riesgo de eventos cardiovasculares, riesgo que se incrementó a mayores dosis⁽⁹⁾. En ese mismo estudio, dosis bajas de ibuprofeno y de naproxeno no se asociaron a mayor riesgo de eventos. Si bien la evidencia proveniente de ese tipo de estudios tiene mayor riesgo de sesgos que la proveniente de los ECA y por ende se le concede menos valor, considerando que actualmente es la única disponible para evaluar los efectos de dosis

menores de estos fármacos, es la que debería guiar la práctica.

Los estudios observacionales también han mostrado que el riesgo de eventos cardiovasculares no se atenúa luego de años de uso de AINEs, pero que cae rápidamente luego de cesar su empleo⁽¹⁰⁾.

Hasta que no se disponga de nueva evidencia parece razonable ofrecer a los pacientes con dolor crónico tratamientos no farmacológicos (aplicación de calor y frío, ejercicio, descenso de peso), AINEs y antiinflamatorios tópicos, junto a un régimen de AINEs que minimice el riesgo (fármaco de bajo riesgo, en bajas dosis, por períodos cortos)⁽¹¹⁾, hasta que se encuentren nuevas estrategias seguras para el manejo del dolor crónico⁽¹²⁾. El tratamiento con altas dosis de AINEs debería ser reservado para aquellos pacientes que reciben considerable beneficio sintomático del mismo y que entienden los riesgos que implica su empleo⁽¹³⁾.

Bibliografía

1. **Damonte AM.** Cómo envejecen los uruguayos [monografía en Internet]. Montevideo: CEPAL Oficina de Montevideo, MSP;2000. Disponible en: <http://www.eclac.cl/cgi-bin/getProd.asp?xml=/publicaciones/xml/1/10771/P10771.xml&xsl=/uruguay/tpl/p9f.xsl&base=/uruguay/tpl/top-bottom.xsl> (Consultado 18/10/13)
2. **Sandoya E.** Obesidad: un serio problema hoy, una

- grave amenaza mañana. *Tendencias en Medicina* 2005;27:7-41
3. **FitzGerald GA, Patrono C.** The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345:433-42
 4. **Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehrsam E, et al.** Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9435):665-74.
 5. **Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al.** Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352(11):1092-102.
 6. **Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al.** Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352(11):1071-80.
 7. **Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C.** Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006;332(7553):1302-8.
 8. **Coxib and traditional NSAID Trialists (CNT) Collaboration.** Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382(9894):769-79.
 9. **McGettigan P, Henry D.** Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 2011;8(9):e1001098. doi: 10.1371/journal.pmed.1001098
 10. **Garcia Rodriguez LA, Tacconelli S, Patrignani P.** Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(20):1628-36.
 11. **Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al.** American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* 2012;64(4):465-74.
 12. **Reid MC, Bennett DA, Chen WG, Eldadah BA, Farrar JC, Ferrell B, et al.** Improving the pharmacologic management of pain in older adults: identifying the research gaps and methods to address them. *Pain Med* 2011;12(9):1336-57.
 13. **Griffin M.** High-dose non-steroidal anti-inflammatories: painful choices. *Lancet* 2013;382(9894):746-8.