



## EDITORIAL: Riesgo cardiovascular de los AINES



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

Tradicionalmente se consideraba que el mayor problema de los AINE era su gastrolesividad. 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 AINES. 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 AINES 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; diclofenaco; 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 diclofenaco 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 diclofenaco, 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 diclofenaco e ibuprofeno.

En junio de 2013 fue publicado un nuevo metaanálisis, (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. Los resultados fueron casi similares.



## Alertas nacionales e internacionales

**ATORVASTATINA, FLUVASTATINA, LOVASTATINA, PITAVASTATINA, PRAVASTATINA Y SIMVASTATINA:** miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM): De las estatinas, es conocido su potencial de miotoxicidad: elevación asintomática de creatina-kinasa, mialgia y rabdomiolisis.

•La miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) se caracteriza clínicamente por la aparición de debilidad muscular proximal y niveles elevados de creatina kinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas.

•El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) tras llevar a cabo una minuciosa evaluación sobre el asunto, ha concluido que se debe incluir el riesgo de desarrollar MNIM en la ficha técnica y el prospecto de los medicamentos que contienen Atorvastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina o lovastatina.

**VALPROATO Y SUSTANCIAS RELACIONADAS: TOXICIDAD MITOCONDRIAL;** Las enfermedades mitocondriales son un grupo de alteraciones que resultan de la modificación genética, estructural o bioquímica de las mitocondrias. Sus síntomas son variados y heterogéneos y pueden incluir, entre otros, fallo del control motor, debilidad muscular y dolor, problemas gastrointestinales, retraso en el desarrollo, enfermedad cardíaca, hepática o respiratoria, diabetes mellitus y convulsiones.

Recientemente, uno de los laboratorios titulares de la autorización de comercialización de Valproato genérico en Alemania generó una señal de seguridad que relacionaba el uso de valproato con toxicidad mitocondrial. Como consecuencia de ello, se realizó una evaluación en profundidad de esta posible relación causal y a la luz de los datos aportados por los titulares de las autorizaciones de comercialización, el PRAC llegó a la conclusión de que existe evidencia suficiente para respaldar una asociación causal entre el uso de valproato y el empeoramiento de enfermedades mitocondriales subyacentes.

**•ALGUNOS EJEMPLOS DE MEDICAMENTOS DE AMPLIO USO Y ESCASO VALOR TERAPÉUTICO : MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTROSIS:** La osteoartritis es la enfermedad articular más frecuente y la causa más importante de dolor crónico y discapacidad. Se produce por un desequilibrio entre la síntesis y degradación del cartílago y el hueso subcondral. La sintomatología aparece en un tiempo variable, y no en todos los casos, y se manifiesta principalmente por dolor y deformidad. Los objetivos del tratamiento son aliviar el dolor, mantener y mejorar la función articular.

Las guías reumatológicas consideran como pilar fundamental del tratamiento de la artrosis las medidas higiénico-dietéticas. Dentro del tratamiento farmacológico consideran a los analgésicos y antiinflamatorios como los medicamentos de primera línea para el control sintomático de la enfermedad. Recientemente se agregaron al arsenal terapéutico, como segunda línea, fármacos modificadores de síntomas de acción lenta, entre los que se encuentran condroitin sulfato, sulfato de glucosamina, piacledine y diacereína.

•En nuestro medio piacledine y diacereína no integran el Formulario Terapéutico de Medicamentos del Ministerio de Salud Pública, sin embargo son medicamentos ampliamente utilizados. Piacledine constituye una combinación de palta y aceites de soja insaponificable. Por prospecto está indicado en el tratamiento de la artrosis de cadera y rodilla y como coadyuvante en la periodontitis. No se encuentra aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) ni la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

En conclusión, según varios estudios realizados, ambos fármacos son alternativas de escaso valor terapéutico, que han demostrado escasa eficacia en variables clínicamente relevantes y presentan un perfil de riesgo no despreciable, y aún no completamente conocido.

Dr. Ytalo Lino Gonzáles  
Director Ejecutivo

### EQUIPO EDITOR:

Dra. Lourdes Armas Fava  
Dra. Rosa Hernández  
Q.F. Luzmila Espinoza Feria  
Mg. Q.F. Fernando Sánchez Z.  
Obst. Ruth Vargas Gonzáles