

No solo los AINES inhibidores selectivos de la COX-2 podrían aumentar el riesgo de infarto de miocardio

Hippisley-Cox, J et al. BMJ 2005;330:366 y Johnsen et al. Arch Intern Med 2005;165: 978-984.

Objetivo

El objetivo principal de los estudios consistió en determinar el riesgo de infarto de miocardio (IAM) en pacientes que reciben antiinflamatorios no esteroideos -AINE- (selectivos COX-2 y no selectivos, no aspirínicos). Uno de ellos evaluó además su asociación con la preexistencia de enfermedad coronaria y la interacción AINE-Aspirina.

Diseño

Estudios de casos y controles*.

Lugar

El estudio de Hippisley se llevó a cabo en el Reino Unido, a partir de los registros correspondientes a una cohorte (se trata de un estudio de casos y controles anidado* en una cohorte de sujetos en atención primaria). El estudio de Johnsen y cols. se realizó en Dinamarca (registros hospitalarios de tres distritos y del sistema de registro civil danés).

Pacientes

Por "caso", en ambos estudios, se entendió a los sujetos que desarrollaron su primer episodio de IAM. En los dos estudios, los casos fueron apareados* por sexo y edad con cerca de 10 controles por cada caso.

Evaluación de los factores de riesgo

La exposición a AINE (tipo, frecuencia, "actualidad") se documentó a través de registros computarizados de prescripción. En ambos estudios pudo definirse un patrón de "uso actual" de AINE y de "no uso". La influencia de confundidores* (tabaquismo, diabetes, hipertensión, antecedente de enfermedad coronaria, etc.) fue objeto de análisis multivariado*.

Medición de Resultados Principales

El resultado principal fue IAM. El Odds Ratio* (OR) se obtiene como referencia a los "no consumidores de AINE".

Resultados principales

En el estudio Hippisley se incluyeron 9218 casos y 86349 controles; en el de Johnsen, 10280 casos y 102797 controles. Se observan los resultados principales de ambos estudios en la siguiente tabla.

Tabla. Riesgo de IAM asociado a consumo de AINE

| Agente/ Tipo de uso | Hippisley-Coupland | | Johnsen | |
|-------------------------|--------------------|-------------|-------------|-------------|
| | OR Ajustado | (IC95%) | OR Ajustado | (IC95%) |
| Rofecoxib / Actual | 1,32 | (1,09-1,61) | 1,80 | (1,47-2,21) |
| Celecoxib /Actual | 1,21 | (0,96-1,54) | 1,25 | (0,97-1,62) |
| Otros Selectivos/Actual | 1,27 | (1,00-1,61) | 1,45 | (1,09-1,93) |
| Ibuprofeno/Actual | 1,24 | (1,11-1,39) | - | - |
| Naproxeno/Actual | 1,27 | (1,01-1,60) | 1,50 | (0,99-2,29) |
| Diclofenac /Actual | 1,55 | (1,39-1,72) | - | - |
| Otros AINE/Actual | 1,21 | (1,02-1,44) | 1,68 | (1,52-1,85) |

En el estudio Johnsen, el exceso de riesgo fue siempre mayor entre los nuevos usuarios. El estudio Hippisley no halla interacción entre AINE-Aspirina ni con la preexistencia de enfermedad coronaria.

Conclusión

Los resultados sugieren un incremento de riesgo de infarto de miocardio no sólo con rofecoxib, sino también con otros AINE, incluso con algunos de naturaleza no selectiva.

Comentario

Ambos estudios muestran un exceso de riesgo de IAM entre los sujetos que reciben AINE; tanto para los inhibidores selectivos COX-2, como para otros agentes antiinflamatorios menos selectivos (por ejemplo, diclofenac, ibuprofeno, naproxeno). Este riesgo fue mayor aún en los pacientes categorizados como usuarios "actuales" y "nuevos". Ningún agente mostró reducción de riesgo (asunto que es aún tópico de interés en cardiología preventiva, dado el componente inflamatorio en la patogenia de la cardiopatía coronaria). La falta de efecto cardioprotector parece consistente con los hallazgos de otros estudios^{1,2}. La naturaleza del diseño de estos estudios (casos y controles*) impone a los resultados las restricciones inherentes al método. Los sesgos* en la selección de casos y controles deben siempre ser tenidos en consideración en estos estudios³. En principio, la naturaleza "anidada en una cohorte*" del diseño de Hippisley ofrece importantes ventajas en términos de selección. En la determinación de la exposición, la dosis efectivamente recibida de cada agente por parte de los participantes es difícil de establecer, y, de hecho, hay dificultades en establecer una relación dosis/respuesta en ambos trabajos. La posibilidad de sesgo de recuerdo* se ha minimizado por el tipo de registros a partir de los cuales los datos fueron obtenidos. Más difícil es excluir la posible influencia de variables confundidoras* no

tomadas en consideración, o inapropiadamente categorizadas en los registros. ¿Es fuerte la asociación entre IAM y AINE, especialmente los selectivos? En términos de número necesario para ocasionar un daño o "NND", aunque menos concluyente por el tipo de diseño, fue en el estudio de Hippisley de 695 por año para pacientes mayores de 65 años tratados con rofecoxib, 1005 para ibuprofeno y 521 para diclofenac. El exceso de riesgo de hemorragia digestiva en pacientes tratados con agentes no selectivos debiera balancearse teniendo en consideración estos resultados.

Conclusiones del comentarista

La asociación entre empleo de ciertos AINE e IAM resultó positiva y significativa en ambos estudios. El tipo de diseño empleado puede derivar en sesgos difíciles de excluir. A pesar de estas consideraciones, teniendo en cuenta los hallazgos en ensayos clínicos con rofecoxib* y la frecuencia de uso de AINE en la práctica habitual, estos estudios aportan información de valor que obliga a un planteo sobre el empleo, en ocasiones indiscriminado, de este tipo de agentes en la consulta diaria.

* ver glosario

Claudio Gonzalez [Departamento de Farmacología, Universidad de Buenos Aires; Cátedra de Farmacología, Instituto Universitario

Gonzalez C. No solo los AINES inhibidores selectivos de la COX-2 podrían aumentar el riesgo de infarto de miocardio. Evid. actual. práct. ambul; 9(1): 7. Ene-Feb 20. Comentario de: **Risk of myocardial infarction in patients taking ciclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs**: population based nested case-control analysis. Hippisley-Cox, J., and Coupland, C. BMJ 2005 Jun 11; 330: 1366 PMID 15947398; y **Risk of Hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs**. Johnsen, SP., Larsson, H., Tarone, RE, y cols. Arch Intern Med 2005, May 9; 165: 978-984. PMID:15883235.

Referencias

1. Ray, W., Stein, M., Hall, K. and col. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: observational cohort study. Lancet 2002; 359: 118-123
2. Juni, P., Nartey, L., Reichenback, S. and col. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. Lancet 2004; 364: 2021-2029
3. Fletcher, R., Fletcher, S., Wagner, E. Estudio de Casos. En: Fletcher, R., Fletcher, S., Wagner, E. (Eds): Epidemiología Clínica. Masson, 1998, Cap. 10, pp. 217-236.
4. Couzin J. Drug Safety. Withdrawal of Vioxx cast a shadow over COX-2 inhibitors. Science 2004; 306:384-385