

Monodosis

Cardiotoxicidad de los AINE: la controversia continúa

El desarrollo de los inhibidores selectivos de la COX-2 (ciclooxigenasa de tipo 2) tuvo como objetivo obtener medicamentos antiinflamatorios con una menor toxicidad digestiva, atribuyendo ésta fundamentalmente a la inhibición de la COX-1 (constitucional, presente de forma continua), lo que se traduce en una reducción de los sistemas de restauración de la mucosa digestiva, incremento de la producción de ácido clorhídrico en el estómago y otros fenómenos ligados potencialmente con el riesgo de úlcera péptica; frente a ella, la inhibición selectiva de la COX-2 (enzima inducida, teóricamente solo presente en los tejidos donde se están desarrollando activamente una reacción inflamatoria), debería – también teóricamente – reducir el riesgo ulcerogénico, sin afectar significativamente a su efectos antiinflamatorio.

Aunque estas expectativas nunca llegaron a cumplirse de forma plena, lo cierto es que el grupo de los **coxibes** (AINE inhibidores selectivos de la COX-2) experimentó durante algunos años un importante auge en su uso, en el año 2000 se publicaron los primeros datos relativos a la seguridad cardiovascular de estos medicamentos. En concreto, se indicaba que el rofecoxib incrementaba el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) comparado con el naproxeno (0,4% vs. 0,1%), e IAM e ictus comparado con placebo (riesgo relativo 1,92; IC_{95%} 1,19 a 3,11), lo que llevó a la retirada comercial del rofecoxib en 2004. Desde entonces, se han ido

sucediendo diversos metaanálisis y revisiones sistemáticas sobre los AINE en relación con el riesgo de eventos cardiovasculares graves.

Se ha sugerido que la selectividad hacia la COX-2, supuestamente beneficiosa en cuanto al riesgo ulcerogénico, podría incrementar cardiovascular como consecuencia del desequilibrio entre la producción de prostaciclina (antiagregante planquetario) y de tromboxano (proagregante), de tal manera que el exceso de este último podría ser el responsable del aumento de riesgo trombótico. En el caso de los AINE no selectivos, un perfil que implicase la mayor inhibición de la COX-2 y la menor inhibición de la COX-1 (como ocurre en el diclofenaco, por ejemplo) podría ser responsable de un mayor riesgo de eventos trombóticos.

Un amplio metanálisis publicado en 2013, en el que se analizaron los datos procedentes de 280 ensayos que comparaban un AINE con placebo y 474 ensayos que comparaban diversos AINE entre sí, mostró que los coxibs y el diclofenaco incrementaban el riesgo de eventos vasculares graves en más de un tercio; en concreto, por cada 1.000 pacientes tratados con un coxib o el diclofenaco durante un año, se producirían 3 eventos vasculares graves adicionales (más que con un AINE convencional), uno de ellos mortal. En cambio, el naproxeno no aumentó el riesgo de manera significativa; en general, el riesgo de insuficiencia cardíaca se duplicó para todos los AINE.

Sin embargo, un amplísimo y reciente ensayo clínico ha ve-

nido a concluir que, con dosis moderadas, el celecoxib no es inferior al ibuprofeno o al naproxeno en lo que respecta a la seguridad cardiovascular. En concreto, un total de 24.081 pacientes con osteoartritis o artritis reumatoide y con riesgo cardiovascular, fueron asignados aleatoriamente a recibir celecoxib (209 ± 37 mg/día), naproxeno (852 ± 103 mg/día) o ibuprofeno (2045 ± 246 mg/día). La dureación del tratamiento fue de $20,3 \pm 16,0$ meses y el período medio de seguimiento de $34,1 \pm 13,4$ meses. Durante el ensayo, el 68,8% de los pacientes dejó de tomar el fármaco del estudio y el 27,4% interrumpieron el seguimiento.

En los análisis de intención de tratar (intention-to-treat analysis), hubo un evento de resultado primario (muerte de origen cardiovascular, incluyendo hemorragias fatales, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebro-vascular no fatal) en el 2,3% de los pacientes del grupo de celecoxib (2,3%), 2,5% del grupo de naproxeno y 2,7% del de ibuprofeno. El riesgo de eventos gastrointestinales fue significativamente menor con celecoxib que con naproxeno ($P = 0,01$) o ibuprofeno ($P = 0,002$); asimismo, el riesgo de eventos adversos renales fue significativamente menor con celecoxib que con ibuprofeno ($P = 0,004$), pero no fue significativamente menor que con naproxeno ($p = 0,19$).

– Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, et al; PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016; 375(26): 2519-29. doi: 10.1056/NEJMoa1611593.

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) por sí sola no identifica la prediabetes

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) es considerada como un marcador metabólico de gran relevancia para el diagnóstico y el seguimiento terapéutico de la diabetes de tipo 2 y los estados prediabéticos. Por debajo del 5,7% se considera que no hay ningún riesgo diabético, mientras que los pacientes con prediabetes arrojan valores que oscilan entre un 5,7% y un 6,5%; por encima del 6,5% se sitúan los pacientes diabéticos.

Aunque se trata de una prueba de un alto valor diagnóstico, su uso en prediabetes ha sido cuestionado por una reciente revisión, en la que se concluye que la medición de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) no es ni sensible ni específica para detectar la prediabetes. Según el mismo informe, la determinación de la glucemia en ayunas sí es específica pero no es muy sensible. El riesgo que ello supone es que podrían haber personas que reciban un diagnóstico incorrecto y serán sometidos a tratamiento, mientras que otras serán falsamente tranquilizadas y no se les ofrecerá ninguna intervención. Cabe indicar que se entienden como **sensibilidad (S)** el cociente entre el número de verdaderos positivos y la suma de verdaderos positivos y falsos negativos, mientras que la **especificidad (E)** es el cociente entre verdaderos negativos y la suma de verdaderos negativos y falsos positivos.

La revisión incluyó 49 estudios de pruebas de detección (cinco de los cuales fueron estudios de prevalencia) y 50 ensayos de

intervención. La agregación de los datos permitió concluir que la prueba de la hemoglobina glicosilada tenía una sensibilidad media de 0,49 (IC_{95%} 0,40 a 0,58) y una especificidad de 0,79 (IC_{95%} 0,73 a 0,74) (0,73 a 0,84), para la identificación de la prediabetes; por su parte, la glucemia en ayunas tuvo una sensibilidad media de 0,25 (IC_{95%} 0,19 a 0,32), pero en cambio una especificidad de 0,94 (IC_{95%} 0,92 a 0,96). Además, se detectó que un 47% de las personas con HbA1c anormal no tenían otra anomalía glucémica).

– **Barry E, Roberts S, Oke J, Vijayaraghavan S, Normansell R, Greenhalgh T.** Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ*. 2017; 356: i6538. doi: 10.1136/bmj.i6538.

El estilo de vida sí importa en los pacientes coronarios

El análisis agrupado de cuatro estudios que incluían a 55.685 participantes, mostró que los factores genéticos y de estilo de vida se asocian de forma independiente con la susceptibilidad a la enfermedad coronaria. Entre los participantes con alto riesgo genético, un estilo de vida favorable se asocia con un riesgo relativo de riesgo de enfermedad coronaria cerca de un 50% menor que un estilo de vida desfavorable.

Mediante el uso de una puntuación poligénica de polimorfismos de secuencia de ADN, se cuantificó el riesgo genético de enfermedad arterial coronaria en tres cohortes prospectivas – 7.814 participantes en el estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*), 21.222 en el Women's Genome Health Study (WGHS), 22.389 en el

Malmö Diet and Cancer Study (MDCS) y en 4.260 participantes en el estudio transversal de *BioImage* para los cuales se disponía de datos de genotipo y covariable. También se determinó la adhesión a un estilo de vida saludable entre los participantes utilizando un sistema de puntuación que consta de cuatro factores: no fumar en la actualidad, sin obesidad, actividad física regular y dieta saludable.

Los resultados mostraron que el riesgo relativo de eventos coronarios fue 91% mayor (tasa de riesgo, HR=1,91; IC_{95%} 1,75 a 2,09) entre los participantes con alto riesgo genético (quintil superior de puntuaciones poligénicas) que entre aquellos con bajo riesgo genético (quintil inferior). Igualmente, se asoció la práctica de un estilo de vida favorable (definido como al menos tres de los cuatro factores de estilo de vida saludable), con un riesgo sustancialmente menor de eventos coronarios, en relación con un estilo de vida desfavorable (definido como no o sólo un factor de estilo de vida saludable). Entre los participantes con alto riesgo genético, un estilo de vida favorable se asoció con un 46% menor riesgo relativo de eventos coronarios que un estilo de vida desfavorable (HR=0,54; IC_{95%} 0,47 a 0,63), lo que corresponde a una reducción en la incidencia estandarizada de eventos coronarios en 10 años del 10,7% para un estilo de vida desfavorable a 5,1% para un estilo de vida favorable en el estudio ARIC, de 4,6% a 2,0% en el WGHS y de 8,2% a 5,3% en el MDCS.

– **Khera AV, Emdin CA, Drake I, Natarajan P, Bick AG, Cook NR, et al.** Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2016; 375(24): 2349-2358.