

Fundación FEMEBA
Cátedra de Farmacología UNLP
GAPURMED Región Provincia de Buenos Aires

Prevención de la pre-eclampsia y eclampsia con medicamentos antiplaquetarios

La pre-eclampsia que define a la hipertensión asociada a proteinuria (1) afecta del 2-8% de las mujeres embarazadas (2).

Si bien la mayoría de los cuadros se resuelven sin complicaciones, en otros casos se se agrega un cuadro convulsivo, que se asocia a 10-15% de morbi-mortalidad materna La mortalidad perinatal, también está aumentada (3-4).

Las condiciones que conducen al cuadro son desconocidas, se supone que está asociada a una producción intravascular deficiente de prostaciclina, un vasodilatador, y exceso de tromboxano, un derivado plaquetario vasoconstrictor y estimulante de la agregación plaquetaria.

Esto ha conducido a la hipótesis que los medicamentos antiplaquetarios pueden prevenir o retardar el desarrollo de la pre-eclampsia y eclampsia.

Una reciente revisión de datos de más de 30.000 mujeres tratadas con fármacos antiplaquetarios (ácido acetilsalicílico) demostraron una moderada reducción, 15% en el riesgo de pre-eclampsia, un 14% en reducción de nacidos muertos, y 8% de reducción en nacimientos prematuros. Existen algunas evidencias que estos resultados se obtienen con dosis de 75 mg/día de aspirina. El tratamiento preventivo de acuerdo al metaanálisis (5) debería comenzar antes de las 16 semanas o aún antes de las 12 semanas de embarazo.

Sin embargo existen muchas controversias sobre los resultados presentados. En un

estudio de metaanálisis (2) cuatro de treinta y dos estudios incluidos, informaban una mejor respuesta en los grupos controles.

Muchos datos incluidos fueron tomados de simples resúmenes, o existieron mezclas de pequeños grupos con grandes grupos. Los pequeños grupos incluyen solamente pacientes con alto riesgo que se podrían beneficiar realmente con el tratamiento, mientras en los grandes grupos éstos efectos se diluyen por la mayor existencia de mujeres con menor riesgo.

Por lo tanto el hecho que grandes estudios han fracasado en demostrar una importante reducción de riesgo de preeclampsia y que los sucesivos metaanálisis han concluido que la aspirina no es efectiva.

Sería conveniente, en los próximos trabajos, identificar mejor el grupo de mujeres que podrían beneficiarse, cuando es conveniente iniciar el tratamiento y con que dosis.

Bibliografía

- 1- Gifford, R W., August, P, Chesley, L C., Cunningham, G., Ferris, T F., Lindheimer, MD., et al. National high blood pressure education program working group report on high blood pressure in pregnancy. *A M J. Obstet Gynecol.* 1990; 163: 1689-1712.
- 2- Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: Systematic Review. Duley, L; Henderson Smart, D., Knigh. M., King J. B. M. J. 2001, 322: 329-333.
- 3- Department of Health, Wels Office, Scottish Home and Health Department, and Department of Health and Social Security. Report of Confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. 1994-1996, London: H M SO 1998.
- 4- Department of Health. Confidential enquiry into stillbirths and deaths in infancy 3rd annual report. London Doh 1996.
- 5- Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia. Knigh. M; Duley, L; Henderson Smart, J, King J F. (Cochrane Review) pag. 1-2, 2003.

Los Inhibidores selectivos de la COX-2 son superiores a otros AINEs?

El celecoxib, fue el primer inhibidor selectivo de la COX-2 aprobado en Argentina y Estados Unidos.

La mayor parte de los datos clínicos utilizados para fundamentar las afirmaciones de que la toxicidad gastrointestinal era menor que con otros AINEs provenía del ensayo clínico CLASS¹.

Una reciente revisión en el *British Medical Journal*², señala que el artículo en el cual se publicaron los resultados del ensayo CLASS, está en contradicción con la información sobre el mismo ensayo disponible en la página web de la FDA. En el artículo que comenta el estudio CLASS, combina los resultados de dos ensayos diferentes, de los primeros 6 meses cuando se duración fue más larga. Los protocolos de estos dos ensayos diferían sensiblemente del artículo publicado, tanto en el diseño, variables analizadas, duración del seguimiento como en el tipo de análisis estadístico. Originalmente, se habían planificado dos comparaciones: celecoxib versus ibuprofeno y celecoxib vs diclofenac. La FDA mostró preocupación en cuanto a la posibilidad de que el efecto beneficioso de la COX-2 en las últimas fases de la cicatrización de las úlceras gastroduodenales, fuera alterado por los inhibidores selectivos de la COX-2. Esto podría dar lugar a un incremento, de las complicaciones de úlcera a largo plazo (más

de 6 meses), que además ocurrirían sin síntomas de alarma. La variable principal planificada era las complicaciones de la úlcera, pero en el análisis realizado en la publicación se sumaron también los síntomas clínicos. En la revisión² se señala que el resultado presentado por los autores (mayor seguridad del celecoxib), difiere a la interpretación de la FDA, según un protocolo diseñado para el análisis de los datos completos (mayor seguridad del diclofenac) y con los resultados analizados siguiendo las instrucciones del protocolo original (igual seguridad para celecoxib y diclofenac).

El número acumulado de acontecimientos adversos, mostró una diferencia favorable a celecoxib a los 6 meses, aunque no estadísticamente significativa. Cuando se evalúan a 12 meses, el número de acontecimientos en el grupo con celecoxib se sitúa entre diclofenac e ibuprofeno, sin diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos.

Los resultados del ensayo a los 12 meses, ya estaban disponibles cuando se publicó el artículo original, pero los autores ni lo citaron ni lo informaron al *Journal of American Medical Association (JAMA)*. Las explicaciones posteriores sobre estas irregularidades no fueron satisfactorias.

Las ventas de celecoxib aumentaron desde

2.623 millones de dólares en el 2000, a 3.114 en el 2001, reflejando indirectamente el incremento de su uso.

Los resultados del artículo original fueron ampliamente distribuidos: se compraron unas 30.000 separatas del artículo, y una búsqueda reciente en el Science Citation Index encontró 169 artículos que lo citan, más de 10 veces lo que es de esperar para otros artículos que fueron publicados en el mismo número de JAMA.

Otra revisión realizada por Therapeutics Initiative³, de Canadá, señala que basándose en datos de la FDA considerando los ensayos CLASS y VIGOR⁴, los inhibidores selectivos de la COX-2 están también asociados a un aumento de la incidencia de efectos adversos graves (aquellos que amenazan la vida del paciente) en comparación con los AINE no selectivos. Las versiones publicadas de los ensayos CLASS y VIGOR se centraron

en los episodios gastrointestinales e informaron deficientemente sobre la totalidad de otros eventos adversos graves (cardiovasculares, renales, etc.). En aras de la seguridad de los pacientes, deberían publicarse los porcentajes de efectos adversos graves de todos los ensayos clínicos.

Bibliografía

1. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al, for the Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. JAMA 2000;248:1247-55
2. Jüni, P.; Rutjes, A.W.S.; Dieppe, P.A. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs?. BMJ 2002;324: 1287-1288.
3. Anon. COX-2 inhibitors update: Do journal publications tell the full story? Therapeutic Letter # 43; November/december 2001 & January 2002
4. Bombardier, C, Laine L, Reicin A, et al, for the VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000;343:1520-8.

Utilización de las glitazonas

Una revisión publicada en diciembre de 2002¹, concluye que a diferencia de la metformina, la cual ha demostrado disminuir la mortalidad y las complicaciones clínicas de la diabetes en pacientes obesos; y a diferencia de la glibenclamida y la insulina, las cuales previenen las complicaciones microangiopáticas de la diabetes, ni rosiglitazona ni pioglitazona han demostrado prevenir las complicaciones de la diabetes.

No existe razón para prescribir ninguna de estas drogas como monoterapia de primera línea, una indicación excluida en la aprobación por la agencia europea.

Cuando la monoterapia con metformina o una sulfonilurea no controla los niveles de glucosa adecuadamente, debe considerarse el tratamiento con dos drogas o con insulina. La combinación con rosiglitazona o pioglitazona con una sulfonilurea o

metformina **no tiene ninguna ventaja probada** sobre el tratamiento con insulina o la combinación de metformina con una sulfonilurea.

Las glitazonas tienen un riesgo potencial de efectos adversos serios. La evaluación de estos fármacos es tan inadecuada que aún resulta imposible decir si un balance riesgo/beneficio es positivo o negativo. De hecho dada la incertidumbre alrededor de sus riesgos a largo plazo y de la existencia de una alternativa mejor evaluada (insulina), la autorización nunca debió ser otorgada (1).

Bibliografía

1. Rosiglitazone and pioglitazone. Premature approval: don't prescribe. Prescrire International 2002;11 (62):170-176.

Folia Doc

Editor Responsable: Dr. Jorge R. Ochoa (Fundación FEMEBA)

Redacción: Cátedra de Farmacología: Prof. Perla Mordujovich; Fundación FEMEBA: Prof. Dr. Héctor O. Buschiazzo - Dr. Martín Cañas

