

Uso de SYSADOA y riesgo de infarto agudo de miocardio

Francisco J. de Abajo y Sara Rodríguez Martín

Departamento de Ciencias Biomédicas (UD de Farmacología), Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacología Clínica, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España.

En el año 2020 el Instituto Nacional de Estadística atribuyó 29.654 muertes en España a la cardiopatía isquémica, situándose como la segunda causa de muerte tras la implacable COVID-19^[1]. La nota positiva es que sigue una tendencia descendente, sin duda debido a la mayor aplicación de las medidas de prevención (primaria y secundaria) y a la atención temprana de los casos (Código Infarto).

En los últimos años, la inflamación se ha revelado como un factor clave en la enfermedad aterotrombótica, estando implicados de manera activa mediadores proinflamatorios como el TNF- α y la interleucina 1 β , producidos por los monocitos que migran desde el torrente sanguíneo hacia la placa de ateroma, donde se diferencian en macrófagos y células espumosas^[2]. Recientemente, la hipótesis inflamatoria de la aterotrombosis ha recibido un respaldo considerable tras los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados, uno realizado con canakinumab (un anticuerpo monoclonal que bloquea la interleucina 1 β)^[3] y el otro con colchicina (un antigotoso centenario, pero útil también para ciertos cuadros auto-inflamatorios)^[4]. Ambos fármacos, añadidos al tratamiento estándar, redujeron la incidencia de nuevos eventos aterotrombóticos entre un 15%^[3] y un 23%^[4] en pacientes que habían tenido un infarto agudo de

miocardio (IAM), especialmente en aquellos con biomarcadores elevados de inflamación^[3]. En esta línea, es bien conocido que diversas enfermedades inflamatorias que cursan con artritis se asocian con un mayor riesgo de IAM, como Schier et al han reportado recientemente en un meta-análisis^[5]. Es interesante, que en dicho estudio se incluyó también a la artrosis (u osteoartritis), estimando un incremento del 31% (intervalo de confianza 95%; 1%-71%) en el riesgo de IAM, si bien se basó únicamente en 2 estudios. Hoy día está bien aceptada la idea de que en la artrosis hay una inflamación de bajo grado que juega un papel clave en su patogenia^[6] y, por tanto, sería lógico esperar una vinculación con la enfermedad aterotrombótica. Por otra parte, los pacientes con artrosis presentan una alta prevalencia de obesidad, hipertensión y diabetes^[7], además de una disminución obvia de la actividad física, factores que podrían

desempeñar un papel relevante en el mayor riesgo cardiovascular encontrado en ellos.

En este contexto, es preocupante que, según datos del estudio EMARTRO realizado en atención primaria en España^[8], el 35,9% de los pacientes con artrosis de rodilla, estén tratados regularmente con anti-inflamatorios no esteroídicos (AINE), fármacos que aumentan, como es de sobra conocido, el riesgo de presentar eventos aterotrombóticos^[9,10]. Encontrar fármacos que actúen sobre los síntomas de la artrosis y mejoren la calidad de vida de los pacientes (y, si fuera posible, eviten su progresión) sin exponerles a riesgos adicionales, sigue siendo una necesidad no cubierta y un reto para la comunidad científica. Desde hace años, en España se vienen utilizando para esta indicación los SYSADOA (acrónimo del inglés *Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis*), que incluyen fundamentalmente al condroitín sulfato (CS) y al sulfato (o clorhidrato) de glucosamina^[11], medicamentos que en nuestro país son de prescripción, aunque en otros están disponibles como complementos nutricionales. La glucosamina es un amino-monosacárido natural, sustrato para la biosíntesis de los proteoglicanos del cartílago, y el CS es un glucosaminoglucano sulfatado compuesto por una cadena de disacáridos de N-acetilgalactosamina y N-ácido glucurónico alternados, y que es un elemento constitutivo de la matriz extracelular del cartílago y del tejido conectivo (presente, por tanto, en los vasos sanguíneos entre otras múltiples localizaciones). Aunque su eficacia en el control de los síntomas de la artrosis ha estado sujeta a controversia^[12-13], los resultados del ensayo clínico CONCEPT^[14], en el que CS demostró una eficacia similar a celecoxib para el control del dolor y mejoría de la funcionalidad, dejan poco lugar a la duda. Por otra parte, diversos estudios han comunicado que estos fármacos producen una inhibición de mediadores proinflamatorios tales como el TNF- α , la interleucina 1 β o el NF κ B^[15-17], y una reducción de los niveles de Proteína C reactiva^[18], lo que apoyaría una acción antiinflamatoria como base farmacológica

principal para sus efectos clínicos. Finalmente, es interesante que en modelos animales de aterosclerosis se demuestre que el CS reduce la placa de ateroma^[19] y la progresión de la aterosclerosis^[20].

En línea con esta secuencia, sería pertinente preguntarse si los SYSADOA reducen el riesgo aterotrombótico. En el año 2014, nuestro grupo publicó un estudio epidemiológico de casos y controles^[21], en el que se confirmaba que la exposición a AINE, en particular con duraciones prolongadas y con determinados fármacos (diclofenaco y aceclofenaco), incrementaban el riesgo de IAM. En el mismo estudio, observamos que ni el paracetamol ni los SYSADOA (glucosamina y CS) se asociaban a un incremento de riesgo. Más bien parecía que el uso de SYSADOA se asociaba con una reducción. Como el estudio no estaba diseñado ni dimensionado para evaluar esta última hipótesis no se dio importancia a dicho hallazgo en la publicación. Recientemente, hemos concluido y publicado^[22], un estudio de casos y controles con un tamaño muestral 5 veces superior en el que hemos podido poner a prueba dicha hipótesis con mayores garantías. Y los resultados han sido interesantes.

El estudio se realizó utilizando la base de datos BIFAP, una fuente de información de valor inestimable para la realización de estudios de farmacoepidemiología^[23]. En una cohorte de 3,7 millones de personas (de 40 a 99 años) atendidas por médicos de atención primaria, se identificaron 23.585 casos incidentes de IAM y se seleccionaron aleatoriamente 117.405 controles poblacionales emparejados por edad, sexo y fecha índice. Los hallazgos principales fueron que el uso de SYSADOA se asoció con una reducción significativa del riesgo de IAM (en torno al 30%), principalmente explicado por el CS, que observamos tanto en hombres como en mujeres y tanto en mayores como menores de 70 años. De manera muy llamativa, este efecto se observó especialmente en pacientes con moderado o alto riesgo cardiovascular, pero no en pacientes de bajo riesgo. Además, se mantuvo en pacientes que utilizaban AINE

de manera concomitante, lo que descartaba que el efecto observado pudiera explicarse por un “ahorro” de uso de AINE. El estudio, no obstante, es observacional y ahí reside su principal limitación, porque, a diferencia de los ensayos clínicos aleatorizados, no es posible controlar por factores de confusión no medidos o desconocidos y esto podría explicar en parte los hallazgos. En nuestro caso, si los pacientes que toman SYSADOA tuvieran estilos de vida más saludables (dieta, ejercicio físico), que los que no los toman, variables que no se registran en BIFAP, podríamos estar atribuyendo a los fármacos lo que no se debe a ellos. Saldríamos de dudas si se realizara un ensayo clínico aleatorizado con suficiente tamaño muestral, algo difícil de llevar a cabo. Entre tanto, el conjunto de la evidencia disponible, tanto básica como clínica sugiere que estos fármacos poseen efectos anti-inflamatorios, por mecanismos distintos a los AINE, que podrían hacerlos especialmente útiles en el tratamiento de la artrosis. Por otro lado, los datos farmacoepidemiológicos disponibles indican que estos fármacos no solo carecen de los efectos gastrointestinales y cardiovasculares que tanto limitan el uso de los AINE, sino que podrían tener beneficios cardiovasculares relevantes, lo que es una buena noticia para esta población de pacientes tan grande e inexplicablemente tan olvidada por parte de la medicina y la investigación científica.

Referencias

1. Instituto Nacional de Estadística. Estadística de defunciones según la causa de muerte. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175 (acceso 17/11/2021).
2. Woollard KJ, Geissmann F. Monocytes in atherosclerosis: subsets and functions. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7:77-86.
3. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1119-1131.
4. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, Pinto FJ, Ibrahim R, Gamra H, Kiwan GS, Berry C, López-Sendón J, Ostadal P, Koenig W, Angoulvant D, Grégoire JC, Lavoie MA, Dubé MP, Rhoads D, Provencher M, Blondeau L, Orfanos A, L'Allier PL, Guertin MC, Roubille F. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2019;381:2497-2505.
5. Schieir O, Tosevski C, Glazier RH, Hogg-Johnson S, Badley EM. Incident myocardial infarction associated with major types of arthritis in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1396-1404.
6. Latourte A, Richette P, Lories R. Osteoarthritis: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. En: Bijlsma JWJ, Hachulla, eds, *Textbook on Rheumatoc Diseases*, 3rd ed, EULAR, BMJ Publishing Group, 2018, pp: 899-936.
7. Marshall DA, Liu X, Barnabe C, Yee K, Faris PD, Barber C, Mosher D, Noseworthy T, Werle J, Lix L. Existing comorbidities in people with osteoarthritis: a retrospective analysis of a population-based cohort in Alberta, Canada. *BMJ Open.* 2019;9:e033334.

8. Herrero Barbero M, Giménez Basallote S, Vergara Martín J, Vilés Lladó E, Martínez Serrano H, Rodríguez Roca GC, Vergés Milano J, Llisterri Caro JL, Frías Rodríguez JF y Díaz Muñoz JA. 160/2070 - Comorbilidad asociada a pacientes diagnosticados de artrosis de rodilla en España: resultados del estudio EMARTRO. *Semergen*. 2015;41 (Espec Congr):23.
9. Nota informativa AEMPS. Ref:2006/10. Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los COXIBS y AINE tradicionales. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/seguridad-1/2012/ni-muh_fv_15-2012/ (acceso 22/11/2021).
10. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011;8:e1001098.
11. Lequesne M, Brandt K, Bellamy N, Moskowitz R, Menkes CJ, Pelletier JP, Altman R. Guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis. *J Rheumatol* 1994; 21 (Supl 41): 65-71.
12. Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nüesch E, Villiger PM, Welton NJ, Reichenbach S, Trelle S. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c4675.
13. Hochberg MC. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18 Suppl 1:28.
14. Reginster JY, Dudler J, Blicharski T, Pavelka K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONdroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1537-1543.
15. du Souich P, García AG, Vergés J, Montell E. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate. *J Cell Mol Med* 2009; 13 (8A):1451-1463.
16. Monfort J, Pelletier JP, Garcia Giralt N, Martel Pelletier J. Biochemical basis of the effect of chondroitin sulphate on osteoarthritis articular tissues. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 735-740.
17. Iovu M, Dumais G, du Souich P. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16 (Supl 3): S14-18.
18. Bell GA, Kantor ED, Lampe JW, Shen DD, White E. Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality. *Eur J Epidemiol*. 2012;27:593-603.
19. Melgar-Lesmes P, Sánchez-Herrero A, Lozano-Juan F, de la Torre Hernández JM, Montell E, Jiménez W, Edelman ER, Balcells M. Chondroitin Sulphate Attenuates Atherosclerosis in ApoE Knockout Mice Involving Cellular Regulation of the Inflammatory Response. *Thromb Haemost*. 2018;118:1329-1339.
20. Herrero-Beaumont G, Marcos ME, Sánchez-Pernaute O, Granados R, Ortega L, Montell E, Vergés J, Egido J, Largo R. Effect of chondroitin sulphate in a rabbit model of atherosclerosis aggravated by chronic arthritis. *Br J Pharmacol*. 2008;154:843-851.
21. de Abajo FJ, Gil MJ, García Poza P, Bryant V, Oliva B, Timoner J, García-Rodríguez LA. Risk of nonfatal acute myocardial infarction associated with non-steroidal antiinflammatory drugs, non-narcotic analgesics and other drugs used in osteoarthritis: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23:1128-1138.
22. Mazzucchelli R, Rodríguez-Martín S, García-Vadillo A, Gil M, Rodríguez-Miguel A, Barreira-Hernández D, García-Lledó A, de Abajo FJ. Risk of acute myocardial infarction among new users of chondroitin sulfate: A nested case-control study. *PLoS One*. 2021;16:e0253932.
23. Maciá-Martínez MA, Gil M, Huerta C, Martín-Merino E, Álvarez A, Bryant V, Montero D; BIFAP Team. Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP): A data resource for pharmacoepidemiology in Spain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020;29:1236-1245.