

Antiinflamatorios No Esteroides: Efectos Cardiovasculares, Cerebrovasculares y Renales

Michel Batlouni

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP - Brasil

Resumen

Los antiinflamatorios no esteroides (AINEs) se encuentran entre los medicamentos más prescritos en todo el mundo. Esta clase heterogénea de fármacos incluye la aspirina y varios otros agentes inhibidores de la ciclo-oxigenase (COX), selectivos o no. Los AINEs no selectivos son los más antiguos, y designados como tradicionales o convencionales. Los AINEs selectivos para la COX-2 se designan COXIBEs. En los últimos años, ha sido cuestionada la seguridad del uso de los AINEs en la práctica clínica, particularmente de los inhibidores selectivos de la COX-2. Las evidencias sobre el aumento del riesgo cardiovascular con el uso de AINEs son todavía incompletas, debido a la ausencia de ensayos randomizados y controlados con poder para evaluar desenlaces cardiovasculares relevantes. Sin embargo, los resultados de estudios clínicos prospectivos y de metaanálisis indican que los inhibidores selectivos de la COX-2 ejercen importantes efectos cardiovasculares adversos, que incluyen aumento del riesgo de infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y hipertensión arterial. El riesgo de estos efectos adversos es mayor en pacientes con historia previa de enfermedad cardiovascular o con alto riesgo para desarrollarla. En estos pacientes, el uso de inhibidores de la COX-2 debe ser limitado a aquellos para los que no hay alternativa apropiada y, aun así, solamente en dosis bajas y por el menor tiempo necesario. Aunque los efectos adversos más frecuentes se relacionen a la inhibición selectiva de la COX-2, la ausencia de selectividad para esta isoenzima no elimina completamente el riesgo de eventos cardiovasculares, de modo que todos los fármacos del largo espectro de los AINEs se deben prescribir solamente tras consideración del balance riesgo/beneficio.

Introducción

Los antiinflamatorios no esteroides (AINEs) se encuentran entre los medicamentos más prescritos en todo el mundo. Se

Palabras clave

Antiinflamatorios no esteroides/efectos adversos, riesgo, efectos fisiológicos de drogas/corazón/riñón/cerebro.

utilizan principalmente en el tratamiento de la inflamación, dolor y edema, así como también en las osteoartritis, artritis reumatoides y trastornos musculoesqueléticos. Esta clase heterogénea de fármacos incluye la aspirina y variados otros agentes inhibidores de la ciclooxigenasa (COX), selectivos o no (Tabla 1). La aspirina es el AINE más antiguo y ampliamente estudiado, sin embargo se lo considera separadamente de los demás, por su uso predominante en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, en dosis bajas¹.

Los AINEs no selectivos son los más antiguos, designados tradicionales o convencionales. Los AINEs selectivos para la COX-2 se designan COXIBEs². En los últimos años, ha sido cuestionada la seguridad del uso de los AINEs en la práctica clínica, particularmente de los inhibidores selectivos de la COX-2 en la presencia de determinadas condiciones y enfermedades, lo que conllevó la retirada de algunos de estos fármacos del mercado. Los AINEs tradicionales pueden presentar estándar de selectividad COX-2 similar al de los COXIBEs, como es el caso del diclofenaco comparado con el celecoxib, o ser inhibidores más activos de la COX-1, como naproxeno e ibuprofeno.

Fisiopatología

La activación de la enzima fosfolipasa A₂, en respuesta a varios estímulos, hidroliza los fosfolípidos de la membrana,

Tabla 1 - Clasificación de los antiinflamatorios no esteroides según su selectividad para la ciclooxigenasa

Antiinflamatorios no Esteroides Clasificación	
No Selectivos (COX-1 y 2) (tradicionales, convencionales)	Selectivos (COX-2) (COXIBEs)
Aspirina	Rofecoxib (Vioxx)
Acetaminofen	Valdecoxib (Bextra)
Indometacina (Indocid)	Parecoxib
Ibuprofeno (Motrin, Dalsy)	Celecoxib (Celebra)
Naproxeno (Naprosin)	Etoricoxib (Arcoxia)
Sulindac (Clinoril)	Lumiracoxib (Prexige)
Diclofenaco (Voltaren)	
Piroxicam (Feldene)	
β-Piroxicam (Cycladol)	
Meloxicam (Movatec)	
Cetoprofeno (Profenid)	

Correspondencia: Michel Batlouni •

Alameda Anapurus 238 - Indianópolis - 04087-000 - São Paulo, SP - Brasil
E-mail: batlouni@cardiol.br

Artículo enviado el 12/02/09; revisado recibido el 12/02/09; aceptado el 16/02/09.

liberando ácido araquidónico en el citoplasma. Este, a su vez, sirve de sustrato para dos vías enzimáticas: ciclo-oxigenase y lipo-oxigenase. Por la vía de la COX se genera la prostaglandina (PG) H_2 , que estimula la formación de variados prostanoideos, incluidas diversas prostaglandinas - PGI_2 , PGD_2 , PGE_2 , $PGF_2\alpha$ -, y tromboxano A_2 . Por la vía de la lipo-oxigenasa se forman leucotrienos, lipoxinas y otros productos.

En 1991, se evidenció la existencia de dos isoformas de la enzima ciclo-oxigenase, designadas COX-1 y COX-2, codificadas por diferentes genes, con estructuras químicas similares, el 60% de homología en la secuencia de aminoácidos y estándares singulares de expresión¹⁻³. La isoforma COX-1 se expresa de forma *constitutiva* (constante) en la mayor parte de los tejidos; mientras la COX-2 es *inducida* en las inflamaciones. La COX-1 es esencial para el mantenimiento del estado fisiológico normal de muchos tejidos, incluidos la protección de la mucosa gastrointestinal; control del flujo sanguíneo renal; homeostasia; respuestas autoinmunes; funciones pulmonares y del sistema nervioso central; cardiovasculares y reproductivas³⁻⁵. La COX-2, inducida en la inflamación por varios estímulos - como citocinas, endotoxinas y factores de crecimiento -, origina prostaglandinas inductoras, que contribuyen al desarrollo del edema, rubor, fiebre e hiperalgesia. La COX-2 se expresa también en las células vasculares endoteliales normales, que secretan prostaciclina en respuesta al estrés de cizallamiento. El bloqueo de la COX-2 resulta en inhibición de la síntesis de prostaciclina⁶⁻⁸.

Las enzimas COX desempeñan un importante rol en la homeostasia cardiovascular. Las plaquetas contienen solamente la COX-1. El tromboxano A_2 (TXA_2), sintetizado primariamente en las plaquetas por la actividad de la COX-1, ocasiona agregación plaquetaria, vasoconstricción y

proliferación de células musculares lisas. De otra parte, la síntesis de prostaciclina, ampliamente mediada por la actividad de la COX-2 en las células endoteliales macrovasculares, se contraponen a estos efectos. La prostaciclina es el principal prostanoide secretado por las células endoteliales. Provoca relajación de las células musculares lisas vasculares y es un potente vasodilatador. Además de esto, por actuar en los receptores IP de las plaquetas, ejerce importante actividad antiplaquetaria⁹.

Diversos prostanoideos, especialmente la prostaciclina y la PGE_2 , son fundamentales para proteger la mucosa gástrica de los efectos corrosivos del ácido estomacal, así como para mantener la condición naturalmente sana de la mucosa gástrica. Estas prostaglandinas son producidas por acción de la COX-1⁹ (Figura 1). Las consecuencias del bloqueo de la COX-1 en el trato gastrointestinal son la inhibición de la protección de su mucosa y el aumento de la secreción ácida, pudiendo llevar a la erosión, ulceración, perforación y hemorragia. La probabilidad de ocurrencia de úlcera o sangrado aumenta con el uso en dosis altas o prolongada del AINE, administración concomitante de corticoesteroides y/o anticoagulantes, tabaquismo, bebidas alcohólicas y edad avanzada.

De otra parte, la inhibición selectiva de la COX-2 puede inducir a la reducción relativa de la producción endotelial de prostaciclina, mientras que la producción plaquetaria de TXA_2 no es alterada. Este desequilibrio de los prostanoideos hemostáticos puede aumentar el riesgo de trombosis y de eventos vasculares. Se demostró, también, en ratones no anestesiados, que la COX-2 media efectos cardioprotectores durante la fase tardía del preconditionamiento miocárdico¹⁰. Con todo, la administración de inhibidores de la COX-2 a los animales, 24h tras el preconditionamiento isquémico, elimina este

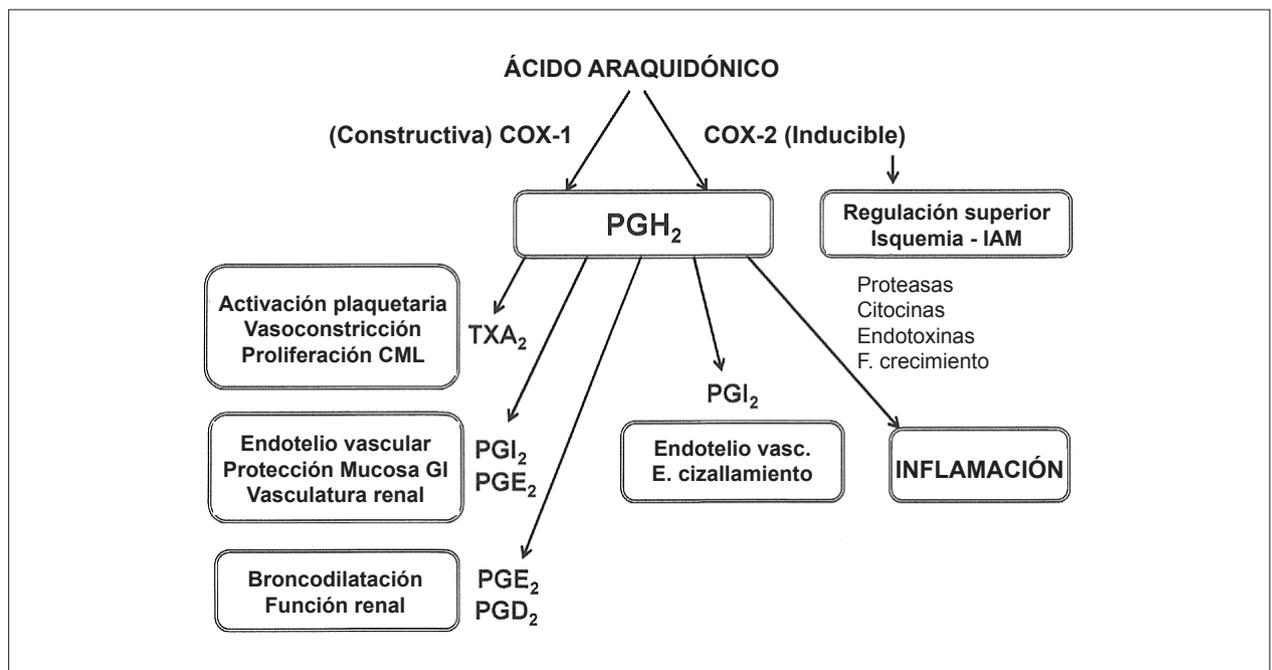


Fig. 1 - Representación esquemática de los efectos relacionados a la activación de la COX-1 y COX-2. COX - ciclo-oxigenase; PG - prostaglandina; TX - tromboxano; IAM - infarto agudo de miocardio.

efecto cardioprotector sobre el miocardio “aturdido” y el infarto del miocardio. Estudios subsiguientes indicaron que la regulación superior de la COX-2 desempeña rol-clave en la cardioprotección mediada por las PGE₂ y PGI₂¹⁰⁻¹².

Farmacología

Las diferencias en los efectos biológicos de los inhibidores de la COX resultan del grado de selectividad para las dos isoenzimas, de las variaciones tisulares específicas en su distribución y de las enzimas que convierten la PGH₂ en prostanooides específicos.

Los AINEs no selectivos de la COX inhiben la producción de prostaglandinas en la mucosa gastrointestinal, pudiendo causar gastroduodenitis, úlcera gástrica y sangrado digestivo. Estos AINEs, como la aspirina, reducen la producción plaquetaria de TXA₂, debido al bloqueo de la COX-1, y previenen la trombosis arterial (Figura 2). Recientemente, ha sido postulado que los inhibidores selectivos de la COX-2 aumentan el riesgo cardiovascular. Estos agentes no bloquean la formación de TXA₂, ni ejercen acción antiplaquetaria, debido a la inhibición mínima de la COX-1, pero reducen la producción de prostaciclina¹². El aumento del riesgo cardiovascular podría resultar de la no oposición a las acciones de la TXA₂ y de la propensión a trombosis. Además de ello, variados modelos experimentales vienen evidenciando el efecto cardioprotector de la COX-2, que pudiera ser bloqueado por los inhibidores de esta isoforma. La COX-2 se expresa en niveles bajos por las células endoteliales en condiciones estáticas, pero se la induce por medio del estrés de cizallamiento⁸. Estos hallazgos sugieren que la reducción de la producción de prostaciclina, secundaria al descenso de la COX-2, puede aumentar el riesgo de aterogénesis focal en locales de bifurcación vascular.

A partir de la década de 1960, muchos AINEs no selectivos se introdujeron en la práctica clínica. Estos AINEs, tradicionales

o convencionales, presentan efectos inhibitorios variados con relación a la COX-1 y COX-2, así como a los efectos colaterales en el tubo digestivo. La aspirina es aproximadamente 166 veces más potente como inhibidor de la COX-1 en relación a la COX-2¹³. La aspirina acetila e inhibe irreversiblemente la isoenzima COX-1, lo que conlleva la inhibición plaquetaria completa, por el tiempo de vida de las plaquetas¹⁴. Otros AINEs no selectivos, como naproxeno, ibuprofeno y piroxicam, ocasionan inhibición variable de la COX-1 y COX-2 y provocan inhibición plaquetaria reversible.

Efectos cardiovasculares

Debido a la relativa escasez de la expresión de la COX-2 en el trato gastrointestinal y su gran expresión en los tejidos inflamatorios y/o doloridos, se desarrollaron e se introdujeron en la terapéutica, a partir de 1999, los inhibidores selectivos de la COX-2, designados COXIBs, con el objetivo de minimizar la toxicidad gastrointestinal de los AINEs no selectivos¹⁵. Los COXIBs son tan o más eficaces que los AINEs no selectivos para el tratamiento de la inflamación y síntomas asociados. Sin embargo, como las plaquetas expresan primariamente la COX-1, estos fármacos no tienen propiedades antitrombóticas. Con base en experimentos animales, observación de registros y ensayos clínicos, se propuso que las más importantes consecuencias de la inhibición selectiva de la COX-2 con relación al corazón son la propensión a la trombosis, por la desviación del balance protrombótico/antitrombótico en la superficie endotelial, además de la pérdida del efecto protector de la regulación superior de la COX-2 en la isquemia miocárdica y en el infarto del miocardio¹⁵⁻¹⁷ (Figura 3).

Efectos renales

Prostaglandinas homeostáticas - prostaciclina, PGE₂ y PGD₂

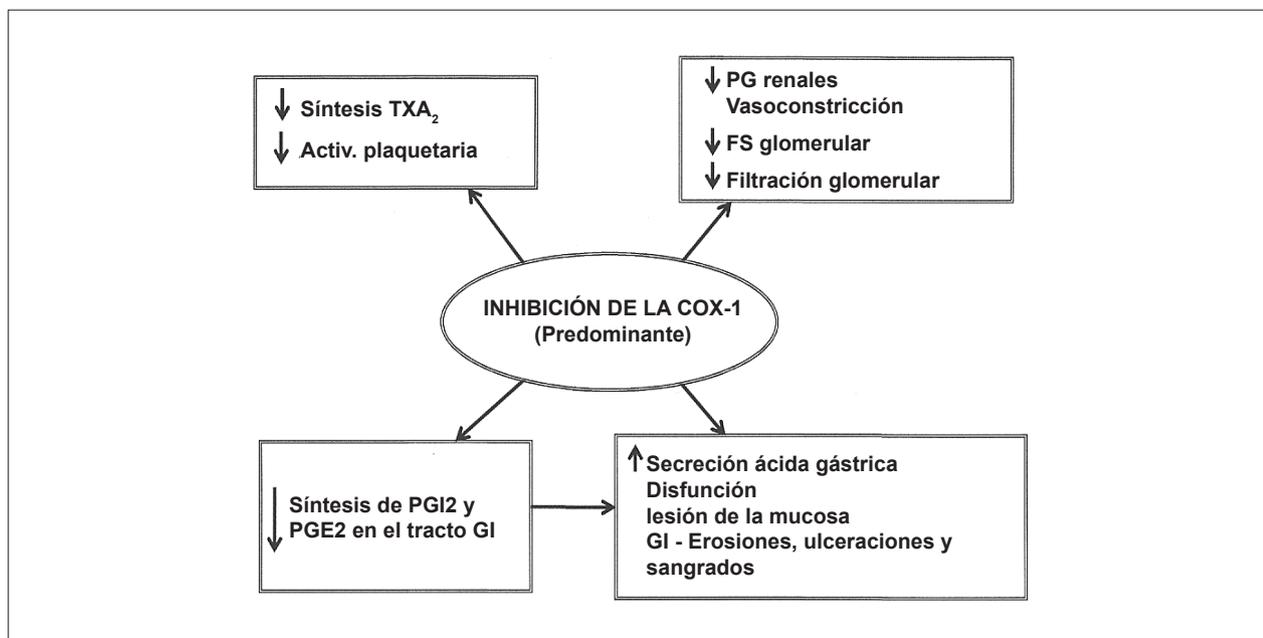


Fig. 2 - Representación de los efectos relacionados a la inhibición de COX-1. COX - ciclo-oxigenase; PG - prostaglandina; TX - tromboxano; GI - gastrointestinal.

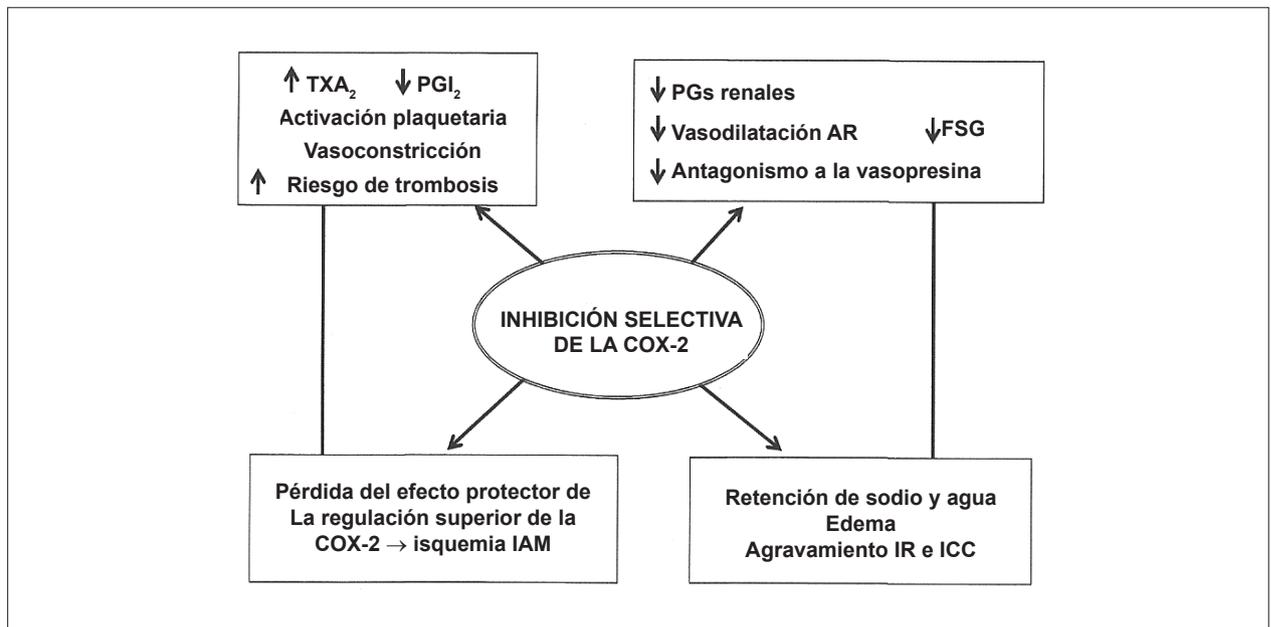


Fig. 3 - Representación de los efectos relacionados a la inhibición de la COX-2. COX - ciclo-oxigenase; PG - prostaglandina; TX - tromboxano; GI - gastrointestinal; AR - arteriolar renal; FSG - flujo sanguíneo glomerular; IAM - infarto agudo de miocardio; ICC - insuficiencia cardiaca; IR - insuficiencia renal.

-, generadas por acción de la COX-1 en distintas regiones de los riñones, dilatan la vasculatura, disminuyen la resistencia vascular renal y aumentan la perfusión del órgano. Esto lleva a la redistribución del flujo sanguíneo de la corteza renal para los nefronas en la región intramedular^{18,19}. La inhibición de estos mecanismos tiende a disminuir la perfusión renal total y redistribuir el flujo sanguíneo para la corteza, proceso que culmina en vasoconstricción renal aguda, isquemia medular y, en ciertas condiciones, insuficiencia renal aguda.

Además de ello, PGE₂ y PGF₂α median efectos diuréticos y natriuréticos, mientras que PGE₂ y PGI₂ antagonizan la acción de la vasopresina. Ambas, generadas en los glomérulos, contribuyen a mantener la tasa de filtración glomerular. Estas prostaglandinas constituyen un mecanismo autoregulatorio ante la presencia de la disminución de la perfusión renal, como en la insuficiencia cardiaca y en condiciones de hipovolemia.

Las respuestas a la disminución del flujo sanguíneo renal y a las alteraciones hemodinámicas renales incluyen la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que resulta en vasoconstricción y retención de sodio y agua, y en la estimulación del sistema nervioso simpático, que aumenta adicionalmente el tono vascular. En estas situaciones, las prostaglandinas promueven dilatación compensatoria de la vasculatura renal para asegurar un flujo sanguíneo normal y prevenir el deterioro funcional agudo del riñón. Además de esto, estas prostaglandinas reducen la liberación de noradrenalina, lo que también favorece la vasodilatación. Es debido, en gran parte, a la atenuación de estos mecanismos contraregulatorios mediados por las prostaglandinas que los AINEs comprometen la función renal, especialmente en pacientes de alto riesgo, que ya presentan reducción de la perfusión renal (Figura 4).

Retención de sodio y agua y edema son efectos colaterales

de los AINEs, sin embargo, son habitualmente leves y subclínicos^{18,20}. La prevalencia de edema sintomático es del 3% al 5%²¹. Otra reacción potencialmente adversa inducida por los AINEs es la hipercalemia. Los AINEs atenúan la liberación de renina mediada por las prostaglandinas, reducen la formación de aldosterona y, en consecuencia, disminuyen la excreción de potasio. Además de ello, ante el flujo glomerular reducido, la oposición a los efectos natriuréticos y diuréticos de las prostaglandinas por los AINEs puede aumentar la reabsorción de sodio y agua en el túbulo renal, con reducción del reemplazo Na⁺-K⁺ en el nefron distal²². Los pacientes más susceptibles a desarrollar hipercalemia son los que utilizan simultáneamente suplemento de potasio, diuréticos ahorradores de potasio y/o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), además de aquellos que tienen disfunción renal basal, insuficiencia cardiaca o diabetes melito²¹.

Las complicaciones renales inducidas por los AINEs son reversibles con la supresión de estos fármacos. Sin embargo, en presencia de condiciones adversas asociadas, pueden, aunque raramente, provocar disfunción renal aguda, síndrome nefrótico, nefritis intersticial o necrosis papilar renal.

El uso prolongado de AINEs puede provocar elevación de 5 a 6 mm Hg de la presión arterial promedio, principalmente en hipertensos, e interferir con los efectos antihipertensivos de diuréticos, betabloqueantes e inhibidores de la ECA. Sin embargo, hay gran variación de los resultados entre los fármacos y entre los estudios clínicos.

Estudios clínicos

Algunos estudios experimentales y clínicos sugirieron una probable relación entre inhibidores de la COX-2 y el aumento del riesgo cardiovascular. Hasta el presente

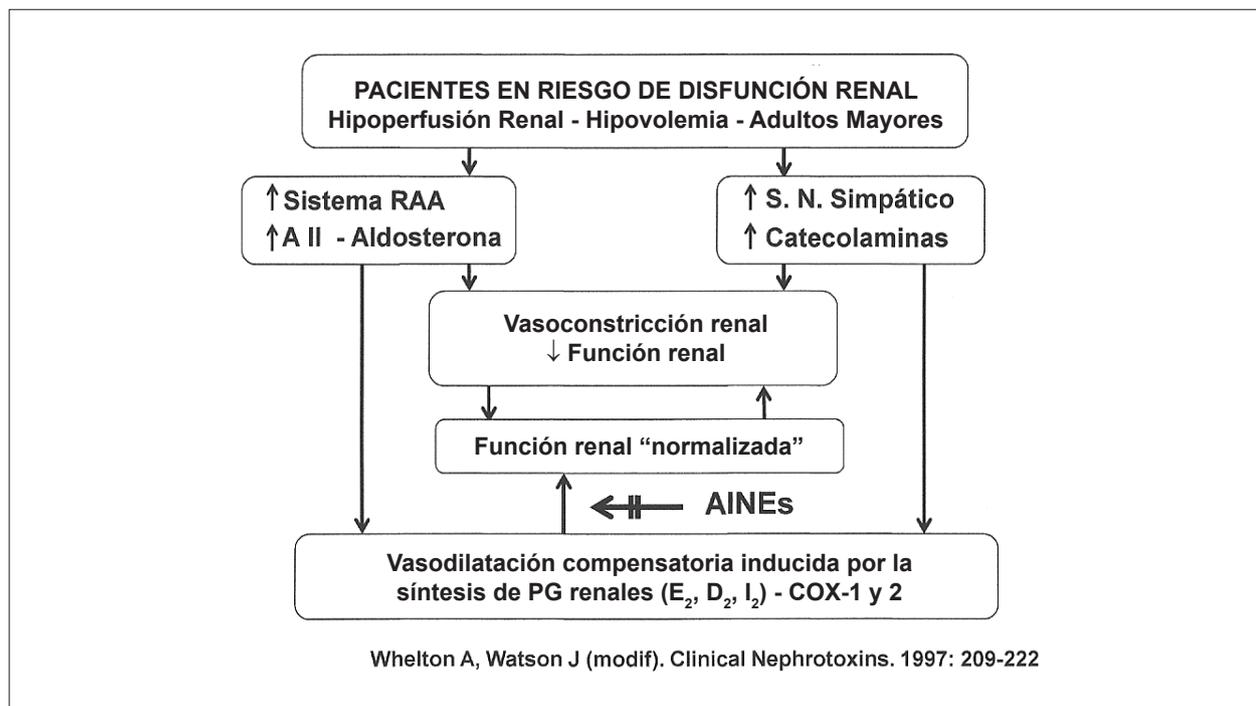


Fig. 4 - Representación esquemática de los efectos de los AINEs en el bloqueo de las acciones compensatorias inducidas por las prostaglandinas ante la presencia de disfunción renal. AII - angiotensina II; PG - prostaglandina; RAA - renina-angiotensina-aldosterona; Flecha = inhibición.

momento, ningún ensayo prospectivo completo ha evaluado este problema. Sin embargo, estudios clínicos planificados para evaluar desenlaces gastrointestinales relataron eventos cardiovasculares. Los resultados de estos estudios clínicos, que utilizaron diferentes inhibidores de la COX-2, fueron inconsistentes y es probable que el estado de riesgo basal del paciente desempeñe un importante rol.

Efectos cardiovasculares

Los primeros estudios evaluaron el rofecoxib, que ya fue retirado del mercado. El *Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research Study (VIGOR)*²³ comparó el rofecoxib, 50mg/día, con el naproxeno, 500mg dos veces al día, en 8.076 pacientes con artritis reumatoide. Se excluyó a pacientes con eventos cardiovasculares recientes o en uso de aspirina. El desenlace primario fue evento gastrointestinal alto. Aunque no fue objetivo del estudio, se observó mayor incidencia de infarto del miocardio con rofecoxib (0,4%/año), comparado con naproxeno (0,1%/año). El sangrado gastrointestinal fue significativamente menor con rofecoxib, comparado con naproxeno (RR (riesgo relativo) 0,4). El naproxeno es un inhibidor fuerte de la COX-1 e inhibe en el 71% al COX-2, mientras que el diclofenaco inhibe esta isoenzima en el 94%²⁴.

El *Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-Term MEDAL Study Program*²⁵ comparó el agente altamente selectivo para inhibición de la COX-2 (etoricoxib) con un AINE tradicional, el diclofenaco, relativamente menos selectivo para inhibición de la COX-2. Este estudio no reveló inferioridad del etoricoxib comparado con diclofenaco, con relación a los eventos cardiovasculares trombóticos.

Aunque en el estudio VIGOR²³ se relató un aumento en la tasa de infarto de miocardio entre los pacientes asignados para rofecoxib, en comparación con naproxeno (4 vs 1; $p < 0,001$), esta diferencia puede haber ocurrido en parte debido al efecto inhibidor de la agregación plaquetaria del naproxeno en el esquema posológico utilizado. Sin embargo, los resultados del APPROVE - *The Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX*²⁴ -, el primer gran estudio que comparó un inhibidor selectivo de la COX-2 con placebo, mostraron aumento de dos veces en los eventos vasculares con el rofecoxib. Tras el estudio APC⁵, que comparó celecoxib con placebo, relató incidencia similar de eventos vasculares con este AINE selectivo²⁶. Sin embargo, en el *Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study (CLASS)*²⁷, que incluyó a 8.059 pacientes con osteoartritis o artritis reumatoide, tratados con celecoxib, 400 mg dos veces del día, o con otro inhibidor no selectivo de la COX (ibuprofeno 800 mg, tres veces al día, o diclofenaco, 75 mg dos veces al día), no hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de eventos cardiovasculares entre los grupos. Las tasas de sangrado fueron mayores con ibuprofeno y diclofenaco (6,0%) en comparación con celecoxib (3,1%). Se debe señalar que diclofenaco e ibuprofeno ejercen actividad antiplaquetaria relativamente débil.

En 2006, Kearney et al²⁸ publicaron los resultados de metaanálisis de 138 estudios randomizados implicando AINEs tradicionales e inhibidores selectivos de la COX-2, comparándolos con placebo y entre ellos. El desenlace primario fue evento vascular severo, definido como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte vascular. Globalmente, en 121 estudios controlados con placebo, se produjeron 216 eventos vasculares en 18.190 pacientes/

año tratados con inhibidor selectivo de la COX-2 (1,2%/año), comparados con 112 estudios en 12.639 pacientes/año en el grupo placebo (0,9%/año), correspondiendo a un aumento relativo del 42% en la incidencia de un primer evento vascular severo (*rate ratio* 1,42, $p = 0,003$), sin heterogeneidad significativa entre los diferentes inhibidores selectivos de la COX-2.

Este resultado fue principalmente atribuible al aumento del riesgo de infarto del miocardio (0,6%/año vs 0,33%/año; *rate ratio* 1,86; $p = 0,0003$), con pequeña diferencia en los otros desenlaces vasculares. Cerca de dos tercios de los eventos vasculares se produjeron entre los nueve estudios de largo plazo (un año o más de tratamiento esquematizado, promedio de 139 semanas). En estos estudios, el uso de inhibidor selectivo de la COX-2 se asoció al aumento del 45% en la incidencia de eventos vasculares (*rate ratio* 1,45; $p = 0,005$), sin heterogeneidad significativa entre el *rate ratio* de eventos. En el total, la incidencia de eventos vasculares severos fue similar entre un inhibidor selectivo de la COX-2 y cualquier AINE tradicional (1,0%/año vs 0,9%/año). Sin embargo, se observó acentuada heterogeneidad entre los estudios que compararon un inhibidor selectivo de la COX-2 con naproxeno: eventos vasculares (*rate ratio* 1,57; $p = 0,0006$); infarto del miocardio ($p = 0,04$); accidente cerebrovascular (ACV) ($p = 0,06$); muerte vascular ($p = 0,02$).

El resumen del *rate ratio* de eventos vasculares, en comparación con placebo, fue 0,92 para naproxeno, 1,51 para ibuprofeno y 1,63 para diclofenaco. En conclusión, los inhibidores selectivos de la COX-2 se asociaron al aumento moderado del riesgo de eventos vasculares; el mismo se produjo con los AINEs no selectivos ibuprofeno y diclofenaco en altas dosis, pero no con naproxeno. Respecto a asociación de un AINE con aspirina, las evidencias indican que el ibuprofeno, pero no el acetaminofeno, diclofenaco o rofecoxib, interfiere con la capacidad de la aspirina de acetilación irreversible de la enzima COX-1 plaquetaria. Esto podría reducir el efecto protector de la aspirina contra los eventos aterotrombóticos.

Recientemente, García Rodríguez et al²⁹ han evaluado la asociación entre la frecuencia, dosis y duración del uso de diferentes AINEs y el riesgo de infarto del miocardio en la población general, en estudio de cohorte retrospectivo. Verificaron también si el grado de inhibición de la COX-2 en la sangre total puede ser un predictor bioquímico "sustituto" para el riesgo de infarto de miocardio asociado a los AINEs. Se identificó 8.852 casos de infarto no fatal en pacientes con 50 a 80 años, entre 2000 y 2005, y se llevó a cabo el análisis de casos-control. Se correlacionó el riesgo de infarto con el grado de inhibición de la COX-1 plaquetaria y de la COX-2 monocítica *in vitro* por la concentración terapéutica promedio de cada AINE.

El riesgo de infarto del miocardio aumentó con el uso habitual de AINEs (RR 1,35; intervalo de confianza - IC 1,23 a 1,48) y este riesgo se correlacionó con la posología y la duración del tratamiento. El grupo de AINEs con grado de inhibición de la COX-2 menor que el 90% - ibuprofeno, meloxicam, celicoxib y etoricoxib -, presentó RR de 1,18 (IC 1,02 a 1,28) mientras que el grupo de AINEs con inhibición mayor de la COX-2 - rofecoxib, indometacina, diclofenaco

y piroxicam -, presentó RR 1,60 (IC 1,41 a 1,81; $p < 0,01$ para interacción). El grado de inhibición de la actividad de la COX-1 y COX-2 en la sangre total, *in vitro*, inducido por los AINEs individualmente, reveló que, con excepción del naproxeno e ibuprofeno, todos los otros inhibieron la COX-2 más intensamente que la COX-1, en concentraciones terapéuticas. Concluyeron los autores que la magnitud de la inhibición de la prostaciclina dependiente de la COX-2 puede representar el factor principal para el riesgo aumentado de infarto del miocardio entre los AINEs, con supresión no funcional de la COX-1. Esta propiedad es compartida por la mayoría de los AINEs tradicionales y COXIBs, y la determinación de la concentración de la COX-2 en la sangre total puede representar un desenlace sustituto para predecir el riesgo cardiovascular de estos fármacos. La separación de los AINEs en inhibidores selectivos o no de la COX-2 representa sólo parcialmente la predicción del riesgo cardiovascular de los AINEs. Esos resultados son consistentes con los de estudios casos-control y ensayos clínicos randomizados^{28,30}, no obstante, sólo parcialmente con la visión actual de que la selectividad para la COX-2 es un atributo necesario para el riesgo cardiovascular. En verdad, se evidenció que la acción prolongada y dosis altas del compuesto activo se asocian con el riesgo aumentado para cualquier AINE. Estos hallazgos sugieren que el grado de inhibición de la COX por niveles terapéuticos de AINEs se debe considerar como el mayor determinante del riesgo cardiovascular^{5,31,32}.

Teniendo en cuenta que la vasculatura y la COX-2 son las fuentes y los catalizadores más importantes de la PGI₂⁵, los autores infirieron que solamente la reducción profunda de la actividad de la COX-2 ($\geq 95\%$) resulta en una reducción sustancial de la síntesis de la PGI₂ *in vivo*, y, eventualmente, al aumento del riesgo de infarto del miocardio²⁹. Por tanto, el aumento del riesgo cardiovascular parece estar nítidamente relacionado a la efectiva inhibición de la COX-2, a menos que atenuada por la inhibición efectiva concomitante de la COX-1 plaquetaria.

Hipertensión arterial

Dos grandes metaanálisis^{33,34}, englobando más de 90 ensayos clínicos, demostraron que los AINEs pueden elevar la presión arterial. En ambos, la elevación se produjo en mayor magnitud en los pacientes hipertensos. En el análisis de Pope et al³³, indometacina y naproxeno elevaron la presión arterial promedio en 3,59 mmHg y 3,74 mmHg, respectivamente. El piroxicam ejerció un aumento insignificante (0,49 mmHg) de la presión arterial promedio. El aumento de la presión arterial provocado por los AINEs se asoció al descenso significativo de las concentraciones de prostaglandinas y renina.

En el metaanálisis de Jonhson et al³⁴, los datos mostraron que los AINEs aumentaron la presión arterial supina promedio en cerca de 5,0 mmHg. El piroxicam indujo el aumento más elevado (6,2 mmHg). Aspirina, sulindac y flubuprofeno presentaron la menor elevación de la presión arterial; indometacina e ibuprofeno ejercieron efectos intermedios.

El conjunto de datos también mostró que los AINEs interfieren con los efectos antihipertensivos de las diversas clases de estos agentes, especialmente de aquellas cuyo

mecanismo de acción involucra también la síntesis de las prostaglandinas vasodilatadoras, como diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y betabloqueantes. Bloqueantes de los canales de calcio y antagonistas de los receptores de angiotensina II sufrieron menor interferencia de los AINEs en sus efectos^{18,35}.

Eventos cerebrovasculares

En los ensayos clínicos, el uso de los AINEs inhibidores selectivos de la COX-2 se asoció al riesgo aumentado de eventos cardiovasculares y muerte³⁶. La mayoría de los análisis *post hoc* de los ensayos mostró como desenlace clínico los eventos cardiovasculares y cerebrovasculares combinados, sin otra especificación del riesgo cardiovascular³⁶. El metaanálisis de Kearney et al²⁸ no evidenció diferencia en la incidencia de eventos cerebrovasculares con los AINEs.

Recientemente, Haag et al³⁷ han evaluado a 7.636 individuos con edad promedio de 70,2 años, de los que un 61,3% era conformado de mujeres, sin manifestación de isquemia cerebral previa (1991-1993), para incidencia de accidente cerebrovascular (ACV) hasta septiembre de 2004. En 70.063 personas/año de seguimiento (promedio = 9,2 años), 807 individuos desarrollaron ACV (460 isquémicos, 74 hemorrágicos y 273 no especificados). Los usuarios habituales de AINEs no selectivos (HR 1,72; IC 95%; 1,22 a 2,44) y de inhibidores selectivos de la COX-2 (HR 2,75; IC 1,28 a 5,95) tuvieron mayor riesgo de ACV, sin embargo, no aquello que tomaron inhibidores selectivos de la COX-1 (HR 1,1; IC 0,41 a 2,97). El *hazard ratio* para ACV isquémico fue de 1,68 (1,05 a 2,69) para agentes no selectivos, y de 4,54 (2,06 a 9,98) para los selectivos de la COX-2. Considerados separadamente, el uso corriente de naproxeno (no selectivo) se asoció a HR 2,63 (IC 1,47 a 4,72) y de rofecoxib (selectivo para COX-2) a mayor riesgo de ACV (HR 3,38; IC 1,48 a 7,74). Los *hazard ratios* para diclofenaco (1,60; 1,0 a 2,57), ibuprofeno (1,47; 0,73 a 3,00) y celecoxib (3,79; 0,52 a 2,76) fueron mayores que 1,00, pero no alcanzaron significancia estadística.

Concluyeron los autores que, en la población general, el riesgo de ACV fue mayor con el uso corriente de AINEs selectivos, pero no limitado a estos, ya que se produce también con los AINEs no selectivos.

Insuficiencia cardiaca

La adición de un AINE al esquema terapéutico de paciente en uso de diurético para control de enfermedad cardiovascular, asociada la retención de sodio y agua, aumenta la probabilidad de desarrollo de insuficiencia cardiaca. En un estudio implicando a cerca de 10.000 individuos, con 55 años o más, el uso concomitante de diuréticos y AINEs se asoció al aumento de dos veces en la tasa de hospitalización por insuficiencia cardiaca³⁸. Pacientes con historia previa de insuficiencia cardiaca congestiva presentaron mayor riesgo³⁸.

Efectos gastrointestinales

Los efectos colaterales más importantes de los AINEs se produjeron en el aparato gastrointestinal. Aproximadamente

el 20% de los pacientes no toleran el tratamiento con AINEs debido a tales efectos, incluso dolor abdominal, acidez y diarrea¹⁶. El tratamiento a largo plazo puede provocar erosiones y úlceras gástricas y duodenales. Aunque muchos de estos pacientes no tienen síntomas, presentan riesgo alto de desarrollar complicaciones severas, como sangrado y perforación del estómago. El riesgo anual de estas complicaciones severas es del 1% al 4% en el tratamiento crónico con AINEs. Son más susceptibles de presentarlos los pacientes adultos mayores, del sexo femenino, con artritis reumatoides, historia previa de sangrado gastroduodenal, en uso de agentes antitrombóticos o corticosteroides, altas dosis de AINEs y presencia de enfermedad sistémica severa.

Estos efectos colaterales resultan del bloqueo de la COX-1 en la mucosa gastrointestinal y en la consecuente inhibición de la producción de prostaciclina, PGE₂ y PGD₂ en el estómago³⁹. Estas prostaglandinas sirven como agentes citoprotectores de la mucosa gastrointestinal; inhiben la secreción ácida por el estómago, aumentan el flujo sanguíneo local y la secreción de moco citoprotector. En pacientes con gastroduodenitis, úlcera y, sobre todo, sangrado digestivo, se debe usar inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol, lanzoprazol etc) diariamente y administrar los AINEs tras las comidas⁴⁰.

Conclusiones

Las evidencias sobre el aumento del riesgo cardiovascular con el uso de AINEs, particularmente de los inhibidores selectivos de la COX-2, son todavía incompletas. Principalmente por la ausencia de ensayos randomizados y controlados con poder para evaluar desenlaces cardiovasculares relevantes. Como las diferencias entre los diversos AINEs son probablemente pequeñas, grandes ensayos clínicos comparativos son necesarios para identificar cual esquema antiinflamatorio minimiza la carga total de los desenlaces cardiovasculares y gastrointestinales adversos. Sin embargo, los resultados de estudios clínicos y de metaanálisis indican que los inhibidores selectivos de la COX-2 ejercen importantes efectos cardiovasculares adversos, que incluyen aumento del riesgo de infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal e hipertensión arterial. El riesgo de estos efectos adversos es mayor en pacientes con historia previa de enfermedad cardiovascular o con alto riesgo para desarrollarla. En estos pacientes, el uso de inhibidores de la COX-2 se debe limitar a aquellos para los que no hay alternativa apropiada y, aun así, solamente en dosis bajas y por el menor tiempo necesario. Además de ello, más datos son necesarios sobre la seguridad cardiovascular de los AINEs tradicionales⁹. Aunque los efectos adversos más frecuentes se relacionen a la inhibición selectiva de la COX-2, la ausencia de selectividad para esta isoenzima no elimina completamente el riesgo de eventos cardiovasculares, de modo que todos los fármacos del largo espectro de los AINEs solamente deben ser prescritos tras consideración del balance riesgo/beneficio.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. Howard, Patricia A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 519-25.
2. Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*. 1998; 104: 413-21.
3. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*. 1998; 104 (Suppl 3A): 2S-8S.
4. Antman EM, DeMets D, Loscalzo J. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk. *Circulation*. 2005; 112: 759-70.
5. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest*. 2006; 116: 4-15.
6. Topper JN, Cai J, Falb D, Gimbrone MA Jr. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93: 10417-22.
7. FitzGerald GA, Smith B, Pedersen AK, Brash AR. Increased prostacyclin biosynthesis in patients with severe atherosclerosis and platelet activation. *N Engl J Med*. 1984; 310: 1065-1068.
8. FitzGerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1709-11.
9. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007; 115 (12): 1634-42.
10. Shinmura K, Tang XL, Wang Y, Xuan YT, Liu SQ, Takano H, et al. Cyclooxygenase-2 mediates the cardioprotective effects of the late phase of ischemic preconditioning conscious rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97: 10197-202.
11. Bolli R, Shinmura K, Tang XL, Kodani E, Xuan YT, Guo Y, et al. Discovery of a new function of cyclooxygenase (COX-2): COX-2 is a cardioprotective protein that alleviates ischemia/reperfusion injury and mediates the late phase of preconditioning. *Cardiovasc Res*. 2002; 55: 506-19.
12. Fitzgerald GA, Austin YCS. COX-2 inhibitors and cardiovascular system Clin Exp Rheumatol. 2001; 19 (Suppl 25): S31-6.
13. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 230-5.
14. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med*. 2001; 345: 433-42.
15. Abraham NS, El-Serege HB, Hartman C, Richardson P, Deswal A. Cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction and cerebrovascular accident. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25: 913-24.
16. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID Use: a report of the American College of Cardiology Foundation task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2008; 118: 1894-909.
17. Mkhjerjee D. Does a coxib-associated risk limit the clinical use of the compounds as analgesic anti-inflammatory drugs? Arguments in favor. *Thromb Haemost*. 2006; 96: 407-12.
18. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med*. 1999; 106 (5B): 13S-24S.
19. Oates JA, FitzGerald GA, Branch RA, Jackson EK, Knapp HR, Roberts LJ 2nd. Clinical implications of prostaglandin and thromboxane A2 formation. *N Engl J Med*. 1998; 319 (12): 761-7.
20. Clive DM, Stroff JS. Renal syndromes associated with nonsteroid anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1984; 310: 563-72.
21. Whelton A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. In: Greenberg A. (ed.). *Primer on kidney diseases*. San Diego, CA: Academic Press; 1994. p. 163-7.
22. Blum M, Aviram A. Ibuprofen-induced hyponatremia. *Rheumatol Rehab*. 1980; 19 (4): 258-9.
23. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, 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.
24. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1092-102.
25. Cannon CP, Curtis SP, Bolognese JA, Laine L. MEDAL Steering Committee. Clinical trial design and patients demographics of the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-Term (MEDAL) study program: cardiovascular outcomes with etoricoxib versus diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Am Heart J*. 2006; 152: 237-45.
26. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeiffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1071-80.
27. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. For the Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000; 284: 1247-55.
28. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Hall H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006; 332: 1302-8.
29. Garcia Rodriguez LA, Tacconelli S, Pratignani P. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1628-36.
30. McGettingan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*. 2006; 296 (13): 1633-44.
31. Minuz P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk: is prostacyclin inhibition the key event? *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1637-9.
32. Warner TD, Mitchell JA. COX-2 selectivity alone does not define the cardiovascular risks associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*. 2008; 371: 270-3.
33. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med*. 1993; 153: 477-84.
34. Jonhson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs on affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1994; 121 (4): 289-300.
35. Ruoff GE. The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on hypertension: alternative analgesics for patients at risk. *Clin Ther*. 1998; 20: 376-87.
36. Andersonh F, Schade R, Suissa S, Garbe E. Cyclooxygenase-2 selective

Artículo de Revisión

- nosteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of ischemia. *Stroke*. 2006; 37 (7): 1725-30.
37. Haag Mendel DM, Michiel JB, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler Monique MB, Stricker Bruno HC. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. *Arch Intern Med*. 2008; 168 (11): 1219-24.
38. Heerdink ER, Leufkens HC, Herings RMC, Ottervanger JP, Stricker BH, Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 1108-12.
39. Lanas A, Scheiman J. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23: 163-73.
40. Ofman JJ, MacLean CH, Straus WL, Morton SC, Berger ML, Roth EA, et al. A meta-analysis of severe upper gastrointestinal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Rheumatol*. 2002; 29: 804-12.