

Efectos Adversos Cardiovasculares de los Antiinflamatorios

María Ángela Carreño N.

Depto. de Reumatología, Hospital San Juan de Dios
Servicio de Reumatología, Hospital Clínico de la Fuerza Aérea de Chile
Clínica Las Condes

Resumen

Los antiinflamatorios no esteroideos son fármacos utilizados de manera muy frecuente en la práctica clínica. Son muchos los beneficios que producen en el paciente, pero sus efectos adversos pueden ocasionar en algunos casos consecuencias catastróficas. Los eventos adversos cardiovasculares han tenido gran relevancia en el último tiempo, debido al impacto mediático que ha causado la salida de algunos antiinflamatorios del mercado mundial por la notificación proveniente de estudios científicos donde se ha evidenciado el aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes. En este artículo se revisan las últimas publicaciones referentes a las evidencias científicas y los posibles mecanismos que explicarían este fenómeno.

Palabras clave: Antiinflamatorios, riesgo cardiovascular, selectivos COX 2.

Summary

Non steroidal anti-inflammatories are frequently used in clinical practice. They can be very beneficial to patients, but unfavorable effects may sometimes have serious consequences. Adverse cardiovascular events have had great relevance in recent years due to media impact caused by the removal of certain anti-inflammatories from the world market after patients evidenced increased cardiovascular risk. We review the latest literature on scientific evidence and possible mechanisms that explain this phenomena.

Key Words: Anti-inflammatories, cardiovascular risk, COX-2 selective.

INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) han sido utilizados en diversas patologías. Se ha demostrado su eficacia en enfermedades reumatológicas y en la prevención y tratamiento de algunas neoplasias, tales como cáncer de mama, colorrectal, pulmón, vejiga, próstata y oral.⁽¹⁾

En el último tiempo se han realizado numerosos estudios para evaluar la eficacia y seguridad de estos medicamentos, pero algunos han sido detenidos en forma prematura dada la evidencia de aumento del riesgo cardiovascular, lo que ha motivado la salida del mercado de algunos de ellos, con especial referencia a los llamados inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX 2).

Persiste, sin embargo, la duda de si este riesgo cardiovascular es específico de los antiinflamatorios inhibidores específicos de la COX-2, si es aplicable a todos los inhibidores de la COX-2 o si es una característica común a todos los AINE.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIINFLAMATORIOS

Los AINE ejercen su acción al inhibir la acción de la enzima ciclooxigenasa (COX), responsable del metabolismo del ácido araquidónico para la producción de prostaglandinas y tromboxano A₂.⁽²⁾ Son varias las prostaglandinas metabolizadas por la ciclooxigenasa. Entre ellas, la prostaglandina E₂, que pareciera ser el mediador más importante en la inflamación,⁽²⁾ y la prostaglandina I₂ o prostaciclina, el que es un potente vasodilatador, además de ejercer una acción inhibitoria de la agregación plaquetaria y de la proliferación vascular. Por otro lado, el tromboxano A₂ estimula la agregación plaquetaria, favorece la vasoconstricción y la proliferación del músculo liso.⁽³⁾

La enzima ciclooxigenasa tiene varias isoformas, entre ellas, la ciclooxigenasa 1 (COX-1) y la ciclooxigenasa 2 (COX-2). La isoforma COX-1 está presente en todos los tejidos y es responsable de la integridad de la mucosa gástrica y duodenal, mientras que la COX-2 se encuentra en las células endoteliales y es inducida en estados de inflamación. Esta última tiene dentro de sus funciones el modular el flujo sanguíneo y el balance hidroelectrolítico renal.⁽²⁾

¿CUÁL ES LA EVIDENCIA CIENTÍFICA?

Han sido muchas las publicaciones y los trabajos científicos que se han realizado orientados a definir el real

Correspondencia: Dra. María Ángela Carreño N.
Fono: 5742350 - E-mail: mcarreno@clc.cl

impacto en el riesgo cardiovascular ocasionado por el uso de los antiinflamatorios, sin poder dar aún una clara idea del potencial riesgo de cada uno.

Se sabe que el uso de los antiinflamatorios aumenta el riesgo de presentar eventos cardiovasculares, siendo éste menor en los tradicionales que en los con mayor especificidad con la COX-2.⁽⁴⁾ En un metaanálisis publicado el año 2006 se revisaron 138 estudios randomizados con el fin de evaluar el aumento de riesgo de aterotrombosis con antiinflamatorios tradicionales y selectivos COX 2. Para analizar el riesgo de los AINE selectivos COX 2 se seleccionó un total de 121 estudios, de los cuales sólo nueve fueron de un año o más de duración; los 112 restantes fueron estudios cortos de un máximo de 11 meses de seguimiento. El análisis global de los AINE selectivos COX 2 comparados con placebo evidenció un aumento del riesgo relativo para eventos vasculares (RR 1.42 95% CI 1.13-1.78) e infarto al miocardio (RR 1.86, CI 95% 1.33-2.59), no así para accidente cerebrovascular (RR 1.02 CI 95% 0.71-1.47) ni para muerte de causa vascular (RR 1.49 CI 95% 0.97-2.29). Pero dos tercios de los eventos ocurrieron en los nueve estudios de mayor duración. Al comparar los AINE tradicionales con los selectivos COX 2 se evidenció que estos últimos presentaban un mayor riesgo relativo para infarto al miocardio (RR 1.53 CI 95% 1.19-1.97). Pero al excluir el naproxeno del grupo de los AINE tradicionales no había mayor diferencia de riesgo relativo para eventos cardiovasculares comparado con los selectivos COX 2. Finalmente, se realizó un análisis de naproxeno, ibuprofeno y diclofenaco versus placebo, evidenciándose un mayor riesgo de eventos cardiovasculares con ibuprofeno y diclofenaco en altas dosis (ibuprofeno 800 mg tres veces al día y diclofenaco 75 mg al día).⁽⁵⁾

Una manera de analizar las revisiones de la gran cantidad de estudios realizados, es observar las evidencias por cada medicamento.

El rofecoxib es uno de los antiinflamatorios con mayor especificidad a la COX 2. Fue retirado del mercado en febrero de 2005 luego del informe del estudio APPROVE, un estudio randomizado placebo-control dirigido a la prevención del adenoma colorrectal en pacientes con historia de adenomas colorrectales. Durante este estudio se reportó un aumento del riesgo relativo de eventos tromboticos luego de 18 meses de tratamiento con rofecoxib versus placebo (RR 1.92 CI 95% 1.19-3.11).⁽⁶⁾ Ya en el año 2000, en el estudio VIGOR, un estudio randomizado controlado dirigido a comparar la toxicidad gastrointestinal de rofecoxib y naproxeno en pacientes con artritis reumatoide, se reportó una mayor incidencia de infarto miocárdico en el grupo con rofecoxib, aunque el diseño inicial del estudio no contempló este evento adverso.⁽⁷⁾ En una revisión sistemática de estudios observacionales de antiinflamatorios

selectivos y no selectivos publicada en 2006 se evidenció un aumento del riesgo relativo de eventos cardiovasculares con rofecoxib en dosis mayores a 25 mg/día al compararlo con placebo (RR 2.19 CI 95% 1.64-2.91), con ibuprofeno (RR 1.37 CI 95% 1.04-1.79), con naproxeno (RR 1.32 CI 95% 1.18-1.48) y con celecoxib (RR 1.61 CI 95% 1.07-2.43 y RR 1.32 CI 95% 1.23-1.42).⁽⁸⁾

El celecoxib es uno de los AINE selectivos COX 2 que están presentes en el mercado. El estudio ADAPT, un estudio randomizado controlado publicado el año 1999 dirigido a evaluar la prevención antiinflamatoria de la enfermedad de Alzheimer, encontró un aumento no significativo de falla cardíaca con el uso de 400 mg al día de celecoxib durante 52 semanas comparado con placebo.⁽⁹⁾ El año 2000 se publicaron los resultados del estudio CLASS, orientado a comparar la toxicidad gastrointestinal del celecoxib en altas dosis comparado con ibuprofeno o diclofenaco durante un período de seis meses, no observándose diferencia en la incidencia de eventos cardiovasculares entre estos medicamentos, independiente del uso de aspirina.⁽¹⁰⁾ Posteriormente, el año 2005 se publicaron los resultados del estudio APC, un estudio multicéntrico randomizado, orientado a estudiar el uso de celecoxib para prevención de adenoma colorrectal. Este estudio evidenció un aumento de riesgo de muerte por causa cardiovascular, infarto miocárdico, accidente cerebrovascular o falla cardíaca con el uso de celecoxib 200 mg dos veces al día (RR 2.3 CI 95% 0.9-5.5) y 400 mg dos veces al día (RR 3.4 CI 95% 1.4-7.8) comparado con placebo, siendo este efecto dosis-dependiente.⁽¹¹⁾ Estos hallazgos motivaron la suspensión del estudio PreSAP, dirigido a la prevención de pólipos adenomatosos espontáneos. Los datos no publicados de este estudio evidenciaron que no hubo mayor riesgo de infarto miocárdico, accidente cerebrovascular o muerte por causa cardiovascular con el uso de celecoxib 400 mg al día comparado con placebo.⁽¹²⁾ En la revisión publicada en 2006, tanto los estudios de caso-control como los estudios de cohorte no evidenciaron mayor riesgo para eventos cardiovasculares comparados con placebo, pero los datos fueron insuficientes para estimar los efectos a diferentes dosis. Tampoco se encontraron diferencias al compararlo con naproxeno e ibuprofeno, no así al compararlo con diclofenaco e indometacina, encontrándose un mayor riesgo relativo para eventos cardiovasculares para estos dos últimos AINE tradicionales (diclofenaco: RR 1.8 CI 95% 1.34-2.40; indometacina: RR 1.48 CI 95% 1.13-1.94).⁽⁸⁾ En otros metaanálisis y revisiones, así como en estudios observacionales retrospectivos, no se han encontrado diferencias en el riesgo cardiovascular entre celecoxib y AINE tradicionales, independiente de la dosis de celecoxib utilizada.⁽⁹⁾

El año 2004 fue publicado un estudio randomizado controlado dirigido a evaluar la seguridad gastrointestinal

y cardiovascular del lumiracoxib, otro antiinflamatorio selectivo COX 2, comparado con naproxeno e ibuprofeno. Los *end points* primarios incluyeron infarto miocárdico, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular, para los cuales no se encontró diferencia entre los tres AINE, independiente del uso de aspirina.⁽¹³⁾ Posteriormente, el lumiracoxib fue retirado del mercado por efectos adversos hepáticos catastróficos.

El año 2006 se publicó un estudio randomizado dirigido a estudiar los efectos cardiovasculares trombóticos del antiinflamatorio selectivo COX 2 etoricoxib comparado con diclofenaco en pacientes con osteoartritis y artritis reumatoide, en un seguimiento promedio de 18 meses, no encontrándose diferencia entre estos medicamentos.⁽¹⁴⁾

De las revisiones publicadas se logran extraer datos acerca del riesgo relativo para eventos cardiovasculares de los AINE tradicionales. Es así como en la revisión publicada en 2006 se evidenció un riesgo relativo aumentado para diclofenaco (RR 1.4 CI 95% 1.16-1.7) e indometacina (RR 1.3 CI 95% 1.07-1.6), no así para meloxicam, naproxeno, ibuprofeno y piroxicam.⁽⁸⁾

En la revisión descriptiva publicada en 2007 se analizaron los estudios para evaluar los eventos tromboembólicos cardiovasculares con el uso perioperatorio de AINE a corto plazo. Para el uso postoperatorio de *by pass* aortocoronario existe un mayor riesgo de eventos trombóticos con el uso de AINE tradicionales y con los selectivos COX 2 parecoxib y valdecoxib. Al analizar el uso de estos AINE selectivos en pacientes con bajo riesgo coronario en cirugía no cardíaca, no hubo diferencia de riesgo trombótico comparado con placebo. Al juntar todos los trabajos, cirugía cardíaca y no cardíaca, el uso de parecoxib no evidenció un mayor riesgo de eventos trombóticos al compararlo con placebo, por lo que concluyen que la diferencia estaría dada por el riesgo cardiovascular basal, independiente del uso de aspirina.⁽⁹⁾

Otro estudio dirigido a evaluar los eventos cardiovasculares de los AINE tradicionales y selectivos COX 2 a corto plazo fue publicado el año 2006. Se analizaron AINE tradicionales, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno y otros antiinflamatorios, y AINE selectivos COX 2, celecoxib, rofecoxib y valdecoxib, separando dos grupos: primeros 60 días y más de 60 días de uso. Al analizar los AINE tradicionales no se evidenció un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en ninguno de los dos grupos. La excepción fue para el naproxeno, el cual evidenció un menor riesgo relativo en los primeros 60 días de uso, dando un efecto protector de eventos cardiovasculares. Al separar a los pacientes de acuerdo al riesgo cardiovascular basal, el naproxeno presentó un menor riesgo relativo para eventos cardiovasculares en ambos grupos, mientras que el diclofenaco, ibuprofeno y otros AINE tradicionales no muestra-

ron mayor riesgo ni diferencias entre ellos. Al analizar los resultados para los AINE selectivos COX 2, se evidenció un mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares para el rofecoxib dentro de los primeros 60 días y en más de 60 días de uso. El empleo de celecoxib y de valdecoxib no demostró mayor riesgo a corto ni a largo plazo. Al separar a los pacientes de acuerdo al riesgo cardiovascular basal, rofecoxib mostró mayor riesgo de eventos cardiovasculares en ambos grupos, no así el celecoxib ni el valdecoxib, que no evidenciaron mayor riesgo.⁽¹⁵⁾

¿CUÁLES SON LOS MECANISMOS QUE PUEDEN OCASIONAR EL MAYOR RIESGO TROMBÓTICO DE LOS ANTIINFLAMATORIOS?

Como se señaló anteriormente, el mecanismo de acción de los antiinflamatorios es a través de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa, con lo cual disminuye la formación de prostaglandinas y tromboxano A2. Las plaquetas sólo contienen la isoforma COX 1, que convierte el ácido araquidónico en tromboxano A2.

Los antiinflamatorios tradicionales inhiben tanto la isoforma COX 1 como la COX 2, provocando una disminución de las prostaglandinas y del tromboxano A2, mientras que los antiinflamatorios selectivos, al inhibir predominantemente la isoforma COX 2, producen un desbalance entre la prostaciclina y el tromboxano A2 a favor de este último, promoviendo la agregación plaquetaria y la vasoconstricción, ya que deja intacta la producción de tromboxano A2 de las plaquetas.⁽¹⁶⁾

La inhibición provocada por los AINE tradicionales de la COX 1 de las plaquetas no disminuye el riesgo trombótico, como lo hace el ácido acetil salicílico. La unión a la COX 1 de las plaquetas es de tipo irreversible, no así la unión de los AINE tradicionales, la cual es de tipo reversible y, por ende, depende de la vida media del medicamento. La excepción es el naproxeno, ya que al tener una vida media más larga, la administración cada 12 horas provoca una inhibición sostenida de la COX 1 de las plaquetas, disminuyendo la producción de tromboxano A2 de manera sostenida en el tiempo, pero no se sabe si farmacológicamente sea tan efectivo como el ácido acetil salicílico.⁽⁴⁾

Otro mecanismo que regula la vasodilatación es el óxido nítrico. Normalmente el óxido nítrico es producido por el endotelio en respuesta al aumento del flujo sanguíneo, provocando vasodilatación. En aterosclerosis, la inflamación endotelial origina una disminución de la producción de óxido nítrico, con la consecuente disminución de la vasodilatación mediada por el flujo sanguíneo. Los AINE pudieran tener un efecto en la función endotelial a través de la producción de óxido nítrico, independiente de la inhibición de la COX 2, lo que podría explicar la varia-

bilidad del riesgo trombótico entre los distintos AINE tradicionales y selectivos.⁽⁹⁾

Los AINE tradicionales y los selectivos COX 2 producen un aumento de la presión arterial y aumentan la incidencia de falla cardíaca en forma significativa comparada con placebo. Este efecto atenúa el beneficio de la terapia antihipertensiva instaurada previamente o puede desencadenar hipertensión arterial en algunos pacientes.⁽¹⁶⁾ El mecanismo está dado por la modulación de la función tubular y hemodinamia renal por las prostaglandinas y pudiera explicar los distintos efectos cardiovasculares de los AINE.⁽⁹⁾ Estos efectos difieren dentro de los AINE, lo que sugiere una respuesta dosis-dependiente.⁽¹⁷⁾

El riesgo trombótico del rofecoxib pareciera ser mayor que con otros AINE selectivos y los estudios orientan a que este efecto es dependiente de la dosis, siendo mayor el riesgo al usar dosis mayores. Este fármaco tiene una estructura química distinta a los otros AINE selectivos. *In vitro* se ha visto que promueve el daño oxidativo del colesterol LDL; además, interactúa con los fosfolípidos de la membrana celular, provocando una alteración de ésta y exponiendo a los fosfolípidos al daño oxidativo. Este efecto no estaría relacionado con la inhibición de la COX 2, es dependiente de la concentración del fármaco y disminuye con la administración de antioxidantes.⁽⁹⁾

En una revisión publicada en 2007 se evidenció que al agregar a la terapia ácido acetil salicílico (AAS) disminuye el riesgo cardiovascular de rofecoxib, celecoxib, indometacina y meloxicam, pero no con ibuprofeno. Este último bloquea la unión del AAS a la COX 1 de las plaquetas, lo que elimina su efecto protector frente a eventos cardiovasculares. Para asegurar la acción de AAS se recomienda administrarla antes del antiinflamatorio o separado de acuerdo a la vida media de este último.

Los AINE selectivos de la COX 2 han demostrado tener mayor seguridad gastrointestinal que los AINE tradicionales. La inhibición de la bomba de protones disminuye el riesgo de sangrado de los AINE tradicionales, pero no protege contra el sangrado distal al ángulo de Treitz. Los AINE selectivos sí protegen contra este sangrado, pero este efecto se pierde al asociar AAS a la terapia.⁽¹⁷⁾

Finalmente, el riesgo gastrointestinal de los AINE selectivos es menor que los AINE tradicionales, incluso al asociar AAS a la terapia. El AAS protege del riesgo cardiovascular de los AINE selectivos y no selectivos. Los eventos gastrointestinales probablemente tienen menor repercusión clínica que un infarto miocárdico.⁽¹⁷⁾

Como recomendación final, para una persona que requiera uso de AINE y de AAS concomitantemente, es más recomendable dar un AINE selectivo COX 2 a bajas dosis (exceptuando rofecoxib) asociado a un inhibidor de la bomba de protones para disminuir el riesgo gastrointestinal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ardoin S, Sundry J. Update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18:221-226.
2. Crofford L. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. En: Klippel J, Stone J, Crofford L, White P. *Primer on the Rheumatic Diseases*, 13ª Edición, USA, Arthritis Foundation 2008; 634-643.
3. Robertson RP. Eicosanoides y Enfermedad Humana. En: Harrison, Wilson, Braunwald, Isselbacher, Petersdorf, Martin, Fauci, Root. *Principios de Medicina Interna*, 12ª Edición, México, Nueva Editorial Interamericana SA 1991; 470-475.
4. Warner T, Mitchell J. COX-2 selectivity alone does not define the cardiovascular risks associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 2008; 371:270-73.
5. Kearney P, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson J, 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; 332:1302-08.
6. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines C, Riddell R, Morton D, Lanos A, Konstam MA, Baron JA. Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352(11):1092-102.
7. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ. VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343(21):1520-8.
8. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk and Inhibition of Cyclooxygenase. *JAMA* 2006; 296(13):1633-44.
9. Joshi G, Gertler R, Fricker R. Cardiovascular Thromboembolic Adverse Effects Associated with Cyclooxygenase-2 Selective Inhibitors and Nonselective Antiinflammatory Drugs. *Anesth Analg* 2007; 105:1793-804.
10. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowitz JB, Verburg KM, Geis GS. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomised controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284(10):1247-55.
11. Solomon S, McMurray J, Pfeffer M, Wittes J, Fowler R, Finn P, Anderson W, Zuber A, Hawk E, Bertagnoli M, for the Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular Risk Associated with Celecoxib in a Clinical Trial for Colorectal Adenoma Prevention. *NEJM* 2005; 352:1071-80.
12. Ardoin S, Sundry J. Update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18:221-26.
13. Farkouth ME, Kirshner H, Harrington RA, Ruland S, Verheugt FW, Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehrsam E, Gitton X, Krammer G, Mellein B, Gimona A, Matchaba P, Hawkey CJ, Chesebro JH; TARGET Study Group. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 354(9435):675-84.
14. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, Reicin AS, Bombardier C, Wienblatt ME, van der Heijde D, Erdmann E, Laine L. MEDAL Steering Committee. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006; 368(9549):1771-81.
15. Solomon D, Avorn J, Stürmer T, Glynn R, Mogun H, Schneeweiss S. Cardiovascular Outcomes in New Users of Coxibs and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *Arthritis Rheum* 2006; 54(5):1378-89.
16. Antman E, Bennett J, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert K. Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update for Clinicians: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2007; 115(12):1634-42.
17. Strand V. Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? *Lancet* 2007; 370:2138-51.