

# Toxicidad cardiovascular y renal de los antiinflamatorios no esteroideos

José Alfie

El presente artículo complementa la revisión sobre los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) publicada en el año 2005 en esta misma revista.<sup>1</sup>

## ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

Existen dos fuentes enzimáticas distintas para la síntesis de prostaglandinas:

1) la ciclooxigenasa 2 (COX 2), que es inducida en los leucocitos por citoquinas y genera las prostaglandinas responsables del dolor y la inflamación, pero que en el riñón genera prostaglandinas que participan en la regulación del filtrado glomerular y la excreción de sal, y 2) la ciclooxigenasa 1 (COX 1), que se expresa constitutivamente en la mucosa digestiva y en las plaquetas.

Las complicaciones más reconocidas por médicos y pacientes son la gastritis, la hemorragia y la perforación digestiva. Aunque el riesgo digestivo ha sido atenuado con los inhibidores selectivos de la COX 2 ("coxibs"), al poco tiempo de su introducción en la clínica se evidenció una mayor incidencia de eventos trombóticos (infarto de miocardio y cerebral).<sup>1</sup>

## TROMBOSIS ARTERIAL

La prostaciclina, generada por la COX 1 y la COX 2 en el endotelio vascular, neutraliza el efecto proagregante del tromboxano A2 generado por la COX 1 plaquetaria.

La aspirina acetila de manera no selectiva e irreversible ambas COX, pero las plaquetas, por ser anucleadas, no pueden reponer nuevas unidades enzimáticas y resultan inhibidas de por vida para generar tromboxano A2. A diferencia de la aspirina, la inhibición de la COX 1 dependiente de los AINES tradicionales es reversible, breve y, por lo tanto, insuficiente como antiagregante. Desde el punto de vista del riesgo trombótico, la selectividad de la COX 2 es una desventaja, ya que la inhibición de la síntesis de prostaciclina sin afectar la de tromboxano facilita la agregación plaquetaria. Más aún, a pesar de ser selectivos *in vitro*, los coxibs inhiben la COX 1 endotelial, contribuyendo a exacerbar la tendencia a la trombosis.<sup>2</sup>

En el contexto de una mayor producción plaquetaria de tromboxano, como ocurre en la aterosclerosis,<sup>3,4</sup> la inhibición de la síntesis endotelial de prostaciclina con AINES tradicionales o selectivos facilita la trombosis arterial y el infarto.<sup>5</sup> Finalmente, datos experimentales indican que la prostaciclina derivada de la COX 2 ejerce funciones de protec-

ción vascular que exceden la acción antiagregante, como la inhibición de la hiperplasia intimal y la hipertrofia de la pared vascular.<sup>6</sup>

## DISFUNCIÓN RENAL, INSUFICIENCIA CARDÍACA E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

En el riñón la COX 2 funciona en forma constitutiva, y las prostaglandinas que esta genera desempeñan un papel compensatorio esencial en el mantenimiento del flujo renal en pacientes con función cardíaca o renal reducida. La inhibición de esta enzima facilita la retención de volumen y puede descompensar una insuficiencia cardíaca, o desencadenar insuficiencia renal aguda por constricción de la arteriola aferente en pacientes con bajo volumen minuto.<sup>7,8</sup>

La COX 2 confiere resistencia al efecto presor de la sal, ya que la expresión de esta enzima aumenta en la médula renal en respuesta a la sal, lo que se traduce en una mayor síntesis de prostaglandina E (PGE) que tiene efecto natriurético.<sup>7,8</sup>

En el contexto de déficit de óxido nítrico, un aumento compensador de prostaciclina permite preservar la vasodilatación en respuesta al aumento del flujo arterial. El aumento de la presión arterial asociado al uso de AINES pone en evidencia la importancia de las prostaglandinas natriuréticas y vasodilatadoras en el mantenimiento de la normotensión.<sup>9,10</sup> Mientras que las prostaglandinas generadas por la COX 1 participan del efecto presor de la angiotensina II, las derivadas de la COX 2 (prostaciclina y PGE) lo antagonizan.<sup>11</sup>

La eficacia antihipertensiva de los diuréticos, inhibidores de la angiotensina II y betabloqueantes, es en parte mediada por prostaglandinas y se ve disminuida con el uso de AINES.<sup>12</sup> Además, los AINES pueden exagerar el riesgo de hiperpotasemia cuando se combinan con betabloqueantes e inhibidores de la angiotensina II, especialmente en pacientes diabéticos o renales crónicos. Finalmente, los AINES inhiben la glucuronidación de la aldosterona en los microsomas renales, aumentando los niveles tisulares y plasmáticos de esta hormona.<sup>13</sup>

## ENTONCES, ¿QUÉ HACER?

### El paciente de riesgo coronario

Datos de metaanálisis mostraron que los coxibs aumentan la incidencia de infartos de miocardio respecto del placebo y que este riesgo es similar cuando se usan dosis plenas

de AINES tradicionales (ibuprofeno y diclofenac), con la excepción del naproxeno (cuyo riesgo cardiovascular fue similar al del placebo).<sup>14</sup> En este sentido, en ensayos clínicos el riesgo cardiovascular del naproxeno fue menor que el del rofecoxib (estudio VIGOR<sup>15</sup>) y el lumaricoxib (estudio TARGET<sup>16</sup>), sugiriendo algún grado de protección antiplaquetaria. A diferencia del resto de los AINES, el naproxeno ejerce una inhibición balanceada sobre ambas isoenzimas COX, lo cual explica su efecto neutro desde el punto de vista trombótico. Por lo tanto, en estos pacientes el AINE de elección es el naproxeno.

Otro factor para tener en cuenta, además de la selectividad, es la vida media de estos fármacos. Los AINES de acción corta, usados en forma intermitente, resultan más seguros desde el punto de vista cardiovascular que los de acción prolongada,<sup>17</sup> ya que permiten la recuperación de la síntesis de prostaciclina.

Se debe tener en cuenta que el ibuprofeno impide la acetilación de la COX 1 por aspirina, lo cual deriva en una mayor incidencia de eventos trombóticos, como se observó al combinar la aspirina con ibuprofeno en el estudio TARGET.<sup>16</sup>

### El paciente hipertenso

En el caso del paciente con hipertensión arterial desestabilizada por AINES se debe enfatizar la restricción de la sal y considerar el uso de bloqueantes cálcicos, que no dependen de las prostaglandinas para generar su efecto antihipertensivo.<sup>12</sup> Sin embargo, ambas clases de fármacos favorecen el edema, aunque por mecanismos diferentes.

### El paciente renal

Respecto del riesgo renal, la precaución es similar a cuando se usan inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA): se debe tener cautela en los pacientes con deterioro de la función renal, con hipovolemia efectiva (insuficiencia cardíaca) o deplecionados de volumen (diuréticos, dieta hiposódica). En este contexto de activación del sistema renina-angiotensina, el filtrado glomerular y el flujo medular dependen de las prostaglandinas generadas por la COX 2.

### El paciente con riesgo ulceroso

La edad > 65 años, el antecedente de úlcera, el uso de AINE en dosis alta y el uso concomitante de aspirina, anticoagulantes o corticoides constituyen factores de riesgo gastrointestinal.<sup>17</sup>

Los coxibs producen menor riesgo gastrointestinal que los AINES no selectivos, por lo cual son útiles en los casos de riesgo digestivo aumentado, aunque la coadministración de aspirina con coxibs aumenta el riesgo gastrointestinal, como mostraron los estudios CLASS<sup>19</sup> y TARGET.<sup>16</sup> En pacientes de riesgo digestivo y cardiovascular que requie-

ren tratamiento antiinflamatorio, las “guías para la prevención de complicaciones ulcerosas relacionadas con AINES”<sup>18</sup> recomiendan usar naproxeno con misoprostol o con un inhibidor de la bomba de protones. Estas guías limitan el uso de coxibs a los pacientes de riesgo digestivo moderado que no tienen aumentado el riesgo cardiovascular. Independientemente del riesgo digestivo, se recomienda investigar, y eventualmente erradicar, *H. Pylori*, antes de comenzar un tratamiento crónico con AINES o con dosis bajas de aspirina.<sup>18</sup>

El paracetamol representa una opción analgésica y antipirética segura frente a los AINES desde el punto de vista digestivo. Sin embargo, no sería muy diferente de los AINES desde el punto de vista cardiovascular. Con paracetamol se observó una relación dependiente de la dosis y de la frecuencia del consumo, con la incidencia de hipertensión arterial y eventos cardiovasculares, similar a lo observado con los AINES.<sup>20,21</sup> La relación entre consumo de aspirina como analgésico y desarrollo de hipertensión parece ser neutra en mujeres y positiva en hombres.<sup>21,22</sup> El consumo regular de paracetamol también se asocia a un mayor riesgo de insuficiencia renal terminal.<sup>7</sup> Conviene aclarar que la relación entre paracetamol y riesgo cardiovascular no surge de ensayos clínicos controlados. El mayor diagnóstico de hipertensión en consumidores de paracetamol podría resultar del sesgo de frecuentar más seguido al médico por cefalea. Además el paracetamol suele reemplazar a los AINES en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, el paracetamol inhibe selectivamente la COX 2 endotelial y renal,<sup>23</sup> reduce la síntesis de prostaciclina,<sup>24</sup> depleciona el nivel de glutatión reducido.<sup>25</sup> Todo ello sustenta el aumento del riesgo cardiovascular con el uso de paracetamol observado en los estudios prospectivos.

### CONCLUSIONES

- La supresión de la síntesis de prostaciclina puede aumentar la presión arterial y al mismo tiempo exagerar la respuesta trombótica a la ruptura de una placa aterosclerótica.
- Dado que tanto los AINES selectivos como los no selectivos inhiben la COX 2, el riesgo cardiovascular de los coxibs es similar al de los AINES tradicionales, con excepción del naproxeno.
- Los coxibs representan una buena opción en el paciente con riesgo gastrointestinal. Se ha sugerido que en el paciente coronario, el celecoxib combinado con aspirina podría ser una opción frente a los AINES tradicionales combinados con aspirina e inhibidor de la bomba de protones.<sup>26</sup> Sin embargo, en el paciente de riesgo coronario, el uso concomitante de aspirina eleva el riesgo de sangrados digestivos, cancelando la ventaja de los coxibs.<sup>26</sup> El reemplazo por clopidogrel no representa una alternativa de menor riesgo gastrointestinal

respecto de la aspirina.<sup>26</sup> En estos casos es preferible usar naproxeno asociado a un inhibidor de la bomba de protones.

- En los ancianos suele coexistir alto riesgo gastrointestinal y cardiovascular; por lo tanto, es un difícil desafío lograr un efecto antiinflamatorio suficiente sin exponerlos a un sangrado digestivo o una complicación renal o cardiovascular. En ancianos y diabéticos, y especialmente en hipertensos, se debe controlar la presión arterial durante el consumo de AINES. En los pacientes con función renal disminuida, hipovolemia efectiva (insuficiencia cardíaca) o deplecionados de volumen (diuréticos, dieta hiposódica), se debe contro-

lar la creatinina. El empleo de tramadol permite ahorrar dosis de AINES.<sup>4</sup> Una alternativa en estos casos es usar naproxeno combinado con un inhibidor de la bomba de protones.

- El uso de dosis bajas de AINES, en tomas alejadas evitando cubrir las 24 horas, y la aspirina en dosis bajas son estrategias que atenúan el riesgo cardiovascular de los AINES en pacientes de riesgo.
- Finalmente, el paracetamol es seguro desde el punto de vista gástrico, pero en dosis plenas podría inducir hipertensión y eventos cardiovasculares como el resto de los AINES.

## REFERENCIAS

- Catoggio LJ. Anti-inflamatorios no esteroideos: situación 2005. *Rev Hosp Ital B.Aires.* 2005;25(3-4):99-106.
- 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(1):4-15.
- Mitchell JA, Lucas R, Vojnovic I, et al. Stronger inhibition by nonsteroid anti-inflammatory drugs of cyclooxygenase-1 in endothelial cells than platelets offers an explanation for increased risk of thrombotic events. *FASEB J.* 2006;20(14):2468-75.
- Belton O, Byrne D, Kearney D, et al. Cyclooxygenase-1 and -2-dependent prostacyclin formation in patients with atherosclerosis. *Circulation.* 2000;102(8):840-5.
- Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2007;115(12):1634-42.
- Rudic RD, Brinster D, Cheng Y, et al. COX-2-derived prostacyclin modulates vascular remodeling. *Circ Res.* 2005;96(12):1240-7.
- Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1994;331(25):1675-9.
- Cheng HF, Harris RC. Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension. *Hypertension.* 2004;43(3):525-30.
- Hao CM, Breyer MD. Hypertension and cyclooxygenase-2 inhibitors: target: the renal medulla. *Hypertension.* 2004;44(4):396-7.
- Gurwitz JH, Avorn J, Bohn RL, et al. Initiation of antihypertensive treatment during nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *JAMA.* 1994;272(10):781-6.
- Qi Z, Hao CM, Langenbach RI, et al. Opposite effects of cyclooxygenase-1 and -2 activity on the pressor response to angiotensin II. *J Clin Invest.* 2002;110(1):61-9. Errata en: *J Clin Invest* 2002;110(3):419.
- Morgan T, Anderson A. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in patients treated with different antihypertensive drugs. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2003;5(1):53-7.
- Knights KM, Mangoni AA, Miners JO. Non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular events: is aldosterone the silent partner in crime? *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61(6):738-40.
- Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. 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(7553):1302-8.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. 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, 2 p following 1528.
- Farkouh ME, Greenberg JD, Jeger RV, et al. Cardiovascular outcomes in high risk patients with osteoarthritis treated with ibuprofen, naproxen or lumiracoxib. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(6):764-70.
- Solomon SD, Wittes J, Finn PV, et al. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. *Circulation.* 2008;117(16):2104-13.
- Lanza FL, Chan FK, Quigley EM, et al. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):728-38.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA.* 2000;284(10):1247-55.
- Chan AT, Manson JE, Albert CM, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation.* 2006;113(12):1578-87.
- Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension.* 2005;46(3):500-7.
- Forman JP, Rimm EB, Curhan GC. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men. *Arch Intern Med.* 2007;167(4):394-9.
- Hinz B, Cheremina O, Brune K. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *FASEB J.* 2008;22(2):383-90.
- Grøen K, Drvota V, Vesterqvist O. Pronounced reduction of in vivo prostacyclin synthesis in humans by acetaminophen (paracetamol). *Prostaglandins.* 1989;37(3):311-5
- Zhu JH, Zhang X, McClung JP, et al. Zn-superoxide dismutase and Se-dependent glutathione peroxidase-1 knockouts on acetaminophen-induced cell death and related signaling in murine liver. *Exp Biol Med (Maywood).* 2006;231(11):1726-32.
- 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(9605):2138-51.
- Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, 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(18):1894-909.