



Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Carrera de Medicina

Año 2022

Trabajo Final de Carrera (Tesis)

Título

**Riesgo cardiovascular asociado al uso de AINES inhibidores selectivos de la
COX-2: una revisión sistemática**

Title

**Cardiovascular risk associated with the use of selective COX-2 inhibitors: a
systematic review**

Alumna: *Raissa Costa Leite Lucio Silva*

Raissa.CostaLeiteLucioSilva@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud - Universidad Abierta Interamericana

Tutor: *Dr. Marcelo Adrian Estrin*

MarceloAdrian.Estrin@UAI.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud - Universidad Abierta Interamericana

Resumen

Introducción: Los inhibidores selectivos de la enzima ciclooxigenasa-2 fueron desarrollados para reducir la toxicidad gastrointestinal de los antiinflamatorios no esteroideos convencionales. Sin embargo, esta clase de fármacos disminuyen la producción de prostaciclina y pueden alterar el equilibrio homeostático endotelial, lo que conduce a un estado protrombótico que contrarresta los posibles beneficios gastrointestinales. **Material y Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de todas las publicaciones de estudios que relacionaron los antiinflamatorios no esteroideos inhibidores de la ciclooxigenasa-2 con la presencia de eventos cardiovasculares. **Resultados:** El mayor incremento de riesgo cardiovascular se observó con rofecoxib, 1,45 (IC del 95 %: 1,33 a 1,59) y diclofenaco, 1,40 (1,27 a 1,55). Los riesgos más bajos registrados fueron con ibuprofeno, 1,18 (1,11, 1,25), y naproxeno, 1,09 (1,02, 1,16). El riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) fue elevado con los siguientes AINES a saber: diclofenaco [OR 1,63 (IC 95%: 1,53, 1,74)], ibuprofeno [OR = 1,49 (IC 95%: 1,38, 1,62)], meloxicam [OR = 1,29 (IC 95%: 1,11, 1,50)] y coxibs [celecoxib, OR= 1,30 (IC 95%: 1,11, 1,51); rofecoxib, OR= 1,44 (IC 95%: 1,18, 1,76)]. El naproxeno no aumentó el riesgo de TEV [OR = 1,00 (IC del 95%: 0,89, 1,12)]. Además, hay una asociación significativa con fibrilación auricular para etoricoxib (HR 1,35; IC 95% 1,19–1,54). **Conclusión:** Esta revisión sugiere que el riesgo de estos efectos adversos es mayor en pacientes con historia previa de enfermedad cardiovascular o con alto riesgo para desarrollarla. Las evidencias muestran que entre los AINES ampliamente utilizados, el naproxeno y el ibuprofeno en dosis bajas tienen menores probabilidades de aumentar el riesgo cardiovascular. Los datos de etoricoxib fueron escasos, pero en las comparaciones por pares, este fármaco tuvo un riesgo relativo significativamente más alto que el naproxeno o el ibuprofeno. La indometacina es un fármaco que tiene muchos años en uso y a su vez es tóxico para el sistema gastrointestinal, y la evidencia sobre el riesgo cardiovascular arroja dudas sobre su uso clínico continuado.

Palabras Clave: Inhibidores ciclooxigenasa-2, AINES, Factores de riesgo, Trombosis, Infarto Agudo de Miocardio.

Abstract

Introduction: Selective inhibitors of the enzyme cyclooxygenase-2 were developed to reduce the gastrointestinal toxicity of conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. However, this class of drugs decreases prostacyclin production and can disrupt endothelial homeostatic balance, leading to a prothrombotic state that offsets potential gastrointestinal benefits. **Material and Methods:** A systematic review of all study publications linking cyclooxygenase-2 inhibitor nonsteroidal anti-inflammatory drugs and related cardiovascular events was performed. **Results:** The highest overall risks were seen with rofecoxib, 1.45 (95% CI 1.33 to 1.59), and diclofenac, 1.40 (1.27 to 1.55). The lowest risks recorded were with ibuprofen, 1.18 (1.11, 1.25), and naproxen, 1.09 (1.02, 1.16). The risk of VTE increased with diclofenac [OR 1.63 (95% CI: 1.53, 1.74)], ibuprofen [OR = 1.49 (95% CI: 1.38, 1.62)], meloxicam [OR = 1.29 (95% CI: 1.11, 1.50)] and coxibs [celecoxib, OR= 1.30 (95% CI: 1.11, 1.51); rofecoxib, OR= 1.44 (95% CI: 1.18, 1.76)]. Naproxen did not increase the risk

of VTE [OR = 1.00 (95% CI: 0.89, 1.12)]. Furthermore, there is a significant association with atrial fibrillation for etoricoxib (HR 1.35; 95% CI 1.19–1.54). **Conclusion:** This review suggests that the risk of these adverse effects is greater in patients with a previous history of cardiovascular disease or at high risk for developing it. Evidence shows that among the widely used NSAIDs, low-dose naproxen and ibuprofen are less likely to increase cardiovascular risk. Data for etoricoxib were sparse, but in pairwise comparisons this drug had a significantly higher relative risk than either naproxen or ibuprofen. Indomethacin is an older drug that is also toxic to the gastrointestinal system, and evidence of cardiovascular risk casts doubt on its continued clinical use.

Key-Words: Cyclooxygenase-2 inhibitors, NSAIDS, Risk Factors, Thrombosis, Acute Myocardial Infarction.

INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son fármacos ampliamente utilizados para el tratamiento del dolor y de enfermedades osteoarticulares.[1] Su mecanismo de acción consiste en inhibir de la enzima ciclooxigenasa (COX), responsable por el metabolismo del ácido araquidónico, que conduce a la síntesis de prostaglandinas y tromboxano. [2]

Debido a la relativa escasez de la expresión de la enzima COX-2 en el tracto gastrointestinal y su gran expresión en los tejidos inflamatorios, se desarrollaron y se introdujeron en la terapéutica, a partir del año 1999, los inhibidores selectivos de la COX-2, designados COXIBs, con el objetivo de minimizar la toxicidad gastrointestinal de los AINEs no selectivos. [3]

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 lo cual se propuso que las más importantes consecuencias de la inhibición selectiva de la COX-2 con relación al sistema cardiovascular 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 agudo del miocardio. [4, 5]

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 COXIBs

ejercen importantes efectos cardiovasculares adversos, que incluyen aumento del riesgo de infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal e hipertensión arterial. [6]

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. [6, 7]

El objetivo de este estudio es analizar la seguridad cardiovascular de los COXIBs, con el propósito de conocer ventajas y limitaciones de este grupo de medicamentos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una síntesis de la evidencia disponible sobre la asociación entre inhibidores de la ciclooxigenasa-2 y su riesgo cardiovascular mediante un estudio de tipo revisión sistemática. Se utilizó como fuente de búsqueda las páginas NCBI Pubmed, Google Académico y Cochrane. Como estrategia de búsqueda bibliográfica se utilizaron los siguientes términos:

- (“Cyclooxygenase 2 Inhibitors” [Mesh]) AND (“Thrombosis” [Mesh])

con el filtro “humans”. Se obtuvieron 67 resultados.

- (“Cyclooxygenase 2 Inhibitors”[Mesh]) AND “adverse effects” [Subheading]” con los filtros “clinical trials” y “humans”. Se obtuvieron 377 resultados.

Población de Estudio: Pacientes mayores a 18 años de edad que han recibido inhibidores selectivos de la enzima ciclooxigenasa-2 para tratar enfermedades osteoarticulares.

Criterios de Inclusión: Se incluyeron revisiones sistemáticas y estudios retrospectivos de casos y controles que hayan correlacionado los fármacos inhibidores de la ciclooxigenasa-2 y eventos cardiovasculares como tromboembolismo venoso e infarto agudo del miocardio.

Criterios de Exclusión: Se excluyeron estudios realizados en animales.

RESULTADOS

Universidad de Pennsylvania, EEUU –

Riesgo de infarto agudo del miocardio:

Treinta estudios de casos y controles incluyeron 184.946 eventos cardiovasculares y 21 estudios de cohortes describieron resultados en 2.7 millones de personas expuestas. De los fármacos ampliamente estudiados (diez o más estudios), el riesgo cardiovascular más elevado se observó con rofecoxib, 1,45 (IC del 95 %: 1,33 a 1,59) y diclofenaco, 1,40 (1,27 a 1,55). Los AINES que presentaron los más bajos riesgos cardiovasculares fueron ibuprofeno, 1,18 (1,11, 1,25), y naproxeno, 1,09 (1,02, 1,16) respectivamente.

En un subconjunto de estudios, el riesgo se elevó con dosis bajas de rofecoxib, 1,37 (1,20, 1,57), celecoxib, 1,26 (1,09, 1,47) y diclofenaco, 1,22 (1,12, 1,33), y aumentó en cada caso con mayores dosis. El riesgo del ibuprofeno se observó solo con dosis más altas. El naproxeno fue neutral al riesgo en todas las dosis.

De las drogas menos estudiadas: etoricoxib, 2,05 (1,45, 2,88), etodolaco, 1,55 (1,28, 1,87) e indometacina, 1,30 (1,19, 1,41), mostraron los riesgos cardiovasculares más altos.

En comparaciones pareadas, etoricoxib tuvo un RR mayor que ibuprofeno, RR = 1,68 (IC del 99 %: 1,14, 2,49), y naproxeno, RR = 1,75 (1,16, 2,64); El etodolaco no fue significativamente diferente de naproxeno e ibuprofeno. El naproxeno tuvo un riesgo cardiovascular significativamente menor que ibuprofeno, RR = 0,92 (0,87, 0,99). Las estimaciones del RR fueron constantes con diferentes antecedentes de riesgo de enfermedad cardiovascular y aumentó tempranamente en el curso del tratamiento. [12]

Sociedad Británica de Reumatología -

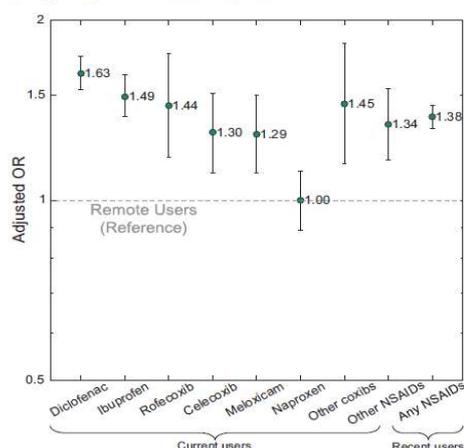
Riesgo de Tromboembolismo Venoso:

Entre los pacientes con artritis reumatoide con al menos una prescripción de AINE, se identificaron 4.020 casos incidentes de TEV y 20.059 controles emparejados.

Los cocientes impares ajustados (Odds Ratio) en relación con los usuarios remotos fueron 1,38 (IC 95%: 1,32, 1,44) para usuarios recientes y 1,43 (IC 95%: 1,36, 1,49) para usuarios actuales. Entre los usuarios actuales de AINE, el riesgo de TEV aumentó con diclofenaco [OR 1,63 (IC 95%: 1,53, 1,74)], ibuprofeno [OR = 1,49 (IC 95%: 1,38, 1,62)], meloxicam [OR = 1,29 (IC 95%: 1,11, 1,50)] y coxibs [celecoxib, OR= 1,30 (IC 95%: 1,11, 1,51); rofecoxib, OR= 1,44 (IC 95%: 1,18, 1,76)]. El naproxeno no aumentó el riesgo de

TEV [OR = 1,00 (IC del 95%: 0,89, 1,12)]. Sin embargo, los efectos del diclofenaco, ibuprofeno, meloxicam y celecoxib parecen ser mayores en los sujetos con edad menor a 70 años. [8]

Fig. 1 Risk of VTE with usage of specific NSAIDs after adjustment



VTE: venous thromboembolism.

cardiovascular con el tiempo de consumo. Los derivados del ácido propiónico, como el ibuprofeno, que son los antiinflamatorios más consumidos en España, son los únicos que incrementaron el riesgo cardiovascular con el tiempo de uso. [11]

Riesgos relativos de padecer síndrome coronario agudo asociados al consumo de antiinflamatorios no esteroideos. Modelo de Poisson			
Antiinflamatorios no esteroideos	Riesgo relativo (IC95%)	p	
Arilacéticos			
No	1		
Sí	1,88 (1,60 – 2,22)	<0,001	
Tiempo arilacéticos (incremento 1 mes)	1,012 (0,997 – 1,028)	0,12	
Propiónicos			
No	1		
Sí	2,58 (2,16 – 3,09)	<0,001	
Tiempo propiónicos (incremento 1 mes)	1,025 (1,016 – 1,034)	<0,001	
Coxibs			
No	1		
Sí	1,55 (1,25 – 1,92)	<0,001	
Tiempo coxibs (incremento 1 mes)	0,997 (0,972 – 1,024)	0,84	
Indolacéticos			
No	1		
Sí	1,27 (0,82 – 1,99)	0,29	
Tiempo indolacéticos (incremento 1 mes)	1,017 (0,983 – 1,052)	0,34	
Oxicams			
No	1		
Sí	1,27 (0,96 – 1,68)	0,10	
Tiempo oxicams (incremento 1 mes)	0,996 (0,962 – 1,031)	0,81	
Pirazolonas			
No	1		
Sí	18,0 (2,53 – 127)	0,004	
Tiempo pirazolonas (incremento 1 mes)	1,125 (0,614 – 2,061)	0,70	
Otros AINE			
No	1		
Sí	0,69 (0,10 – 4,91)	0,71	
Tiempo otros AINE (incremento 1 mes)	1,052 (0,947 – 1,170)	0,34	

IC95%: Intervalo de confianza del 95%. Todas las estimaciones fueron ajustadas por edad y sexo.

Revista Española de Salud Pública

La relación entre el síndrome coronario agudo y el uso de antiinflamatorios fue positiva (RR 3,64; IC95% 2,94 a 4,52; $p < 0,001$). El riesgo cardiovascular fue mayor en alcanonas (**nabumetona**) (RR 18; IC95% 2,53 a 127; $p = 0,004$), seguido de propionicos como **ibuprofeno** (RR 2,58; IC95% 2,16 a 3,69; $p < 0,001$). En tercer lugar, están los arilacéticos (**diclofenaco**) (RR 1,88; IC95% 1,6 a 2,22; $p < 0,001$) y por último los **coxibs** (RR 1,55; IC95% 1,25 a 1,92; $p < 0,001$), los cuales no incrementaron su riesgo

Sociedad Europea de Cardiología - Karolinska Institutet (Estocolmo – Suecia)

En una cohorte nacional basada en la población de 7 millones de personas, desde julio de 2005 hasta diciembre de 2008, realizaron un análisis para diferentes resultados cardiovasculares en toda la población después de la exclusión de individuos con diagnóstico de enfermedad cardiovascular previo (tamaño de la muestra, $n = 6.991.645$). Los cocientes de riesgo proporcional (HR) no revelaron una asociación significativa del uso de coxib con

el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico o insuficiencia cardíaca. En contraste con estos hallazgos, el uso de coxib se asoció con un mayor riesgo para un primer episodio de **fibrilación auricular** [HR 1,16; Intervalo de confianza (IC) del 95%: 1,05-1,29]. Un análisis post hoc para diferentes coxibs reveló una asociación significativa con fibrilación auricular incidente para etoricoxib (HR 1,35; IC 95% 1,19–1,54), pero no para celecoxib (HR 0,94; IC 95 % 0,79–1,11). [13]

DISCUSIÓN

Esta revisión sugiere que 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 efectivas más bajas y por el menor período de tiempo necesario.

Las evidencias muestran que entre los AINEs ampliamente utilizados, el naproxeno y el ibuprofeno en dosis bajas tienen menores probabilidades de aumentar el riesgo cardiovascular.

Los datos de etoricoxib fueron escasos, pero en las comparaciones por pares, este fármaco

tuvo un riesgo relativo significativamente más alto que el naproxeno o el ibuprofeno. La indometacina es un fármaco más antiguo y a su vez tóxico para el sistema gastrointestinal, y la evidencia sobre el riesgo cardiovascular arroja dudas sobre su uso clínico continuado.

Como las diferencias entre los diversos AINEs son pequeñas, grandes ensayos clínicos comparativos son necesarios para identificar cual esquema antiinflamatorio minimiza los efectos cardiovasculares.

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 apenas deben ser prescritos tras una consideración de la relación riesgo/beneficio para cada paciente.

Por ende, los médicos deben siempre alertar a los usuarios de AINEs que busquen atención médica de inmediato si experimentan síntomas como dolor precordial y disnea.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no declaran tener conflicto de intereses.

the risk of myocardial infarction and cerebrovascular accident. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 de abril de 2007;25(8):913-24.

BIBLIOGRAFÍA

1. sogac_web. Los antiinflamatorios no esteroideos en Reumatología [Internet]. 2016 [citado 13 de julio de 2022]. Disponible en: <https://sogacot.org/los-antiinflamatorios-no-esteroideos-en-reumatologia/>.
2. Bäck M, Yin L, Ingelsson E. Cyclooxygenase-2 inhibitors and cardiovascular risk in a nation-wide cohort study after the withdrawal of rofecoxib. *Eur Heart J.* 2012 Aug;33(15):1928-33. doi: 10.1093/eurheartj/ehr421. Epub 2011 Nov 21. PMID: 22108833.
3. Orellana I. Inhibidores de Cox2 en gastroenterología. *Medwave* [Internet]. 1 de marzo de 2003 [citado 13 de julio de 2022];3(01). Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Reuniones/gastro/Cox2/2334>
4. Domper Arnal MJ, Hijos-Mallada G, Lanás A. Gastrointestinal and cardiovascular adverse events associated with NSAIDs. *Expert Opin Drug Saf.* 2022 Mar;21(3):373-384. doi: 10.1080/14740338.2021.1965988. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34376069.
5. Abraham NS, El-Serag 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.* 15 de abril de 2007;25(8):913-24.
6. Batlouni M. Anti-inflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. *Arq Bras Cardiol.* abril de 2010;94:556-63. Sharma JN, Jawad NM. Adverse effects of COX-2 inhibitors. *ScientificWorldJournal.* 2005 Aug 18;5:629-45. doi: 10.1100/tsw.2005.82. PMID: 16113940; PMCID: PMC5936602.
7. E. Rahme, H. Nedjar, Risks and benefits of COX-2 inhibitors vs non-selective NSAIDs: does their cardiovascular risk exceed their gastrointestinal benefit? A retrospective cohort study, *Rheumatology*, Volume 46, Issue 3, March 2007, Pages 435–438, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ke428>
8. Lee T, Lu N, Felson DT, Choi HK, Dalal DS, Zhang Y, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs correlates with the risk of venous thromboembolism in knee osteoarthritis patients: a UK population-based case-control study. *Rheumatology (Oxford).* junio de 2016;55(6):1099-105.
9. Angiolillo DJ, Weisman SM. Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen. *Am J Cardiovasc Drugs.* abril de 2017;17(2):97–107. 1.

10. Capone ML, Tacconelli S, Di Francesco L, Sacchetti A, Sciulli MG, Patrignani P. Pharmacodynamic of cyclooxygenase inhibitors in humans. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* enero de 2007;82(1-4):851.

11. Sánchez Serrano JL, Tenias Burillo JM, Arias Arias Á, Muñoz Carreras MI, Valenzuela Gámez JC. Riesgo cardiovascular asociado al consumo de antiinflamatorios no esteroideos: estudio de cohortes retrospectivo en un área de salud, 2008-2012. *Revista Española de Salud Pública.* diciembre de 2015;89(6):607-13.

12. McGettigan P, Henry D (2011) Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. *PLoS Med* 8(9): e1001098. doi:10.1371/journal.pmed.1001098

13. Bäck M, Yin L, Ingelsson E. Cyclooxygenase-2 inhibitors and cardiovascular risk in a nation-wide cohort study after the withdrawal of rofecoxib. *Eur Heart J.* 2012 Aug;33(15):1928-33. doi: 10.1093/eurheartj/ehr421. Epub 2011 Nov 21. PMID: 22108833.