



Seguridad de los antiinflamatorios no esteroideos

Teodoro Julio Oscanoa-Espinoza^a

Safety Nonsteroidal antiinflammatory drugs

The choice of a specific medication belonging to a drug class is under the criteria of efficacy, safety, cost and suitability. NSAIDs currently constitute one of the most consumed drug in the world, so it is very important review of the safety aspects of this drug class. This review has the objective of analyze the safety of NSAIDs on 3 main criteria: gastrolesivity, cardiotoxicity and nephrotoxicity.

Resumen

La selección de un medicamento específico perteneciente a una clase farmacológica debe ser bajo los criterios de eficacia, seguridad, costo y conveniencia. Actualmente, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen uno de los grupos de medicamentos más consumidos en el mundo, por lo tanto es de gran importancia la revisión de los aspectos de seguridad de estos fármacos. El presente trabajo tiene el objetivo de analizar bajo las evidencias disponibles hasta ahora, la seguridad de los AINE bajo 3 criterios principales: gastrolesividad, cardiotoxicidad y nefrotoxicidad.

Keywords Palabras clave

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	Antiinflamatorios no esteroideos
Cyclooxygenase inhibitors	Inhibidores de la ciclooxigenasa
Gastrointestinal damage	Lesión gastrointestinal
Renal insufficiency	Insuficiencia renal
Hypertension	Hipertensión

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), constituyen actualmente uno de los grupos farmacológicos más prescritos y consumidos en el mundo. Las razones para su consumo masivo van desde la condición de su venta sin necesidad de receta médica y su uso en diversos síndromes dolorosos, hasta la prevención de eventos isquémicos cardiovasculares y cerebrovasculares. La tendencia de un incremento aún mayor en su consumo es de esperarse, desde el momento en que sus indicaciones van ampliándose a la prevención de cáncer colorrectal,¹ el cáncer de mama² y la enfermedad de Alzheimer.³ Por lo tanto, resulta ineludible focalizar la atención sobre los aspectos de seguridad de los AINE, con el fin de hacer uso racional de ellos y prevenir cualquier patología inducida por este grupo farmacológico.

Historia de los AINE

Si pudiera resumirse la fascinante historia de los AINE y ponerse en una línea de tiempo, sin duda, resultarían algunos momentos cruciales: su nacimiento a partir de la medicina herbaria, el descubrimiento del ácido acetilsalicílico, el descubrimiento del ibuprofeno, el grave suceso del benaxoprofen, el apogeo (y caída) de los coxibs y una era *postcoxibs*.

Hace 3500 años, Hipócrates prescribía el extracto y las hojas de corteza de sauce para tratar la fiebre y la inflamación. En 1899 se introduce comercialmente el ácido acetilsalicílico, una forma más aceptable y de mejor sabor que el ácido salicílico que a su vez provenía de la salicilina, el principio activo de la planta *Salix alba*.

En el año 1961, el profesor inglés Stewart Adams descubrió las propiedades antiinflamatorias del ibuprofeno en cobayos. En 1976 el científico británico John Vane descubre que el mecanismo del ácido acetilsalicílico es la inhibición de la producción de prostaglandinas mediante el bloqueo de la enzima prostaglandina sintetasa o ciclooxigenasa (COX), este crucial hallazgo le mereció el Premio Nobel de Medicina que le fue otorgado el año 1982. La razón esencial para agrupar distintos fármacos con estructuras químicas diferentes bajo la denominación de AINE es porque todos inhi-

^aSección de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú. Instituto de Investigaciones de la Facultad de Medicina de la Universidad San Martín de Porres, Lima, Perú

Comunicación con: Teodoro Julio Oscanoa-Espinoza
Correos electrónicos: tjoscanae@gmail.com,
teodoro.oscanao@essalud.gob.pe
Teléfono: (511) 324 2983 extensión 44081

ben la enzima COX. El éxito del ácido acetilsalicílico en el tratamiento de la artritis reumatoide y osteoartritis tuvo dos consecuencias directas sobre el desarrollo de los AINE: la aparición de nuevas moléculas y el reconocimiento de la enzima COX como un blanco terapéutico en las enfermedades inflamatorias.

El Benaxoprofen es un AINE con dos curiosos récords en la historia de la seguridad de los medicamentos, el primero es que ha sido el de menor permanencia en el mercado farmacéutico, solo duró cerca de 3 meses (mayo a agosto de 1982) antes de ser retirado por su asociación con hepatotoxicidad e insuficiencia renal, habiéndose reportado hasta 72 muertes; en la población más afectada que fue la de los ancianos. Como segundo record, ostenta la presentación del mayor número de documentos para una demanda judicial, con cerca de 1.2 millones de folios, solo comparable a la demanda durante el juicio sobre la talidomida con un aproximado de 30 000 folios.⁴

Farmacodinamia

En 1991 se demostró la existencia de dos isoformas de COX, a las cuales se les denominó COX-1 y COX-2, ambas son codificadas por diferentes genes, poseen estructuras químicas similares y tienen 60 % de concordancia en la secuencia de aminoácidos y patrones singulares de expresión. La isoforma COX-1 es expresada o producida en una forma constante (*constitutiva*, es decir, sin necesidad de ningún estímulo) en muchos tejidos, mientras que la COX-2 es *inducida* por procesos inflamatorios. La COX-1 tiene un rol fisiológico importante, protege la mucosa gástrica, controla el flujo sanguíneo renal, además de varias funciones en la homeostasis, respuesta inmune y pulmonar, el sistema nervioso central, cardiovascular y las funciones reproductivas. La COX-2 producida por estimulación inflamatoria, a su vez causada por diversos productos endógenos como citoquinas, endotoxinas y factores de crecimiento, originan prostaglandinas. Las prostaglandinas contribuyen al desarrollo de edema, rubor, fiebre e hiperalgesia. La COX-2 también se expresa en las células vasculares endoteliales normales, las cuales secretan prostaciclina en respuesta al daño endotelial (*shearing stress*).⁵ En realidad, todo lo descrito anteriormente, relacionado a la fisiología de la COX-1 y COX-2, describe la conceptualización que se tenía sobre este tópico durante casi toda la década del 1990 o del siglo XX.

En un análisis retrospectivo crítico, el hallazgo en el año 1992 del COX-2 fue el origen de la hipótesis según la cual las prostaglandinas PGE2 y PGI2 (con función protectora de la mucosa gástrica) eran producidas a través de la expresión constitutiva de la COX-1,

mientras que la prostaglandinas antiinflamatorias lo eran por la vía de inducción de la isoforma COX-2. Una extrapolación más elaborada y actualmente considerada errónea de esta hipótesis fue lanzada en 1993 por Meade *et al.*, quienes relacionaron estos hallazgos con una reacción adversa común de los AINE que es su gastrolesividad y avizoraron el futuro al sostener que: “estos resultados sugieren que será posible diseñar un AINE con especificidad de isoenzimas, un AINE isoenzima específica que pueda conservar la síntesis de prostaglandinas citoprotectoras en el estómago, reduciendo la formación de úlceras, y al mismo tiempo reducir la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias...”.⁶ Cual profecía cumplida, en 1999 se lanza al mercado celecoxib y rofecoxib (conocidos como “coxibs”), ambos inhibidores selectivos de la COX-2, que con una estrategia de publicidad impresionante y basados en su menor gastrolesividad comparado con otros AINE “clásicos”, lograron un éxito de venta espectacular, superando los mil millones de dólares en los 15 meses posteriores a su lanzamiento.⁷ Un modelo teórico prevalente en esa época fue escrito por el Dr. Vane en 1998 donde expresaba: “Los AINE poseen sus actividades antiinflamatorias por la inhibición COX-2, mientras que sus efectos adversos como la irritación gástrica son por inhibición COX-1”.⁸ Es decir, la COX-1 era la “defensora” de la mucosa gástrica, mientras que las prostaglandinas inducidas por COX-2 eran causantes de inflamación y dolor. La discutible metáfora del bueno y el malo sobre la gastrolesividad gástrica inducida por los AINE había sido construida.

Las enzimas COX-1 y COX-2 tienen un rol muy importante en la homeostasis cardiovascular, ambas trabajan de forma opuesta pero en perfecta armonía, manteniendo un equilibrio fisiológico. Por un lado, la actividad COX-1 está relacionada con la síntesis de tromboxano A2 (TXA2), principalmente en las plaquetas; los efectos del TXA2 son: agregación plaquetaria, vasoconstricción y proliferación de células musculares lisas. Por otro lado, la actividad COX-2 media la síntesis de prostaciclina en las células endoteliales macrovasculares, que tiene efectos opuestos a su homóloga COX-1. La prostaciclina causa relajación de las células musculares lisas vasculares y causa vasodilatación, además tiene actividad antiplaquetaria actuando sobre los receptores IP plaquetarios. La inhibición selectiva del COX-2 podría romper este delicado equilibrio en la fisiología de la hemostasia, los mecanismos implicados en este fenómeno serían una disminución relativa de producción prostaciclina, mientras que la producción de TXA2 queda inalterada. Este desequilibrio inclina la balanza y favorece la agregación plaquetaria, incrementando el riesgo de trombosis y eventos vasculares.⁵

A partir del 2001, el apogeo de los coxibs parece llegar a su fin con la demostración de que estos fármacos podrían alterar el balance natural entre la actividad protrombótica del tromboxano A2 (TxA2) y la antitrombótica de la prostaciclina (PGI2) y desencadenar eventos trombóticos cardiovasculares.⁹ Aunque debe mencionarse que ya en 1998, Mitchel de la Unidad de Cuidados Críticos del Royal Brompton Hospital de Londres, había postulado la probable cardiotoxicidad de estos fármacos.¹⁰ En septiembre del 2004 el rofecoxib es retirado del mercado farmacéutico mundial. Posteriormente, en el 2005 la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) retira el valdecoxib; por otro lado, el celecoxib sigue en el mercado pero bajo una advertencia en un recuadro negro sobre sus efectos cardiovasculares adversos. En el 2007 sigue el mismo destino el lumiracoxib, que no fue aprobado por la FDA y se retiró de varios países por su elevada hepatotoxicidad. Actualmente se piensa que la cardiotoxicidad de los coxibs es un efecto de clase.¹¹

Seguridad gastrointestinal de los AINE

Mecanismo de la gastropatía por AINE

La mucosa gástrica posee uno de los sistemas defensivos más eficaces del organismo, capaz no solamente de resistir el daño, sino también de repararlo una vez que este se ha producido. En este sistema defensivo juegan un papel muy importante las prostaglandinas PGE2 y PGI2, las cuales estimulan la secreción de moco y bicarbonato, y mantienen el flujo sanguíneo de la mucosa. La base fisiopatológica para la gastropatía por AINE es precisamente la inhibición de la síntesis de estas prostaglandinas, conduciendo a una menor secreción de moco, bicarbonato y reduciendo el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica. Adicionalmente, los AINE inducen un incremento de la adhesión de los leucocitos (principalmente neutrófilos) en el endotelio vascular de la microcirculación gastrointestinal, que ha demostrado ser un evento temprano y crítico en la patogénesis de lesión gástrica inducida por estos fármacos.¹²

El fundamento de los coxibs siempre fue que la COX-2 no tenía un papel esencial en la modulación de los mecanismos defensivos de la mucosa gástrica, sin embargo, en un sorprendente cambio de paradigma, actualmente existen evidencias que la COX-2 no solo forma parte de este sistema, sino que contribuye de manera importante a la resolución de la lesión gastrointestinal.¹² Las evidencias de esta afirmación son las siguientes:

- a. La lesión gástrica por AINE está asociada a inhibición tanto de COX-1 como de COX-2, y no a una sola de ellas aisladamente: experimentalmente se ha demostrado que los ratones con anulación funcional (*Knockout*) del gen COX-1 no desarrollan espontáneamente las lesiones gástricas, a pesar que la síntesis de prostaglandinas es casi nula, aunque sí son susceptibles a la lesión inducida por un AINE.¹³ Por otro lado, la inhibición selectiva de COX-1 o COX-2 no da por resultado injuria intestinal, pero la supresión de ambas isoformas de COX sí conduce a daño de este órgano.¹⁴ El concepto actual sobre gastrolesividad asociada a los AINE es que las prostaglandinas derivadas del COX-1 y del COX-2 contribuyen al sistema defensivo de la mucosa gástrica. Los AINE inducirían la supresión de la COX-1 causando la reducción del flujo sanguíneo de la mucosa gástrica, mientras que la supresión de la COX-2 incrementaría la adherencia leucocitaria al endotelio vascular, un fenómeno precoz de lesión gástrica inducida por AINE.¹⁵
- b. Alteración del “efecto de citoprotección adaptativa gástrica” asociado a inhibición selectiva de COX-2: en animales de experimentación, la exposición al etanol 20 % previa al 70 % disminuye significativamente las lesiones gástricas, comparado con la exposición inicial de etanol al 70 %, este fenómeno se denomina *citoprotección adaptativa gástrica*.¹⁶ El pretratamiento con inhibidores selectivos de la COX-2, inhibe esta respuesta adaptativa gástrica.¹⁷
- c. Rol de la COX-2 en la injuria gástrica post isquemia-reperfusión: en modelos experimentales de resistencia a la injuria gástrica por isquemia-reperfusión, el pretratamiento con inhibidores selectivos de la COX-2 empeora la lesión gástrica.¹⁸ Se ha postulado que la capacidad de los inhibidores de la COX-2 de aumentar la adherencia al endotelio vascular tiene un rol fisiopatológico en este contexto.
- d. La COX-2 modula la resistencia a irritantes lumenales cuando otros mediadores de defensa de la mucosa gástrica están anulados: cuando experimentalmente se inhibe la síntesis del óxido nítrico—componente importante de defensa de la mucosa gástrica— la administración de inhibidores de la COX-2 resulta en lesión gástrica.¹⁹ Algo similar ocurre con la ablación de nervios aferentes sensoriales del lumen gástrico,²⁰ pero por alteración en la regulación del flujo sanguíneo de la mucosa gástrica.
- e. La COX-2 interviene en el proceso de cicatrización de la úlcera gástrica: la expresión de la COX-2 es muy baja en el estómago normal, sin embargo, en los márgenes de una úlcera su expresión es muy fuerte, precisamente el lugar donde la proliferación epitelial tiene lugar para reparar el daño.

Por lo tanto, no es sorprendente que no solamente los AINE “clásicos”, sino también los coxibs retarden el proceso de cicatrización de una úlcera por alteración del proceso angiogénico.²¹ Experimentalmente se ha observado que tanto celecoxib (coxib) o cualquier AINE convencional (flurbiprofen) alteran el balance de los factores pro y antiangiogénicos séricos, favoreciendo la inhibición de la angiogénesis, por consiguiente, ambos demoran el proceso de cicatrización de una úlcera establecida.²² Por otro lado, se ha encontrado que la expresión de COX-2 está elevada en la mucosa gástrica ulcerada en variedades de estímulo como: infección por *Helicobacter pylori*,²³ ácido acetilsalicílico y estrés inducido por frío.²⁴

- f. Rol beneficioso de la enzima COX-2: actualmente existen evidencias suficientes como para hacer una lista de efectos beneficiosos de la enzima COX-2 en el organismo, entre los cuales están: homeostasis en el desarrollo neuronal y desarrollo cerebral, protección del infarto del miocardio, protección endotelial (producción de prostaglandina PGI₂), protección contra alérgenos, homeostasis renal (regulación del flujo renal, síntesis renina), homeostasis de mucosa intestinal, formación ósea, entre otros.²⁵

Por las evidencias señaladas arriba, la hipótesis actual sobre gastrolesividad inducida por AINE, es que la COX-2 no jugaría un rol importante en la defensa de la mucosa gástrica en condiciones de reposo, sin embargo ante un injuria asiste a la COX-1 en salvaguardar la integridad de la mucosa gástrica.²⁵ Por lo tanto, la lesión gástrica inducida por los coxibs no se hace patente en mucosa gástrica sana, solo se hará evidente cuando la defensa de la mucosa esté dañada. Prueba de esta afirmación es que los coxibs pierden su aparente ventaja frente a los AINE “clásicos” en pacientes que toman ácido acetilsalicílico en dosis bajas,²⁶ requiriendo adicionalmente la protección con inhibidor de bomba de protones en pacientes en riesgo.

Comparación de Gastrolesividad inducida por diferentes AINE

En el 2010, Elvira Masso *et al.* del Centro Español de Investigación Farmacoepidemiológica publicaron un estudio sistemático sobre la variabilidad entre diferentes AINE y el probable riesgo de hemorragia digestiva alta.²⁷ El estudio incluyó 9 investigaciones publicadas sobre este tópico entre 2000 y 2008, siendo 2 estudios de cohorte, 3 estudios de casos y controles anidados y 4 estudios de casos y controles. Además, se comprobó

si el grado de inhibición de la COX-1 y la COX-2 en sangre entera *in vitro*, por las concentraciones medias circulantes, predecía el valor el riesgo de hemorragia digestiva alta para cada AINE. Los hallazgos principales fueron: a) los AINE “tradicionales” y los coxibs aumentan el riesgo de hemorragia o perforación gástrica, aunque la magnitud es diferente (aproximadamente 4 frente a 2 veces respectivamente); b) la inhibición profunda y coincidente (> 80 %) de ambas isoenzimas de la COX (COX-1 y COX-2) se asoció a mayor riesgo, y c) los AINE con una semivida de eliminación prolongada y con formulaciones de liberación retardada se asociaron a un riesgo más alto que los AINE con semivida de eliminación corta.

El primer mensaje del estudio de Masso *et al.* es que los AINE tienen un perfil de seguridad gástrica muy desigual, siendo el ketorolaco y el piroxicam los más gastrolesivos (figura 1); con respecto al ketorolaco, se recomienda usar en cuadros agudos de dolor y por un tiempo muy corto, y con respecto al segundo, desde el 2007 la EMEA (European Medicines Agency) ha emitido una alerta haciendo hincapié en su gastrolesividad²⁸ y restringiendo su uso. El ibuprofeno sigue siendo el de mejor perfil de seguridad

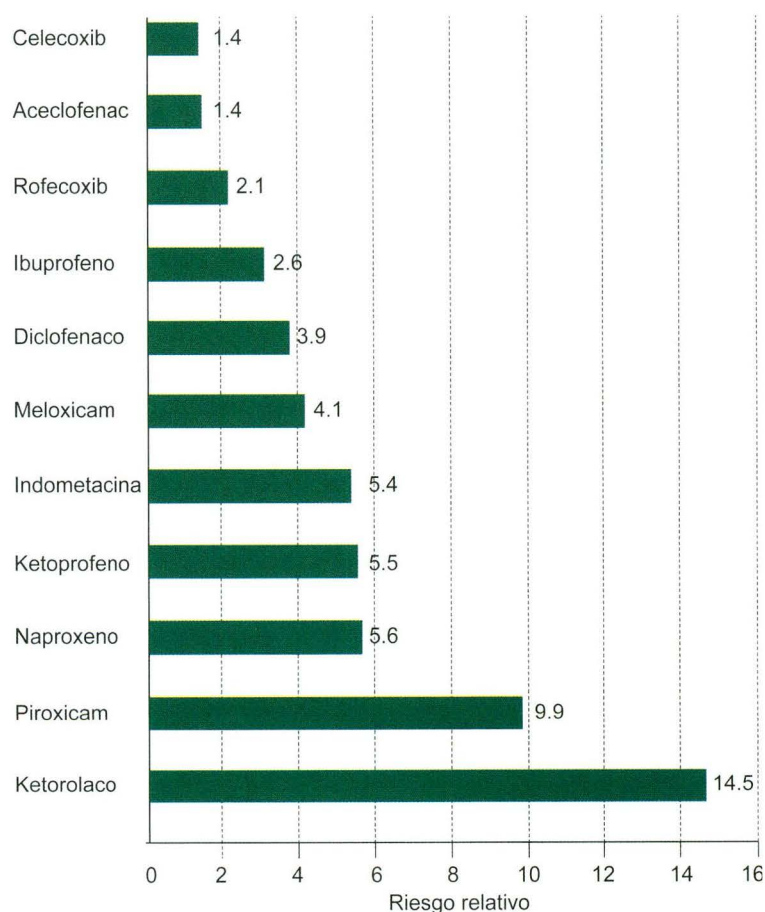


Figura 1 Comparación de riesgo de hemorragia digestiva alta inducida por AINE. Gráfico a partir de los resultados de Massó González *et al.*²⁷

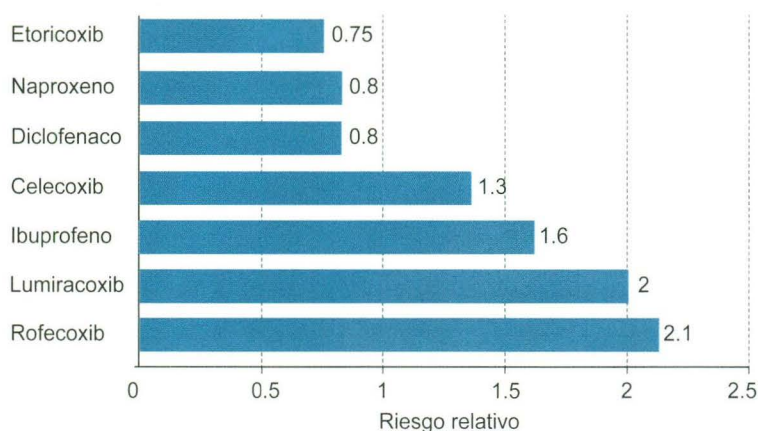


Figura 2 Comparación de riesgo de infarto de miocardio inducido por AINE. Gráfico a partir de los resultados de Trelle *et al.*²⁹

(en relación con pacientes de riesgo gastrointestinal), porque celecoxib que es el único que lo supera, su elección está supeditado al riesgo cardiovascular del paciente. El segundo mensaje de esta investigación, es que no existirían AINE *tradicionales* ni nuevos (léase coxibs), simplemente el grupo sigue denominándose AINE, en el cual el perfil de seguridad gastrointestinal no está determinado por ser o no selectivo a COX-2, sino si es que inhibe de manera significativa ambas isoenzimas (COX-1 y COX-2) simultáneamente. Es importante notar que las conclusiones del estudio que se comenta, serían prácticamente una traducción clínica exacta de lo que experimentalmente ya se sabía desde 1999.¹⁸

Seguridad cardiovascular de AINE

En el año 2011, el Dr. Sven Trelle *et al.* del Instituto de Medicina Social y Preventiva de la Universidad de Berna en Suiza, publicaron un estudio meta-ana-

lítico en red sobre la seguridad cardiovascular de los AINE.²⁹ Se incluyeron 31 ensayos clínicos publicados hasta el 2009, en 116 429 pacientes y con más de 115 000 años-paciente de seguimiento. Los participantes fueron aleatorizados a naproxeno, ibuprofeno, diclofenac, celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, lumiracoxib o placebo.²⁹ Los hallazgos más importantes fueron los siguientes: a) existe una variación significativa en la seguridad cardiovascular entre los diferentes AINE analizados; b) el AINE con menor riesgo cardiovascular es el naproxeno; c) los AINE que superan el 30 % de riesgo en varios resultados cardiovasculares son: ibuprofeno, diclofenaco, etoricoxib y lumiracoxib; d) no es posible afirmar que el riesgo vascular está restringido a los coxibs exclusivamente, y e) es posible aceptar un riesgo de 1.3 para utilizar un AINE^{29,30} (ver figuras 2, 3 y 4).

McGettigan *et al.*³¹ del Hull York Medical School en el Reino Unido, publicaron una revisión sistemática sobre el riesgo cardiovascular de los AINE a dosis usuales en la comunidad; se incluyeron 30 estudios de casos y controles, 184 946 eventos cardiovasculares, 21 estudios de cohorte y la descripción de resultados de más de 2.7 millones de individuos expuestos. El mayor riesgo cardiovascular fue con etoricoxib 2.05 (odds ratio) (intervalo de confianza: 1.45-2.88), etodolac 1.55 (1.28-1.87) rofecoxib 1.45 (95 % intervalo de confianza 1.33, 1.59), seguidos por el diclofenaco 1.40 (1.27, 1.55); los AINE con menor riesgo fueron: ibuprofeno 1.18 (1.11- 1.25) y naproxeno 1.09 (1.02, 1.16).

Resulta interesante notar que, incluso con estos resultados sobre la seguridad cardiovascular de los AINE, hasta el año 2013 todavía 74 listas de medicamentos esenciales de países de altos, medianos y bajos ingresos mantengan en ellas al diclofenaco, mientras que el naproxeno (el AINE más seguro desde el punto de vista cardiovascular) solo se encuentra en 27 de dichas listas en los países investigados.³²

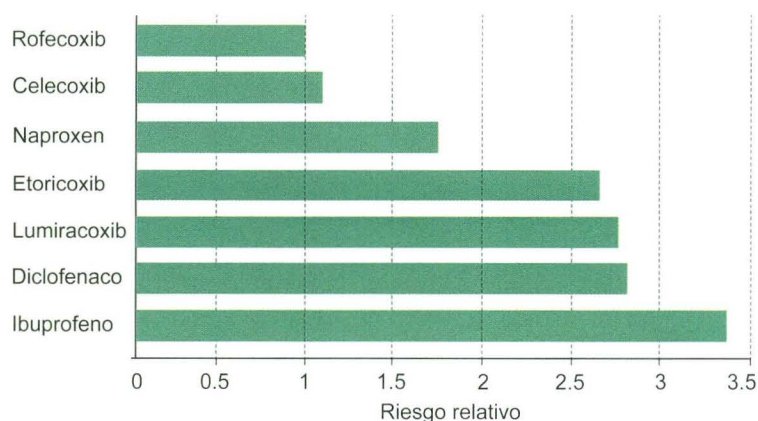


Figura 3 Comparación de riesgo relativo de ictus inducido por AINE. Gráfico a partir de los resultados de Trelle *et al.*²⁹

Mecanismo de la cardiotoxicidad inducida por AINE

Las investigaciones realizadas sobre la cardiotoxicidad de los AINE advierten que el riesgo cardiovascular está relacionado con todos los AINE estudiados, aunque con importantes diferencias. Estos hallazgos deben propiciar una investigación adicional sobre la base fisiopatológica de la relación de los eventos cardiovasculares y los AINE. A la hipótesis de que un desbalance entre la prostaciclina y el tromboxano A2 aumenta el riesgo de eventos trombóticos deben agregarse otros. Se ha postulado un efecto diferenciado de cada uno de los AINE sobre la síntesis de prostaciclina y el tromboxano A2, la producción de óxido nítrico y la función endo-

telial, la presión arterial, la retención hídrica y otros efectos renales.²⁹ Es posible que la farmacocinética de los AINE también esté implicada, así, fármacos con una vida media prolongada (como el rofecoxib) que interfieren en mayor medida al sistema COX-2 puedan explicar sus eventos adversos cardiovasculares.

Seguridad renal de los AINE

El Dr. Jingjing Zhang *et al.* de la Escuela de Medicina de Harvard en los Estados Unidos, realizaron un estudio meta-analítico sobre la seguridad renal y cardiovascular de los coxibs, que comprendió 114 ensayos clínicos que incluyeron a 116 094 participantes con un total de 127 poblaciones ensayadas. Los coxibs evaluados fueron rofecoxib, celecoxib, valdecoxib/parecoxib, etoricoxib y lumiracoxib. Se observó un total de 6394 acontecimientos adversos (2760 casos de edema periférico, 3489 de hipertensión, 235 de disfunción renal) y 286 episodios de arritmia.³³ Los principales hallazgos de este estudio fueron: a) la heterogeneidad de los efectos renales de los coxibs evaluados indica que estos efectos no son de clase, y b) el rofecoxib se asoció a un mayor riesgo de edema periférico, hipertensión e insuficiencia renal (ver figura 5).

En un estudio sobre el riesgo de insuficiencia renal aguda asociado al uso de AINE en la población general, se usó una base de datos del Reino Unido con 386 916 pacientes con edades comprendidas entre los 50 y 84 años, ahí se encontró un riesgo relativo de 3.2 (95 % intervalo de confianza de 1.8-5.8). El riesgo relativo de los diferentes AINE fue: meloxicam (8.05 IC 95 % 1.98-32.81); diclofenaco (3.2 IC 95 % 1.38-7.05); naproxeno (2.98 IC 95 % 0.62-14.21), e ibuprofeno (2.64 IC 95 % 1.01-6.88). La incidencia de insuficiencia renal aguda encontrada en este estudio fue de 1.1 casos por cada 100 000 personas año.³⁴

Otro estudio canadiense con una base de datos de 121 722 usuarios de AINE y con personas mayores de 65 años de edad, encontró asociación con insuficiencia renal aguda dentro de los primeros 30 días de uso, con riesgo relativo de 2.05 (IC 95 % 1.61, 2.60); desagregando el rofecoxib tuvo 2.31 (95 % CI: 1.73, 3.08); naproxeno 2.42 (95 % CI: 1.52-3.85), y otros AINE (diclofenaco, diflunisal, etodolac, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indometacin, ketoprofen, ácido mefenámico, nabumetone, phenylbutazone, piroxicam, salsalate, sulindac, tenoxicam, ácido tiazofénico y tolmetin) 2.30 (95 % CI: 1.60, 3.32) y celecoxib 1.54 (95 % CI: 1.14, 2.09).³⁵

A modo de referencia, antes de la era del consumo masivo de coxibs, un estudio publicado en el año 2000, los AINE más frecuentemente asociados (riesgo relativo) a insuficiencia renal aguda que requirieron

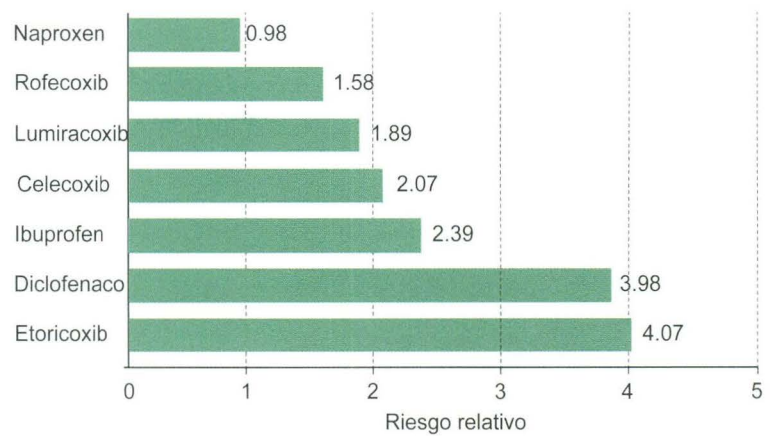


Figura 4 Comparación de riesgo relativo (RR) de muerte cardiovascular inducida por AINE. Gráfico a partir de los resultados de Trelle *et al.*²⁹

hospitalización fueron: indometacina (2.40 IC 95 % 1.44-4.00), piroxicam (1.95 IC 95 % 1.23-2.93), fenoprofen (1.75 IC 95 % 1.05-2.92), ibuprofen (1.63 IC 95 % 1.23-2.08), ketoprofen (1.55 IC 95 % 0.54-4.4), diclofenaco (1.47 IC 95 % 0.49-4.39), sulindac (1.40 IC 95 % 0.74-2.66), naproxen (1.03 IC 95 % 0.68-1.56)³⁶ (ver figura 6).

Mecanismo de la nefrotoxicidad inducido por AINE

La COX-1 cumple un rol fundamental en la fisiología renal mediante varias prostaglandinas (prostaciclina, PGE2 y PGD2) las cuales dilatan la vasculatura renal, disminuyen la resistencia vascular renal e incrementan la perfusión renal. El resultado es la redistribución del flujo renal de la corteza renal a la nefronas en la región intramedular. Es posible deducir que la inhibición de la COX-1 podría disminuir la perfusión renal total y redistribuir el flujo renal a la corteza, proceso que conduciría

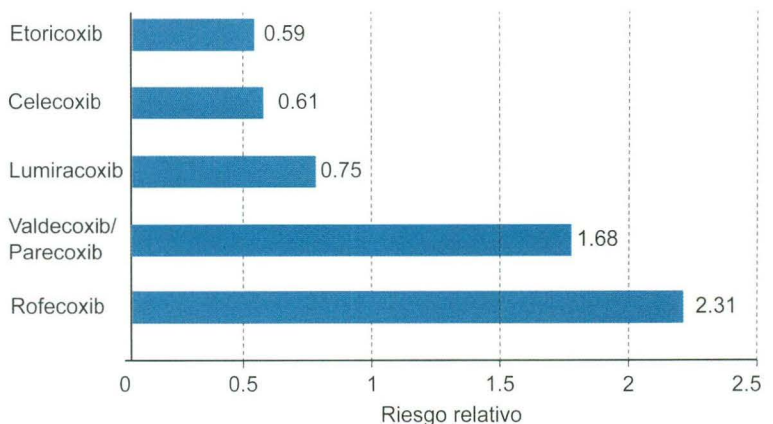


Figura 5 Comparación de riesgo relativo de disfunción renal inducida por coxibs. Gráfico a partir de los resultados de Zhang *et al.*³³

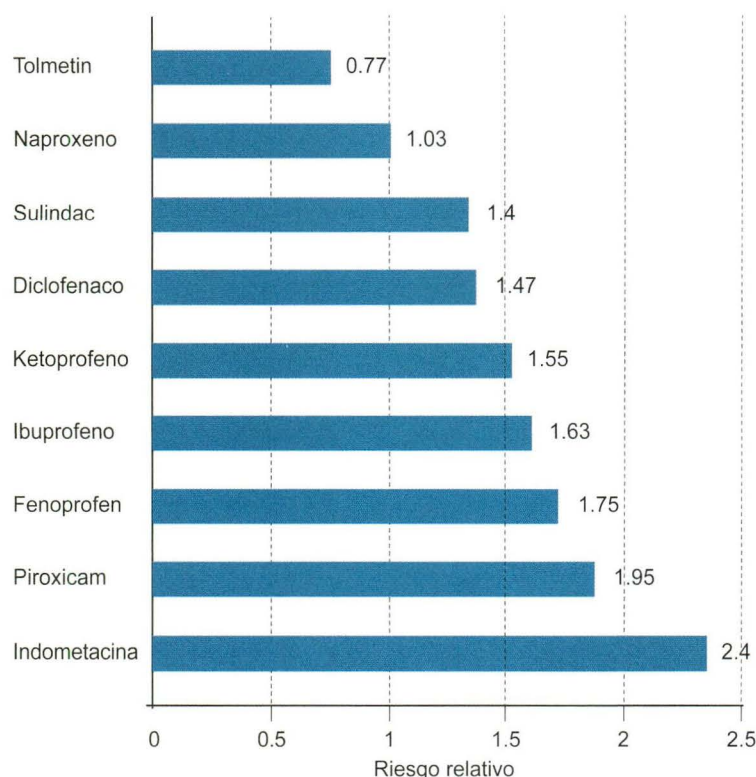


Figura 6 Hospitalizaciones por insuficiencia renal aguda inducida por AINE en pacientes mayores de 64 años: estudio de casos y controles. Gráfico a partir de los resultados de Griffin *et al.*³⁶

a vasoconstricción renal aguda, isquemia medular y en algunos casos a insuficiencia renal aguda.⁵

Los AINE inhiben las enzimas COX-1 y COX-2, los trastornos renales varían de acuerdo a la selectividad de estas dos enzimas, así como a la dosis y al tiempo administrados. La nefrotoxicidad por AINE es muy rara en personas sanas, sin embargo los pacientes adultos mayores y aquellos con comorbilidades (por ejemplo: falla cardíaca, cirrosis hepática y enfermedad renal crónica) e interacción medicamentosa (como los inhibidores de la enzima convertasa, diuréticos) pueden desarrollar insuficiencia renal aguda.

Las principales reacciones adversas de los AINE a nivel del sistema renal son: insuficiencia renal aguda

por cambios en la hemodinámica renal, necrosis tubular aguda, nefritis intersticial o necrosis papilar, así como trastornos hidroelectrolíticos (hiponatremia e hiperkalemia), hipertensión y edema.

Los coxibs no están exentos de reacciones renales adversas. La conceptualización del COX-2 como una enzima “inducible”, se sabe actualmente, no es real cuando se trata del tejido renal, a este nivel es una enzima constitutiva (producción constante) que se expresa a nivel de la corteza, mácula densa, rama ascendente gruesa del asa de Henle, células intersticiales medulares, papila renal y podocitos. La expresión de la COX-2 se incrementa en isquemia renal, estado de depleción de CINA; por consiguiente los prostanoideos derivados de la COX-2 juegan un rol importante en el mantenimiento de la irrigación sanguínea de la médula, excreción de sal y presión arterial. Otro mecanismo adicional es que la COX-2 interviene en la liberación de renina a nivel renal. La inhibición de la COX-2 puede producir isquemia renal, trastorno electrolítico y elevación de la presión arterial, conduciendo a la retención de fluidos y disminución de la tasa de filtración glomerular. Sin embargo, debe aclararse que la nefrotoxicidad por AINE, aparentemente, no es un efecto de clase de los coxibs.³⁴

En conclusión, la seguridad de los AINE actualmente disponibles, analizados bajo criterios de gastrolesividad, cardiotoxicidad y nefrotoxicidad, difieren de manera ostensible. Sin embargo, es posible afirmar de manera general que los AINE más seguros siguen siendo el ibuprofeno y el naproxeno, asociados, o no, con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H2 si hay riesgo incrementado de gastrolesividad; teniendo la alternativa de usar coxibs en aquellos pacientes con antecedentes de enfermedad ulceropéptica y sin comorbilidad cardíaca.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

- Sandler RS, Halabi S, Baron JA, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(10):883-890.
- Zhang Y, Coogan PF, Palmer JR, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of breast cancer: the case-control surveillance study revisited. *Am J Epidemiol.* 2005;162(2):165-170.
- Etminan M, Gill S, Samii A. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 2003;327(7407):128-131.
- Dyer C. Benoxaprofen case makes legal history. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;295(6589):39-40.
- Batlouni M. [Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cardiovascular, cerebrovascular and renal effects]. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(4):556-63.
- Meade EA, Smith WL, DeWitt DL. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem.* 1993;268(9):6610-4.

7. Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci.* 2008;20;11(2):81s-110s.
8. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 1998;104(3A):2S-8S; discussion 21S-22S.
9. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA.* 2001 Aug 22-29;286(8):954-9.
10. Mitchell JA, Evans TW. Cyclooxygenase-2 as a therapeutic target. *Inflamm Res.* 1998;47 Suppl 2:S88-92.
11. Capone ML, Tacconelli S, Di Francesco L, Sacchetti A, Sciulli MG, Patrignani P. Pharmacodynamic of cyclooxygenase inhibitors in humans. *Prostaglandins Other Lipid Mediator* 2007; 82(1-4):85-94.
12. Wallace JL, Devchand PR. Emerging roles for cyclooxygenase-2 in gastrointestinal mucosal defense. *Br J Pharmacol.* 2005;145(3):275-82.
13. Langenbach R, Morham SG, Tian HF, Loftin CD, Ghanayem BI, Chulada PC, et al. Prostaglandin synthase 1 gene disruption in mice reduces arachidonic acid-induced inflammation and indomethacin-induced gastric ulceration. *Cell.* 1995;83(3):483-92.
14. Tanaka A, Hase S, Miyazawa T, Takeuchi K. Up-regulation of cyclooxygenase-2 by inhibition of cyclooxygenase-1: a key to nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced intestinal damage. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;300(3):754-61.
15. Wallace JL, McKnight W, Reuter BK, Vergnolle N. NSAID-induced gastric damage in rats: requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2. *Gastroenterology.* 2000;119(3):706-14.
16. Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Hanchar AJ. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury. *Gastroenterology.* 1979;77(3):433-43.
17. Gretzer B, Maricic N, Respondek M, Schuligoi R, Peskar BM. Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in the rat stomach with normal mucosa and after acid challenge. *Br J Pharmacol.* 2001;132(7):1565-73.
18. Maricic N, Ehrlich K, Gretzer B, Schuligoi R, Respondek M, Peskar BM. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors aggravate ischaemia-reperfusion injury in the rat stomach. *Br J Pharmacol.* 1999;128(8):1659-66.
19. Wallace JL, Miller MJ. Nitric oxide in mucosal defense: a little goes a long way. *Gastroenterology.* 2000;119(2):512-20.
20. Ehrlich K, Sicking C, Respondek M, Peskar BM. Interaction of cyclooxygenase isoenzymes, nitric oxide, and afferent neurons in gastric mucosal defense in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;308(1):277-83. Epub 2003 Oct 20.
21. Perini RF, Ma L, Wallace JL. Mucosal repair and COX-2 inhibition. *Curr Pharm Des.* 2003;9(27):2207-11.
22. Ma L, del Soldato P, Wallace JL. Divergent effects of new cyclooxygenase inhibitors on gastric ulcer healing: Shifting the angiogenic balance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99(20):13243-7. Epub 2002 Sep 13.
23. Jackson LM, Wu KC, Mahida YR, Jenkins D, Hawkey CJ. Cyclooxygenase (COX) 1 and 2 in normal, inflamed, and ulcerated human gastric mucosa. *Gut* 2000;47(6):762-70.
24. Tanaka A, Hatazawa R, Takahira Y, Izumi N, Filar-etova L, Takeuchi K. Preconditioning stress prevents cold restraint stress-induced gastric lesions in rats: roles of COX-1, COX-2, and PLA2. *Dig Dis Sci* 2007; 52(2):478-87.
25. Coruzzi G, Venturi N, Spaggiari S. Gastrointestinal safety of novel nonsteroidal antiinflammatory drugs: selective COX-2 inhibitors and beyond. *Acta Biomed.* 2007 Aug;78(2):96-110.
26. Henry D, McGettigan P. Selective COX-2 inhibitors: a promise unfulfilled? *Gastroenterology* 2007;132(2):790-4.
27. Massó González EL, Patrignani P, Tacconelli S, García Rodríguez LA. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum.* 2010 Jun;62(6):1592-601.
28. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends restricted use for piroxicam. Doc. Ref. EMEA/265144/2007. 25 June 2007 (ingresado el 17 de Julio 2011). Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500012655.pdf
29. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ.* 2011 Jan 11;342:c7086. doi: 10.1136/bmj.c7086.
30. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, et al. 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.
31. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 2011 8(9): e1001098. doi:10.1371/journal.pmed.1001098
32. McGettigan P, Henry D (2013) Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-middle and high-income countries. *PLoS Med* 10(2): e1001388. doi:10.1371/journal.pmed.1001388
33. Zhang J, Ding EL, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2006 Oct 4;296(13):1619-32. Epub 2006 Sep 12.
34. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, García Rodríguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis.* 2005 Mar;45(3):531-9.
35. Schneider V, Lévesque LE, Zhang B, Hutchinson T, Brophy JM. Association of selective and conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs with acute renal failure: A population-based, nested case-control analysis. *Am J Epidemiol.* 2006;164(9):881-9. Epub 2006 Sep 27.
36. Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am. J. Epidemiol.* 2000;151(5):488-496.