

La dolorosa lección de los fármacos analgésicos: no infravalorar nunca la complejidad de los sistemas biológicos

Filippo Crea y Simona Giubilato

Instituto de Cardiología. Universidad Católica del Sagrado Corazón. Roma. Italia.

*Todas las cosas están ligadas entre sí,
De modo que no puedes agitar una flor
Sin perturbar una estrella*

Galileo Galilei

A lo largo de las últimas décadas, los avances realizados en biología molecular y en el conocimiento de la aterotrombosis han llevado a considerar el endotelio no como una simple barrera entre la sangre circulante y las células vasculares, sino más bien como un órgano endocrino mayor del organismo. El endotelio sano, mediante la liberación de varias sustancias vasoactivas como óxido nítrico, prostaciclina, bradicinina, endotelina, tromboxano A₂ (TXA₂) y angiotensina II, se encarga de mantener la homeostasis vascular mediante un complejo equilibrio de vasodilatación y vasoconstricción, antitrombosis y protrombosis, antiinflamación y proinflamación, inhibición del crecimiento y promoción de éste.

Diversos estudios han demostrado que todos los factores de riesgo cardiovascular, tradicionales y no tradicionales, afectan a estas importantes propiedades endoteliales, e inducen una «disfunción endotelial». Generalmente este término se utiliza sólo para indicar un deterioro de la vasodilatación dependiente del endotelio, una de entre las múltiples funciones endoteliales, probablemente debido a que es el aspecto más fácil de evaluar con métodos no invasivos. En consecuencia, para evitar una simplificación excesiva que no tenga en cuenta la complejidad de este sistema biológico, sería más correcto hablar de «disfunciones endoteliales».

Estudios amplios han demostrado de manera concluyente que las «disfunciones endoteliales»,

evaluadas con diferentes técnicas, son un indicador de una fase subclínica inicial de la aterosclerosis y, posiblemente, un predictor útil de posteriores episodios cardiovasculares. Estas observaciones, junto con la evidencia que indica que estos cambios son reversibles, al menos en parte, han resaltado que el endotelio puede constituir un nuevo y prometedor objetivo terapéutico para la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas¹. Es interesante señalar que fármacos como las estatinas o los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina II, que se sabe mejoran el pronóstico cardiovascular, tienen efectos favorables en las funciones endoteliales.

En este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Flórez et al² presentan un interesante estudio en el que se aborda el efecto de celecoxib, un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), en la vasodilatación dependiente del endotelio, evaluada mediante la dilatación mediada por flujo (DMF) en la arteria humeral, y también en marcadores bioquímicos de la inflamación en pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP). Concretamente, el tratamiento de estos pacientes con celecoxib durante 1 semana se asoció a un aumento significativo de la DMF y una reducción de las concentraciones de proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as), endotelina y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Los datos del estudio de Flórez et al², que concuerdan con otras observaciones similares de un estudio previo de Chenevard et al³ en el contexto de la enfermedad coronaria, plantean la hipótesis de que la inhibición selectiva de la isoforma de la COX-2 pueda ser en el futuro un tratamiento novedoso para la lesión endotelial. Es de destacar, tal como han confirmado recientemente los datos del registro Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH)⁴, que los pacientes con EAP constituyen una población de pacientes intrigante, dado su alto riesgo de episodios cardiovasculares, que no se explica por completo por los factores de riesgo tradicionales. Es de la máxima importancia la observación de que, en estos pacientes, las concentraciones elevadas de PCR-as y una reducida DMF son factores predic-

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 851-7

Correspondencia: Filippo Crea, MD, FACC, FESC.
Department of Cardiology.
Largo A. Gemelli, 8. 00169 Roma. Italia.
Correo electrónico: filippo.crea@rm.unicatt.it

Full English text available from: www.revespcardiol.org

tivos independientes para la evolución cardiovascular.

Por otra parte, estudios recientes realizados en modelos animales han demostrado que la inhibición de la COX-2 se asocia a una reducción del tamaño del infarto y una mejora del remodelado miocárdico. Teniendo en cuenta que la isquemia induce una regulación incremental con aumento de la expresión de la COX-2 en los miocardiocitos, que la COX-2 es una fuente importante de mediadores proapoptóticos (como los radicales de oxígeno) y que la apoptosis es el mecanismo clave de la miocardiopatía postisquémica, el patrón postisquémico más favorable obtenido a través de la inhibición de la COX-2 podría explicarse por una reducción significativa de la apoptosis miocárdica en las regiones periinfarto^{5,6}. Considerados conjuntamente, estos datos clínicos y experimentales indican que la COX-2 interviene en vías proinflamatorias y prooxidantes y tiene efectos nocivos en el endotelio y el tejido miocárdico. En consecuencia, el bloqueo de la COX-2 debiera tener efectos beneficiosos en el sistema cardiovascular.

Sin embargo, ¿es eso cierto? La respuesta es simplemente: ¡no! Una respuesta positiva generaría un mensaje erróneo: ¿por qué?

La enzima prostaglandina G/H sintetasa, comúnmente denominada ciclooxigenasa (COX), actúa en un paso limitante en la síntesis de las prostaglandinas, que son una amplia clase de sustancias lipídicas mediadoras, de vida corta, que intervienen en varios procesos fisiológicos y patológicos. Existen dos isoformas de esta enzima: la COX-1 es una enzima constitutiva, que tiene funciones de mantenimiento interno en la mayor parte de células y tejidos, incluidos el endotelio, las plaquetas, el estómago y el riñón; mientras que la COX-2 es una enzima inducible, que se expresa de manera selectiva en las células inflamatorias en respuesta a las citocinas inflamatorias y los factores de crecimiento. El concepto de una separación clara entre los papeles funcionales de la COX-1 y la COX-2 fue el fundamento científico para el desarrollo de una nueva clase de fármacos, los inhibidores selectivos de la COX-2. De hecho, estos fármacos se diseñaron para que tuvieran los mismos efectos antiinflamatorios y analgésicos que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que se producen a través de un bloqueo de la COX-2, pero sin los efectos secundarios gastrointestinales (GI) que se producen a través de un bloqueo de la COX-1.

Pocos años después de que los inhibidores selectivos de la COX-2 se aprobaran para el uso clínico, ya que los ensayos clínicos aleatorizados confirmaron que sus efectos analgésicos se asociaban a menos efectos secundarios GI, un problema de seguridad inesperado convulsionó a la comunidad

científica y llegó a los ámbitos no científicos. De hecho, el ensayo Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research (VIGOR), que se diseñó para comparar la eficacia analgésica y los efectos adversos GI del inhibidor de la COX-2 rofecoxib con los del AINE no selectivo naproxeno, en 8.076 pacientes con artritis reumatoide que no estaban tomando ácido acetilsalicílico, demostró una reducción a la mitad en la incidencia de acontecimientos adversos GI graves, pero también un aumento de 5 veces en la incidencia de infartos de miocardio en los pacientes asignados al grupo de rofecoxib⁷. Entonces, algunos investigadores propusieron que estos resultados no reflejaban un efecto protrombótico del rofecoxib, sino más bien un efecto antitrombótico del naproxeno, producido a través de una inhibición de la COX-1 «similar a la del ácido acetilsalicílico».

Sin embargo, se obtuvo una confirmación del aumento de riesgo de episodios cardiovasculares asociado al uso de rofecoxib en el ensayo Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe)⁸. Este estudio, diseñado para evaluar el efecto de la inhibición de la COX-2 en los adenomas benignos del colon, mostró un aumento de 1,7 veces en el riesgo de infarto de miocardio y de episodios cerebrovasculares en los pacientes tratados con rofecoxib en comparación con los tratados con placebo. Como resultado de estas observaciones, en septiembre de 2004, la compañía farmacéutica responsable (Merck) retiró voluntariamente el rofecoxib del mercado. A estos datos siguieron los resultados del ensayo Coronary Artery Bypass Graft Surgery II (CABG-II) y los del estudio Adenoma Prevention with Celecoxib (APC), que describieron un aumento estadísticamente significativo de los episodios cardiovasculares en los pacientes tratados con valdecoxib (y su profármaco parecoxib) y con celecoxib, respectivamente, en comparación con placebo^{9,10}.

Además, posteriores estudios, como el ensayo Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL), y metaanálisis demostraron que los AINE tradicionales aumentaban el riesgo de episodios cardiovasculares y que este aumento era similar al observado con los inhibidores de la COX-2¹¹⁻¹³.

En consecuencia, la Food and Drug Administration (FDA) solicitó que todos los prospectos de los AINE para los pacientes incluyeran un recuadro negro que resaltara el posible riesgo de episodios cardiovasculares. Además, la FDA pidió a la compañía responsable (Pfizer) que retirara el valdecoxib y contraindicó el uso de los inhibidores de la COX-2 en el contexto de la cirugía de *bypass* arterial coronario. La Agencia Europea del Medicamento fue aún más estricta que la FDA y contraindicó el uso de inhibidores de la COX-2 en pacientes con cardiopatía isquémica o ictus y recomendó prescribir

estos fármacos con precaución a pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular.

¿Cómo se pueden reconciliar los efectos beneficiosos de los inhibidores de la COX-2 en la función endotelial y los marcadores inflamatorios publicados por Flórez et al en este número de la Revista² con el aumento del riesgo de episodios cardiovasculares observado de manera uniforme en los estudios clínicos?

Varios estudios han señalado que la interrelación entre las prostaglandinas derivadas de la COX-2 en la pared arterial y la producción de TXA₂ dependiente de la COX-1 en las plaquetas desempeña un papel central en la formación del trombo en el lugar de la placa aterosclerótica¹⁴. Concretamente, la expresión endotelial de la COX-2 inducida por factores fisiológicos (tensión de cizallamiento) o patológicos (citocinas inflamatorias y factores de crecimiento) puede representar una vía importante en la modulación de los efectos protrombóticos del TXA₂.

De hecho, los ratones con un déficit genético de receptor de prostaciclina (PI) presentan un aumento de la respuesta a los estímulos trombogénicos exógenos y es interesante señalar que esta respuesta es abolida por completo por la delección o inhibición selectiva concomitante del receptor de TXA₂ (PT). Además, los pacientes con aterosclerosis grave presentan una mayor excreción de metabolitos tanto de prostaciclina como de TXA₂.

Dada la evidencia existente que indica que la formación de prostaciclina en el endotelio depende en gran parte de la COX-2, puede argumentarse que la inhibición selectiva de ésta aumenta el riesgo cardiovascular al eliminar la retroalimentación negativa de la prostaciclina sobre el TXA₂. Este importante efecto beneficioso de la COX-2 se pasó por alto inicialmente, lo que abrió el camino al uso de los inhibidores selectivos de la COX-2, puesto que se pensaba que la producción endotelial de prostaciclina dependía principalmente de la COX-1 y no se veía afectada por el ácido acetilsalicílico que, por el contrario, inhibe plenamente la producción de TXA₂ dependiente de la COX-1 en las plaquetas. Además, dado que la COX-2 desempeña un papel crucial en la inducción del preconditionamiento miocárdico, un segundo mecanismo que puede explicar el aumento del riesgo de infarto de miocardio asociado al uso de estos fármacos es el posible efecto negativo de la inhibición de la COX-2 en este fenómeno protector. En tercer lugar, varios estudios han demostrado que las prostaglandinas tienen efectos importantes en los mecanismos renales de regulación de la presión arterial. La delección de PI, como la inhibición de la COX-2, se asocia a una reducción de la excreción de sodio y al consiguiente aumento de la retención de líquidos. Este meca-

nismo puede explicar el aumento de los valores de presión arterial asociado al uso de inhibidores de COX-2 y de AINE¹⁵.

Aunque los datos existentes indican un efecto de clase, los ensayos mencionados han mostrado un grado diferente de perfil cardiovascular adverso para los distintos inhibidores de la COX-2. Es probable que estas diferencias reflejen los distintos perfiles selectivos de estos fármacos y, por lo tanto, su afinidad diversa por las dos isoformas de la COX. De hecho, la distinción dicotómica entre inhibidores selectivos de COX-1 y de COX-2 es más teórica que real, y esta característica debe considerarse más bien una variable continua en todos los AINE. Así, los AINE tradicionales, como el diclofenaco, la nimesulida y el meloxicam, con un grado de selectividad COX-2 similar a la de los inhibidores de COX-2, pueden asociarse a un grado similar de riesgo cardiovascular.

Por otra parte, los AINE tradicionales como el ibuprofeno, con una alta selectividad de COX-1, pueden inducir un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes tratados crónicamente con dosis bajas de ácido acetilsalicílico, anulando con ello el efecto cardioprotector de este fármaco. El mecanismo subyacente parece ser una inhibición competitiva del lugar de acetilación de la COX-1 plaquetaria. Dado que el ácido acetilsalicílico (inhibición irreversible) y el ibuprofeno (inhibición reversible) se unen a lugares similares de la COX-1, la presencia de ibuprofeno puede interferir en la unión de ácido acetilsalicílico. Cuando el ibuprofeno deja libre el lugar de unión, la COX-1 no se inhibe, ya que el ácido acetilsalicílico, que tiene una semivida muy corta, ya ha sido metabolizado.

En resumen, según los conocimientos actualmente existentes sobre la biología de la COX-1 y la COX-2 en pacientes con dolor crónico que necesitan tratamiento analgésico, debe prescribirse la dosis efectiva más baja posible de AINE y durante el lapso más corto posible. Además, debe darse por supuesto que se utiliza simultáneamente ácido acetilsalicílico a dosis bajas en los pacientes con un riesgo elevado de episodios aterotrombóticos, y deben evitarse los AINE no selectivos, como el ibuprofeno, en los pacientes en tratamiento crónico con dosis bajas de ácido acetilsalicílico, puesto que podría interferir en sus efectos antiagregantes plaquetarios.

La dolorosa historia de los analgésicos nos recuerda que, como dijo Galileo, el padre de la ciencia moderna, «todas las cosas están ligadas entre sí». Los investigadores deben tener siempre en cuenta la distancia que existe entre las datos experimentales y las observaciones fisiopatológicas, que reflejan la necesidad de simplificar la complejidad de los sistemas biológicos, y los resultados de los ensayos clí-

nicos, que por el contrario reflejan la consecuencia final y a menudo impredecible de una intervención simple en una compleja interrelación de acciones y reacciones. Debemos recordar humildemente las palabras de Paul Erlich, el gran farmacólogo que vivió a finales del siglo XIX: «Los fármacos son sustancias que no conocemos muy bien, que utilizamos para tratar enfermedades que conocemos aún menos y que introducimos en organismos que no conocemos en absoluto». Así pues, la observación de Flórez et al² de que en los pacientes con EAP el celecoxib se asocia de forma aguda a una mejora de la DMF y a una reducción de las concentraciones de marcadores inflamatorios es interesante, pero lamentablemente estos efectos beneficiosos no compensan los efectos protrombóticos y otros efectos nocivos de los AINE. Así pues, su uso debe contraindicarse claramente en los pacientes con una enfermedad aterosclerótica manifiesta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;110 Suppl 3:27-32.
2. Flórez A, De Haro J, Martínez E, Varela C, Bleda S, Acín F. La inhibición selectiva de la ciclooxigenasa-2 mejora la disfunción endotelial y disminuye el estado inflamatorio en pacientes claudicantes. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:851-7.
3. Chenevard R, Hürlimann D, Béchir M, Enseleit F, Spieker L, Hermann M, et al. Selective COX-2 inhibition improves endothelial function in coronary artery disease. *Circulation*. 2003;107:405-9.
4. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr, Ohman EM, Röther J, et al. REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297:1197-206.
5. Abbate A, Santini D, Biondi-Zoccai GG, Scarpa S, Vasaturo F, Liuzzo G, et al. Cyclo-oxygenase-2 (COX-2) expression at the site of recent myocardial infarction: friend or foe? *Heart*. 2004;90:440-3.
6. Abbate A, Limana F, Capogrossi MC, Santini D, Biondi-Zoccai GG, Scarpa S, et al. Cyclo-oxygenase-2 (COX-2) inhibition reduces apoptosis in acute myocardial infarction. *Apoptosis*. 2006;11:1061-3.
7. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. 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;343:1520-18.
8. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med*. 2005;352:1092-102.
9. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoelt A, Parlow JL, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2005;352:1081-91.
10. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, Redston M, Solomon SD, Kim K, et al. APC Study Investigators. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med*. 2006;355:873-84.
11. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, et al. 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;368:1771-81.
12. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006;332:1302-8.
13. 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*. 2007;25:913-24.
14. FitzGerald GA. COX-2 and beyond: Approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2:879-90.
15. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest*. 2006;116:4-15.