



Revisión de la literatura

FISIOPATOLOGÍA Y SEGURIDAD DEL USO DE AINES SELECTIVOS Y NO SELECTIVOS: BALANCE DE RIESGOS

Barahona Alvarado Jean Christophe¹ y Monge Víquez Melissa²

¹ Médico Profesor del Departamento de Fisiología Universidad de Costa Rica, San Pedro, San José, Costa Rica. ² Médico Asistente Dirección General del Archivo Nacional de Costa Rica, San José, Costa Rica.

Correspondencia: Barahona Alvarado Jean Christophe. Correo: Jeancricri1@gmail.com

Resumen:

Los AINES son de los fármacos más utilizados hoy en día para el tratamiento del dolor agudo y crónico, por lo tanto es importante conocer el mecanismo y la magnitud de los diferentes efectos adversos de estos. En este artículo de revisión se recopilan los datos concernientes principalmente a su riesgo cardiovascular, demostrándose que existen muchos factores que intervienen en el espectro de seguridad de esta familia de medicamentos y no solamente su selectividad por la COX, como se pensaba en un pasado. Además, se exponen las múltiples variables a tomar en cuenta al prescribir una de estas drogas, así como el abordaje propuesto por la AHA para su utilización.

Palabras clave: AINES, efecto adverso, riesgo cardiovascular, Coxib

Abstract:

NSAIDs are amongst the most used drugs for the treatment of acute and chronic pain nowadays; that's why it's important to know the mechanism and the magnitude of their adverse effects. The data concerning their cardiovascular risk is exposed in this review

article, demonstrating that there are many factors to take in account than only COX selectivity when we talk about their security spectrum. The article presents the multiple variables that need to be analyzed when prescribing one of these drugs and the therapeutic approach proposed by the AHA.

Key words: NSAIDs, adverse effect, cardiovascular risk, COX-2 inhibitor.

Recibido: 4 Enero 2011. Aceptado: 6 marzo 2011. Publicado: 13 mayo 2011.

INTRODUCCIÓN

Las prostaglandinas (PGs) son parte de un grupo llamado prostanoides (PGs, TxA₂) [1]. Los prostanoides se forman gracias a una maquinaria de producción organizada en un complejo de enzimas microsomales cuya enzima inicial es la Sintasa G/H de PGs (coloquialmente llamada la COX) [1]. Ésta metaboliza, mediante su acción ciclooxigenasa (COX), el AA a PGG₂ y subsecuentemente por su acción hidroxiperoxidasa (HOX), el PGG₂ a PGH₂ [1]. Estos intermediarios inestables son refinados posteriormente a prostanoides terminales mediante enzimas de tipo isomerasas y otras sintasas del complejo [2]. Estas enzimas del complejo tienen muchas variantes e isoformas, y son expresadas de manera tejido-específica [1,2,3,4]. De esta manera, la mayoría de las células con capacidad de producción de prostanoides producen predominantemente uno o dos de éstos [1,2,4,5].

Asimismo, se conocen 2 isoformas de la COX: 1 y 2 [1]. Se dice que la COX-1 es expresada constitutivamente en la mayoría de las células con capacidad de síntesis de prostanoides, por lo que se cree que sirve en funciones de mantenimiento y homeostasis, como la citoprotección de

epitelio gástrico, donde es la isoforma dominante [1,2].

La COX-2 es constitutiva en menos lugares que la COX-1 y su expresión protagónica es por regulación ascendente estimulada por una miríada de factores, como citoquinas inflamatorias, estrés por cizallamiento de flujo vascular laminar, hormonas y factores de crecimiento, por lo que es la fuente principal de prostanoides en inflamación y cáncer [1,2,5].

Debe destacarse que esta es una división muy simplista del funcionamiento del sistema que sirve de guía y que existen situaciones fisiológicas y fisiopatológicas donde estas isoformas enzimáticas actúan independientemente o en conjunto, o donde intercambian sus expresiones o localizaciones [1,2,4,5].

AINES es el acrónimo utilizado para Anti-Inflamatorios No Esteroideos, los cuales son un grupo heterogéneo de compuestos químicamente no relacionados que comparten sus acciones terapéuticas y efectos adversos [1,2]. Dentro de éstos, existen diferentes subgrupos: los AINES tradicionales (AINES_t), los Coxibs (inhibidores selectivos de COX-2), la aspirina y el acetaminofén [1,2].

El mecanismo de acción general de los AINES es la inhibición de la síntesis de

PGs al inhibir en grados variables las COX [1,4]. Así mismo, a altas concentraciones reducen la producción de radicales superóxido en tejidos inflamados, inducen apoptosis celular, inhiben la expresión de moléculas de adhesión, reducen la producción de óxido nítrico (ON) al reducir la expresión de su sintasa, disminuyen la producción de citoquinas inflamatorias, modifican la actividad linfocitaria y alteran las funciones de membrana celular [1,4]. Sin embargo, se desconoce si estos últimos son clínicamente importantes [1].

En cuanto al mecanismo de acción específico, los AINEs y los Coxibs son inhibidores competitivos y reversibles del sitio activo de la COX. El acetaminofén es un inhibidor débil de ambas COX, por lo que carece de efecto anti-inflamatorio, siendo únicamente analgésico y antipirético. Por otra parte, la aspirina provoca la acetilación de ambas COX-1 y COX-2 mediante un enlace covalente, modificándolas e inhibiéndolas irreversiblemente [1,2,4].

Las drogas que inhiben preferencialmente una isoforma de COX sobre la otra son llamadas inhibidores selectivos como por ejemplo los Coxibs que son inhibidores selectivos de la COX-2 [1,4]. Esta característica les da un mejor perfil gastrointestinal (GI) que los AINEs tradicionales (AINEs), pero también les atribuye una desventaja debido a que no se oponen a la acción de la COX-1 sobre la función renal, control de PA y tromboresistencia endotelial [1,4,5,6].

Los AINEs son de los medicamentos más utilizados en el mundo, por lo tanto es importante conocer sus principales efectos adversos, ya sean gastrointestinales, cardiovasculares o renovasculares, debido a

que podrían llegar a ser letales en sus consumidores [7].

En Costa Rica no hay una estadística clara de uso de AINEs, por lo que se referencian datos de EUA. Se dice que uno de cada 7 estadounidenses toma regularmente algún AINEs [7]. Esta tasa de consumo se espera que aumente en los años venideros, dado que la pirámide poblacional norteamericana va cambiando y el estrato de adultos mayores se hace cada vez mayor, alterando la prevalencia de las patologías crónicas que demandan el uso de algún AINEs [7]. Tomando en cuenta su uso incremental y que sus usuarios son frecuentemente adultos mayores, el perfil cardiovascular de los AINEs es una preocupación real [7].

Hoy en día los estudios del tema nos han dado una idea aproximada de cual tipo de AINEs es el más indicado en algunas situaciones específicas. Este conocimiento nos obliga a hacer las modificaciones pertinentes de prescripción en la práctica clínica y de la misma manera modificar los medicamentos AINEs disponibles en los servicios de atención médica costarricenses. Los cardiólogos, como personal de referencia en patología cardiovascular, y los reumatólogos, como personal que prescribe gran cantidad de AINEs en su consulta cotidiana, deben conocer a fondo este tema y dar asesoría y consejería a otros clínicos del adecuado balance de los riesgos cardiovascular (CV) con los beneficios terapéuticos de estos medicamentos.

A continuación veremos una revisión de estas implicaciones y la evidencia actual, así como las recomendaciones clínicas de la AHA con respecto al uso de los AINEs.

IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LOS AINES**Gastrointestinales**

Los efectos secundarios más comunes de los AINES se muestran en el Cuadro 1, encabezados por los gastrointestinales [1,2]. Entre estos podemos destacar las úlceras gástricas o duodenales con una incidencia de 15-30% en sus usuarios, además de sangrados GI anemizantes y letales [1,4,8,9,10]. Este riesgo está aumentado en pacientes colonizados con *Helicobacter pylori*, alcohólicos o recibiendo glucocorticoides [1,4,9].

Aún carecemos de estudios grandes y aleatorizados que comparen los riesgos gastrointestinales de aspirina vs. AINES tradicionales, sin embargo datos epidemiológicos sugieren que el riesgo relativo (RR) de sufrir estos eventos aumenta en 3 veces respecto al basal al consumir AINESt [1,4,8,9]. Asimismo, la combinación de aspirina y AINESt aumenta sinérgicamente este riesgo [1,4,9].

Los Coxibs han demostrado menor riesgo ulcerogénico que los AINESt [11]. Actualmente se conocen 3 estudios del tema, detallados a continuación: VIGOR demostró que eventos GI importantes, principalmente sangrados, ocurrían en un 4% de los sujetos del grupo con naproxeno en comparación con un 2% de los tratados con rofecoxib [1,12,13,14].

TARGET demostró una reducción en complicaciones ulcerosas en pacientes recibiendo lumiracoxib comparados con naproxeno e ibuprofeno [1,6].

En el CLASS 1, un estudio aleatorizado y controlado a doble ciego, donde se comparaba celecoxib versus ibuprofeno o diclofenaco demostró una menor incidencia de efectos adversos

gástricos incluso a dosis mayores que la terapéutica [1,11].

No obstante, el VIGOR, además del menor efecto ulcerogénico observado con Coxibs, demostró un riesgo relativo 5 veces mayor de IM en el grupo de rofecoxib; esto refleja el riesgo CV de los Coxibs en individuos predispuestos y con factores de riesgo [1,12,13].

Efectos secundarios comunes compartidos por los AINES	
Sistema	Manifestación
Gastrointestinal (disminuidos al usar Coxibs)	Dolor abdominal, náusea, anorexia, erosiones gástricas/úlceras, anemia, hemorragia GI, perforación, diarrea
Renal	Retención de Na ⁺ y H ₂ O, edema, empeoramiento de función renal en cardiopatas y cirróticos, efectos de antihipertensivos y diuréticos disminuidos, excreción disminuida de urato (aspirina), hiperkalemia
SNC	Cefalea, vértigo, mareo, confusión, depresión, disminución de umbral convulsivo, hiperventilación (salicilatos)
Plaquetas (disminuidas al usar Coxibs)	Activación de plaquetas inhibida, propensión a moretones, riesgo aumentado de hemorragia
Útero	Prolongación de la gestación e inhibición de labor de parto
Hipersensibilidad	Rinitis vasomotora, edema angioneurótico, urticaria, asma, flushing, hipotensión, shock
Vascular	Cierre del ducto arterioso
Tomado de Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics [1]	

VIGOR fue un estudio con puntos meta GI, no CV, el cual comparó rofecoxib (probablemente el Coxib de más riesgo CV) vs. naproxeno (probablemente el AINESt de menor riesgo) [15]. En retrospectiva, se observaron ambos extremos del espectro de riesgo CV de los AINES en un estudio no diseñado para esto.

La explicación de la diferencia entre los eventos GI de estos dos subgrupos de medicamentos radica en que al usar AINESt no selectivos, se inhibe la COX-1 dominante en estómago y por ende, la producción de PGs citoprotectoras, resultando en una mayor susceptibilidad al daño [1]. Este efecto se ve sin importar la vía de administración del AINES [1].

Además, tanto los Coxibs como los AINESt inhiben en mayor o menor medida la COX-2, la cual tiene un rol importante en el estómago ayudando a la cicatrización después de una injuria y a la curación gracias a su función vasodilatadora y angiogénica [1]. Por lo tanto, al administrar cualquier tipo de AINES, estas funciones se ven afectadas, destacando siempre que los Coxibs provocan menos eventos agudos sangrantes GI, como se verá adelante [1].

Simultáneamente, estas drogas son irritantes para la mucosa gástrica y esta irritación promueve la difusión retrograda de ácido estomacal hacia esta, induciendo daño tisular [1,4]. La coadministración de IBP o misoprostol han demostrado ser efectivos para prevenir úlceras [1,9,16].

CARDIOVASCULARES

Antes del VIGOR, el concepto de riesgo CV de AINES era desconocido, y este logró concluir la asociación de Coxibs y riesgo CV [7,15].

Al desear aclarar el panorama, en la búsqueda de evidencia se descubrió posteriormente que efectivamente los AINES como clase (excluyendo a la aspirina) provocan un aumento del riesgo CV generalizado [7]. Los efectos de los AINES en la PA y el desarrollo de edemas era ya conocida, más se había ignorado por muchos años [7].

Algunos factores que contribuyeron a este incidente fueron:

- La variabilidad de estos efectos entre los mismos AINES, algunos con repercusiones mínimas.
- Se subestimó la importancia de 3-5mmHg de elevación de presión sistólica (Ps), mientras que hoy en día, un medicamento con esta magnitud de elevación se retira del mercado.
- Nunca se estudió este efecto a gran escala y por suficiente tiempo, ya que la mayoría de los estudios que lo investigaban eran por 12 semanas, insuficiente para ver los efectos en tromboresistencia y hemodinámicos reales [7,12,13].

Epidemiológicamente hablando, se dice que a los 60 años de edad el 50% de las personas tienen una Ps mayor de 140 [7]. Así mismo, el riesgo cardiovascular y el uso de AINES aumentan concomitantemente con la edad [17]. Por lo tanto, en la población añosa, la suma de estos factores desencadenan los riesgos CV observados de estos medicamentos [7].

El único AINE cardioprotector es la aspirina. [18,13]. El único otro que podría simular este efecto pero a mucha menor escala es el naproxeno (10% vs 20-25% de disminución de riesgo de IM de la aspirina) según algunos estudios, y no reproducible en todos los individuos [1,15]. Sin embargo, nunca se han hecho evaluaciones controladas vs placebo de naproxeno en cuanto a cardioprotección y, por ende, no es un adecuado sustituto de la aspirina [1,15,19].

Dada la disposición preferencial de las isoformas de COX, los Coxibs tienden a

deprimir la síntesis de PGI₂ de COX-2 endotelial, sin la inhibición concomitante de la producción plaquetaria de TxA₂ (COX-1 dependiente y dominante [1,2,4]). Dado que la PGI₂ es la limitante principal de los efectos tromboticos del TxA₂, se dice que los Coxibs cambian el balance protrombotico-antitrombotico hacia la trombosis, con aumentos de riesgo CV variables dependientes del medicamento en discusión [1,2,4]. Es un efecto de clase [1].

Esta explicación es cierta sobre todo en individuos con factores de riesgo cardiovasculares y de trombosis o con antecedentes de eventos vasculares [1,2]. Además, hay que recordar que estos balances de TxA₂ y PGI₂ son hipotéticos y el sistema es mucho más complicado que esto y que la selectividad COX-1/COX-2 es relativa y no mutuamente exclusiva [7]. Los eventos que alertaron de la seguridad de estas drogas fueron eventos tromboticos agudos: IM y EVC [7].

En cardiopatía isquémica e infarto, el uso de estos medicamentos es un tema delicado debido a que existe una pérdida de los efectos protectores de regulación-ascendente de COX-2 en el miocardio dañado e inflamado, llevando a agrandamiento de la zona infartada, adelgazamiento del miocardio y tendencia a ruptura miocárdica [2].

Se ha visto también que la PGI₂ (prostaciclina) también puede retardar la aparición de la aterosclerosis, por lo tanto, la inhibición de la misma con inhibidores de COX-2 promovería la formación de lesiones. Sin embargo, los resultados en varios modelos de aterosclerosis con ratones han sido contradictorios [2,20,21].

PRESIÓN ARTERIAL, EFECTOS RENALES Y RENOVASCULARES

Los AINES tienen poco efecto en la función renal o PA en una población sana con todos sus ejes hormonales en balance [1,2,7].

Sin embargo, en pacientes con ICC, IRC, cirrosis, hipovolemia u otros estados de activación simpático-adrenal o del SRAA, la formación de las PGs y su rol en el tono vascular y en el riñón se vuelven un compensador esencial para mantener la homeostasis, y sin este, el paciente se descompensa [1,2,7].

El efecto hipertensor de los AINES se explica preferentemente por mecanismos renales [2]. El uso de AINES se asocia a la pérdida de todos los efectos de las PGs en el riñón, por lo que disminuye la diuresis, natriuresis y kaliuresis, no se inhibe la ADH ni la reabsorción de Cl⁻, por ende provocando retención de NaCl y H₂O. [2] La posibilidad de complicaciones hipertensivas por AINES son directamente proporcionales al grado de selectividad por COX-2 [1,2,4,5,7,22].

Los AINES promueven la reabsorción de K⁺ como resultado de una disponibilidad disminuida de Na⁺ en sitios tubulares distales y por supresión de secreción de renina inducida por prostaglandinas [1]. Los AINES atenúan el beneficio de la terapia antihipertensiva [7,23,24]. Esto es particularmente cierto con los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECAs), Antagonistas del Receptor de Angiotensina 2 (ARA2), y β-bloqueadores, no así en los Ca²⁺ antagonistas [7,5,22,23,24]. Además, pueden cambiar la hemodinamia de un paciente no hipertenso sobre el umbral, convirtiéndolo así en hipertenso [2].

La mayoría de los pacientes hipertensos de >60 años toman un antihipertensivo cuyo efecto es atenuado por los AINES [5,7,23].

La respuesta hipertensora de los AINES se observa en cuestión de semanas y la intensidad varía según el AINES utilizado [7,15,19]. Por ejemplo, el naproxeno tiene efecto mínimo en la PA, mientras que el diclofenaco tiene uno marcado [7,15,19]. La creencia general es que la elevación de la PA por AINES es dosis dependiente, aunque hay pocos estudios de dosis-respuesta con respecto a la PA [7,15,25,26].

Los datos clínicos indican que existe una alta correlación entre los eventos CV y los cambios de PA, sin embargo no existe tal relación entre selectividad COX-1/COX-2 y eventos CV [5,7]. La evidencia señala que los AINES no provocan elevación de riesgo CV sin una elevación de la PA significativa [5,7].

PRECISION es un estudio actualmente en curso, donde se han aleatorizado poco más de 20 000 participantes con OA o AR según su riesgo CV, administrándoles celecoxib, ibuprofeno o naproxeno a dosis crecientes hasta lograr control sintomático del dolor. [7,27]. Este estudio si está diseñado con puntos meta CV y evidenciará las diferencias entre ellos demostrando una parte del espectro de riesgo CV de los AINES [7,27].

Más del 60% de los participantes toman aspirina 75-81mg/día ya que todos tienen riesgo CV en mayor o menor medida [7,27].

TRADUCCIÓN CLÍNICA Y FARMACOLÓGICA DE LOS HECHOS ANTERIORES

En setiembre del 2004 Merck retira voluntariamente del mercado el Vioxx (rofecoxib) por el aumento documentado en

riesgo de IM y ECV, observado en el estudio VIGOR [12,13,26,28,29]. En diciembre de ese año, la FDA emite un Black Box Warning a Bextra (valdecoxib) como contraindicado en pacientes post bypass coronario, y una semana después el NIH suspende el ensayo APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) por un aumento significativo en eventos CV dosis dependientes con celecoxib [12,13,26,28,29]. Este estudio intentaba evidenciar el efecto descrito de los AINES en la formación de neoplasias colorrectales [28,29].

Ese mismo mes el estudio ADAPT (Alzheimer's Disease Antiinflammatory Prevention Trial) que comparaba naproxeno vs celecoxib vs placebo, muestra una elevación del riesgo CV con naproxeno, mas no con celecoxib [30]. Sin embargo, este estudio tuvo limitaciones mayores que comprometieron la fidelidad de sus resultados, como alto número de pacientes perdidos en el seguimiento, muchos sujetos no recibieron el medicamento asignado y ausencia de criterios específicos para eventos CV [2]. El número pequeño de muertes en los grupos de naproxeno o placebo no alteran el RR de este ni su IC del 95%, entre otros [2].

En el 2004 también se publicaron los resultados del APPROVe trial (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx) en donde se demostró que el rofecoxib vs placebo tuvo un riesgo significativamente mayor de eventos CV per se y post-bypass [2,14]. El valdecoxib y parecoxib también se asociaron a mayor riesgo [2,14].

En respuesta a esto, la FDA a finales del 2004 emitió una advertencia de salud pública pertinente a Vioxx, Bextra, Celebrix y naproxeno [2]. En esta se hizo un llamado a sopesar el riesgo-beneficio del uso de

estos medicamentos en cada caso específico. Se recomendó como posibles candidatos a tratamiento con COX-2 a los pacientes con alto riesgo de sangrado digestivo o historia de intolerancia a AINES, y que el uso de cualquier AINES por más de 10 días debía ser consultado con un médico [2].

Un panel de expertos de la FDA en el 2005 discutió y concluyó con unanimidad que el celecoxib, rofecoxib y valdecoxib aumentaban el riesgo CV de manera dosis dependiente y que esto era un efecto de clase [2,14,19,26].

Emitieron declaraciones donde se recomendó usar Coxibs solamente si no se lograba el control del dolor con AINESt [2,31]. Estos se debían administrar a la dosis más baja posible, por el menor tiempo posible y debía de informarse bien a los pacientes cardíopatas de sus riesgos [2,31].

Se destacó que no hay estudios o ensayos clínicos suficientemente grandes, controlados, aleatorizados y a largo plazo con AINESt como para evaluar su riesgo [2]. Además, se insistió en que la ausencia de una prohibición similar a la de los Coxibs no significaba una superioridad de los primeros [2].

Finalmente, se escogió al naproxeno como futuro control o representante de AINESt, por su mayor selectividad hacia el lado COX-1 del espectro [2,15].

Sin embargo, la FDA no siguió al pie de la letra las recomendaciones de su panel, reflejado en las etiquetas de estos medicamentos [2]. La EMA (European Medicines Agency) también emitió recomendaciones similares a la del panel de expertos de la FDA, enfatizando el debido cuidado al indicar Coxibs en pacientes con factores de riesgo CV y la contraindicación

de estos en pacientes con historia de cardiopatía isquémica y ECV [2]. Al día de hoy se desconoce si los hallazgos de los Coxibs son representativos de los AINESt [2].

Un aspecto que no debe dejarse de lado es que la discusión y recomendaciones derivadas de este panel de expertos nunca involucraron AINESt ni sus etiquetas. Nunca se discutió sobre los riesgos CV ni GI propios de estos, no se hizo un balance integral de riesgo-beneficio de los AINES (tanto AINESt como Coxibs) ni se les pidió que lo analizaran [7]. Así que hoy en día, la modificación de las etiquetas de los AINESt, aunque estuviesen justificadas, son improcedentes [7].

CONSIDERACIONES DE AINESt Y COXIBS PARTICULARES

Se ha postulado que las diferencias relativas de selectividad en la inhibición de la COX afecta la probabilidad de que un paciente sufra complicaciones cardiovasculares o digestivas debido al uso de AINES [2]. Sin embargo, este no es el único factor a tomar en consideración, ya que esta relación no explica completamente el comportamiento clínico [2].

Ejemplificando lo anterior, el diclofenaco y el rofecoxib aparentan ser los de mayor riesgo CV [14,19]. Estos dos medicamentos tienen sobrada diferencia en su selectividad, sin embargo, tienen los más altos niveles de riesgo CV en los ensayos clínicos [7,19]. El mismo argumento es aplicable para celecoxib a dosis de 200mg/día y naproxeno, los cuales tienen efectos muy limitados a nivel CV [15,25].

Uno no debe referirse al riesgo CV de los AINES basándose en si es un COX-1 o COX-2 selectivo [7]. Aún no estamos en un

punto donde podamos confiablemente estratificar los AINES en orden de riesgo y es importante insistir en que las variaciones interindividuales de estos fármacos son vastas [7].

Farkouh y Greenberg en su revisión mencionan como existen al menos 5 variables claves para determinar el grado de toxicidad CV: la selectividad COX-2, la respuesta a dosis, la vida media del medicamento, la alteración de PA y la interacción con aspirina [32].

En el MEDAL Study Program (MEDAL, EDGE y EDGE II) se comparó etoricoxib (inhibidor altamente selectivo por COX-2) vs diclofenaco (AINES con selectividad relativa mayor por la COX-2 que por COX-1) [2,33,34]. Aleatorizaron 34 701 pacientes con AR o OA y concluyeron la no inferioridad de etoricoxib vs diclofenaco con respecto a eventos trombóticos cardiovasculares [2,33,34]. Aunque se comprobó la no inferioridad del primero, se advirtió que la conclusión de que el etoricoxib es tan seguro como AINES es incorrecta ya que ambos AINES tienden más hacia el extremo COX-2 del espectro de inhibición y se esperaba que tuvieran perfiles de riesgo trombótico similares [2].

Ninguno de estos debería estar entre las primeras alternativas de tratamiento del dolor con respecto a seguridad, especialmente en individuos con riesgo CV [2,33,34].

Además, en el MEDAL Study Program se reportaron mayores tasas de abandono de tratamiento por edemas e HTA con etoricoxib que con diclofenaco; dos complicaciones que pueden representar importantes limitaciones para su uso [2,33,34].

Aunado a lo anterior, la relativa ausencia de selectividad por COX-2 no elimina por completo el riesgo de eventos CV adversos. [2,31] Por lo tanto, todos los AINES selectivos y no selectivos deberían prescribirse basados en un balance riesgo/beneficio [2,31].

Dentro de los AINES, el naproxeno ha demostrado un riesgo CV menor que rofecoxib y lumiracoxib en muchos de los ensayos controlados y aleatorizados [19,25,32,35,36,37,38,39,40]. La mayoría de los estudios observacionales han indicado un riesgo neutro en relación a placebo y un riesgo menor que otros AINES no selectivos [19,32,37,38,39]. Meta análisis y revisiones sistemáticas han demostrado consistentemente un menor riesgo con naproxeno que otros AINES no selectivos e inhibidores COX-2 selectivos [25,32,40]. Sin embargo, debe de recordarse que el naproxeno tiene un riesgo GI muy incrementado en relación a otros agentes [6,9,15,32,45]. Estudios sobre los efectos plaquetarios a dosis bajas y de prescripción, y estudios de interacción con aspirina, sugieren que no hay disminución de los efectos cardioprotectores de la aspirina al usarse concomitantemente con este medicamento [32,41,42].

Respecto al ibuprofeno, los datos arrojados por los ensayos controlados y aleatorizados (ECA) han indicado un riesgo CV comparable con celecoxib [15,25,32,38]. La mayoría de los estudios observacionales han demostrado una leve elevación del riesgo en relación a placebo y comparable con algunos inhibidores COX-2 específicos y AINES no selectivos [32,38]. En meta análisis y revisiones sistemáticas, el ibuprofeno tendió a estratificarse con un riesgo CV justo por encima del naproxeno [15,32]. Estudios

de interacción con aspirina y el análisis post hoc del TARGET sugirieron que el uso concomitante de ibuprofeno interfiere con los efectos cardioprotectores de la aspirina [32,43,44]. Recientemente la FDA propuso 3 nuevas etiquetas de aviso para ibuprofeno. [32]. Una relacionada con efectos gastrointestinales, una de efectos renales y otra concerniente al uso de agentes anticoagulantes [32].

El diclofenaco tiene un riesgo CV comparable con etoricoxib y celecoxib, determinado por los ECA. [11,45,32,33,38]. También se ha asociado con la mayor elevación de riesgo CV en relación a placebo en muchos de los estudios observacionales [11,45,32,33,38]. En la mayoría de los meta análisis y revisiones sistemáticas, se ha encontrado que tiene el riesgo CV más alto de entre los AINESt [15,25,32]. No se ha documentado interacción con aspirina [32].

De los demás AINESt desafortunadamente no existen ECAs disponibles que evalúen la seguridad CV; así mismo, la mayoría de los estudios observacionales evalúan su riesgo como comparable con el de los inhibidores COX-2 selectivos [32]. En los meta análisis y revisiones sistemáticas, este grupo tiende a estratificarse entre naproxeno y diclofenaco (de bajo a alto riesgo) [32,39,46,47]. Hay datos limitados respecto a interacciones con aspirina [32].

Dentro de los Coxibs, el celecoxib es actualmente la única droga en su clase disponible en EUA [32]. Los ensayos clínicos evidencian un riesgo elevado para eventos CV tromboembólicos especialmente a altas dosis (400mg BID y 200mg BID) [26,32]. Su uso puede representar un menor riesgo que otros Coxibs al usarlo 200 mg Qd [32]. Con

base en datos disponibles, no se ha demostrado interacción con aspirina [32].

Los estudios clínicos han evidenciado un riesgo aumentado de eventos CV serios con valdecoxib [32]. Tiene evidencia que sugiere un incremento marcado de riesgo CV post bypass coronario a corto plazo (estudio de 5 días en pacientes de alto riesgo) y no ha sido evaluado en estudios a largo plazo [32,48]. La FDA restringió este medicamento por el aumento de riesgo CV y las reacciones de hipersensibilidad dérmicas, en el contexto de muchas alternativas y efectividad similar a los demás AINES [32,48].

Etoricoxib demostró no tener diferencia en su seguridad con respecto a AINES no selectivos [32,33,34]. No obstante, al compararlo, los controles utilizados fueron diclofenaco e ibuprofeno, ambos asociados con franco aumento del riesgo CV [32,33,34]. Solo una comparación con placebo aclararía el riesgo CV real de esta droga [32]. Hasta que se establezca una seguridad CV real, en presencia de múltiples alternativas y efectividad similar a los demás AINES, la FDA rechazó esta droga [32].

En resumen, respecto al uso concomitante de aspirina y AINES (tanto AINESt como Coxibs) solamente existe evidencia de interferencia del ibuprofeno con la aspirina [2]. Este interfiere con la habilidad de la aspirina de acetilar irreversiblemente la COX-1 plaquetaria, y por ende se espera, aunque no ha sido comprobado por estudios clínicos, que reduzca el efecto cardioprotector de esta. [2]. Respecto a la prescripción concomitante y simultánea, no hay datos clínicos válidos [2]. Sin embargo, hubo un estudio que demostró disminución de la actividad

plaquetaria de la aspirina a las 2, 7 y 12 hrs post ingesta de ibuprofeno [2, 54].

Si bien es cierto que los AINES (tanto AINESt como Coxibs) elevan el riesgo CV, su aumento de riesgo relativo es pequeño. [7] Este aumenta entre 1-2 veces al cabo de varios años de tomar el medicamento, a excepción de los pacientes post bypass coronario, en quienes este aumento se da inmediatamente post ingesta del AINES [7,49].

Estas drogas son más semejantes entre sí en cuanto a su riesgo CV que en cuanto al GI [7]. En pacientes con riesgo GI aumentado, la razón riesgo-beneficio cambia a favor de los inhibidores de COX-2 selectivos [7,49,50].

Los riesgos CV de AINES incluyen HTA y edema, pero el mayor riesgo siempre ha sido el sangrado GI [7]. La tasa mencionada es de hasta 50,000 muertes por año relacionadas a este, con 10,000 muertes prevenibles con el uso de IBP o Coxibs [16,50].

Al centrarse en seguridad cardiovascular, el naproxeno es la opción inicial [7,15]. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que alrededor de 30% de las personas que toman naproxeno por 1 semana desarrollan una úlcera demostrable por endoscopia GI [7,15,45,49,50,51].

Los datos demuestran que el riesgo de eventos CV agregado por AINES puede ser de hasta 2-3/1000 pacientes-año (inclusive con Coxibs), un riesgo que puede ser monitoreado mediante la PA y parcialmente prevenido [7]. Mientras que el riesgo de sangrado GI de AINESt es aproximadamente de 30-40/1000 pacientes año [7,9,16,45,49,50].

Hay que analizar bien la prioridad en cuanto a seguridad de cada paciente. Es

debatible indicar un AINESt por sobre un Coxib, ya que el menor riesgo CV se acompaña de un mayor riesgo GI concomitante [6,7].

La evidencia sobre este tema no es fácil de analizar. Existen estudios que discuten lo que otros afirman y viceversa. Por un lado, VIGOR demostró un número de eventos CV con el rofecoxib a 50 mg no tan disímil, más levemente mayor, al de eventos GI con naproxeno a 500 mg; argumentado contra el uso del mismo [11]. Sin embargo, esta relación no se ha observado en otras comparaciones con Coxibs menos selectivos como en CLASS con celecoxib 800mg vs. diclofenaco e ibuprofeno [11]. No se debe olvidar que estos fueron estudios con puntos meta GI no CV [7].

Así mismo, en un estudio observacional, el uso de rofecoxib a más de 25mg se asoció a un aumento del riesgo CV alrededor del 300%, casi equivalente al riesgo de fumar. No obstante, a dosis más bajas (menos de 25 mg) no se observó un riesgo similar al anteriormente mencionado. En este mismo estudio, no se demostraron diferencias entre celecoxib vs control sin AINES en cuanto a riesgo CV [7,14,19,52].

Aún se debate si es mejor o peor prescribir un Coxib a un paciente reumatológico con factores de riesgo CV o recetar un AINESt con IBP [7,16]. Un factor a tomar en cuenta es la adhesión a este último esquema, ya que requiere la toma de dos medicamentos y no uno, en ausencia de una tableta de AINESt + IBP [7,16]. Ambos tienen un riesgo de sangrado similar, pero uno tiene los efectos adversos de una droga, y el otro de dos [7]. En pacientes adultos mayores con historia previa de sangrado GI que están tomando aspirina a

dosis bajas, celecoxib + IBP es otra alternativa [7,16,24,45,51].

Utilizando glóbulos rojos marcados con cromo, la evidencia muestra que todos los pacientes sangran al utilizar AINES, y que el riesgo de sangrado usando 81mg de aspirina es dos veces mayor que con placebo [7]. Este puede llegar a ser hasta 4 veces mayor si se utilizan 325mg de aspirina [7]. Lo anterior nos muestra que el sangrado GI es un evento universal y común, más sin embargo, si el punto de corte es un sangrado de importancia clínica (definido en CLASS como una disminución de 2g/dL de Hb) un número significativamente menor de pacientes sangran con 800mg de celecoxib vs AINESt [7,11].

El grado de diferencia de riesgo CV entre AINES selectivos y no selectivos es aun confuso, ya que hay ausencia de estudios a largo plazo de AINES no selectivos [7]. Esto es debido esencialmente a dos limitantes, la intolerabilidad GI de éstos a dosis moderadas y altas, necesarias para hacer una comparación equiparada con los Coxibs; y la limitante de administrarlos por lapsos prolongados [7]. En contraste, los Coxibs si son tolerados por lapsos prolongados y si tienen estudios a largo plazo con grandes grupos (cáncer y Alzheimer) [7].

Lo anterior deriva en que existen una serie de datos con respecto a los efectos adversos de los Coxibs que no son comparables con datos similares de AINESt [7]. Por ende, se da la ilusión de que los AINESt son más seguros, solo por el hecho de que conocemos mejor las ramificaciones de los Coxibs [7].

El único estudio no suspendido y finalizado que ha demostrado una diferencia de mayor riesgo CV de Coxibs vs AINESt es VIGOR [12,13].

El efecto del ibuprofeno al interferir con la habilidad acetilante de la aspirina se podría extrapolar potencialmente al naproxeno e indometacina [7]. Se ha observado que el ibuprofeno administrado 2 horas antes de la aspirina ocupa el sitio activo de la COX y ejerce un impedimento estérico sobre el efecto de la aspirina durante todo el lapso de disponibilidad de esta [7,45]. Conceptualmente, existiría una ventaja teórica de los Coxibs sobre los AINESt en este aspecto (si el paciente tolerase aspirina + Coxib), ya que su selectividad no los hace interferir con COX-1 plaquetaria [7].

Solamente existe información sobre la interacción AINES-aspirina con significancia clínica de estudios retrospectivos, como el PHS (Physicians Health Study), que evidenció un riesgo CV aumentado con el uso de AINESt + aspirina [7,53]. Sin embargo, algunos estudios aleatorizados han desmentido esta visión y no parece haber un riesgo CV menor al utilizar, por ejemplo, celecoxib + aspirina o solo celecoxib [7,45]. De hecho, se dice que en gran medida, esta combinación solo logra aumentar la incidencia de eventos GI, siendo un desmotivante para el uso de Coxibs [6,7, 54].

En la ausencia de datos, la escogencia entre un AINESt o un Coxib habrá que racionalizarla, tomando en cuenta toda la información anterior y decidiendo qué factores pesan más en un paciente determinado [7]. Hay que tomar en cuenta el balance de tromboresistencia endotelial TxA_2 - PGI_2 , la selectividad del medicamento, la propensión a HTA por inhibición de PGE_2 y PGI_2 y los riesgos cardiovasculares, renovasculares y gastrointestinales del paciente [7].

RECOMENDACIONES Y MANEJO

Esencialmente se deben sopesar los riesgos y beneficios [2,22].

Tanto cardiólogos como reumatólogos deben tener estos conceptos muy claros, ya que para comenzar, comparten muchos de estos pacientes. La restricción de recetar AINES no afecta tanto al cardiólogo como al reumatólogo que si es un recetador de AINES por excelencia. La práctica clínica se vuelve difícil y conflictiva si por un lado el cardiólogo le dice que "Por ningún motivo tome este medicamento X", pensando en el riesgo CV, mientras el reumatólogo, buscando calidad de vida, le dice "Tómese el medicamento X" [7].

En trastornos musculoesqueléticos, se debe distinguir entre síntomas traumáticos (bursitis o tendinitis), síntomas de degeneración articular (OA) o síntomas de procesos inflamatorios articulares (AR), ya que cada uno de estos va a tener una modalidad diferente de tratamiento [2].

El abordaje recomendado es una escalera de uso de AINES, donde tratamiento inicial debe enfocarse en abordajes no farmacológicos, como terapia física, y en quienes no baste, iniciar fármacos, considerando efectividad y eficacia de este, y de ser posible iniciar con el menos riesgoso (aspirina, acetaminofén, narcóticos bajas dosis) [2,49].

Al demostrar ineffectividad, dosis insuficientes o que se ocupan plazos más largos de tratamiento, se debe escalar a AINES con consentimiento informado del paciente, enterado de que el manejo efectivo de su dolor asociará un aumento pequeño, pero real de su riesgo CV, y este variará según el AINE, la dosis que utilice y la duración del esquema [2]. Inicialmente el

naproxeno parece ser la opción más adecuada en términos de riesgo CV aunque, al igual que la aspirina, tiene prominentes efectos GI [2,15,45]. Seguidamente se debe intentar con los AINESt con mas selectividad por COX-2, y finalmente, si no se logra controlar la sintomatología, los Coxibs [2,49].

En pacientes con historia de sangrado digestivo en relación a un AINES se recomienda seguir el algoritmo, y agregar un inhibidor de bomba de protones, ya que disminuyen la intensidad de los efectos GI del AINES [2,9,24,45,51]. Si no basta o no tolera el tratamiento con AINESt, considerar un Coxib, si los beneficios GI sobrepasan los riesgos CV adicionales [2,9,24,45,51].

En pacientes con o en riesgo de desarrollar procesos ateroscleróticos activos y aquellos con una cirugía de bypass coronario reciente, angina inestable, IM o EVC isquémico recientes, el riesgo CV de suministrar un Coxib es mayor. [13] Dar datos específicos es difícil ya que el número de eventos depende de varios factores, entre ellos: factores de riesgo basal del paciente, el riesgo relativo de la droga y la duración del seguimiento [2].

Según algunos estudios, la mortalidad excedente es de 6 muertes/100 años persona al administrar un Coxib vs un AINESt [2]. Si se llega al punto que es justificado usar un Coxib, debe ser por el plazo más corto posible y a la dosis menor efectiva, además de que se debe hacer todo lo posible para tratar y estabilizar todos los factores de riesgo modificables antes y durante el tratamiento [2]. Uno de estos sería la PA, un factor contribuyente mayor del riesgo de uso de AINES, el cual podría ser un riesgo modificable si se detecta y se trata a tiempo [7].

El punto de este enfoque de la AHA fue considerar el abordaje graduado escalonado, de tratamientos de menos riesgo a los de más riesgo, tanto CV como GI, tomando en cuenta la historia del paciente y sus necesidades clínicas [7,24]. Sin embargo son guías, y no reglas [7]. Uno como médico debe distinguir condiciones y emitir su criterio al sopesar todos estos factores. Por ejemplo, la terapia física será de poca utilidad en AR como entidad crónica a diferencia de los traumas musculoesqueléticos [7,24]. Aplicar el algoritmo de "use esta droga antes de esta otra" ciegamente es creer que los pacientes son mucho más homogéneos de lo que en realidad son, y expone un falso nivel de conocimiento de los riesgos relativos de estas drogas [7]. En atletas y deportistas los medicamentos VO y parenterales están muy abajo en la lista de manejo. Inicialmente se debe determinar los factores que desencadenan el dolor, seguidamente de una modificación de conducta, ya que si no se modifica esta, la lesión seguirá produciéndose; dígase pérdida de peso, ejercicios de estiramiento y fortalecimiento y terapias no farmacológicas [7].

En la OA, aunque esta puede comenzar como una condición leve relacionada a muchos eventos traumáticos y no traumáticos, eventualmente se vuelve un proceso inflamatorio, y este puede inclusive hacerse el factor dominante, con sinovitis y destrucción cartilaginosa [7]. Pensar en la OA como una condición de uso y desgaste es impreciso [7]. La Prot C reactiva está elevada en la OA y esta evidencia de inflamación sistémica traduce un riesgo CV [7].

Los narcóticos como tratamiento para las artritis crónicas no tienen su

limitante tanto en el potencial adictivo, ya que este se puede limitar hoy en día, sino en que no sirven muy bien para el dolor artrítico, no alivian la rigidez e intervienen en otros aspectos de la vida del paciente, que mas bien los hace incómodos, a veces para el paciente, y a veces para la gente a su alrededor [4,49]. Así los AINES los superan en este enfoque [4,49].

Respecto al uso de aspirina e ibuprofeno concomitantemente, se recomienda tomar el ibuprofeno al menos 30 minutos posteriores a ingestión de aspirina o al menos 8 horas antes para evitar interacciones [2].

De notar, la combinación de aspirina (necesaria para protección CV) y un Coxib puede diluir el efecto protector gástrico de la inhibición COX-2, y la combinación de ambos también puede prolongar el tiempo de recuperación de una lesión GI [2,7,45]. Sin embargo, si se debe dar un AINES a un paciente con factores de riesgo CV múltiples, y está tomando aspirina, según la evidencia teórica este debería ser un Coxib [2,7].

Se debe recordar el efecto de dosis de los Coxibs, y que para el celecoxib, a dosis bajas, el riesgo CV es relativamente bajo [26]. Se dice que naproxeno o la dosis más baja de celecoxib no tienen efectos CV medibles [15,31]. Las drogas que aparentemente tienen el efecto CV más deletéreo son rofecoxib y diclofenaco [7,14,15,25,26,55].

A todo paciente que esté recibiendo un Coxib o AINESt, con más razón si tiene co-morbilidades, debe citarse para controlar su PA al menos a las 2 semanas [7]. Es inconcebible recetarle AINES a un paciente y citarlo a los 3 meses, dado que varios estudios han demostrado que puede haber

una elevación de la Ps de hasta 20mmHg en unos pacientes, y una elevación nula en otros, durante el uso de estos medicamentos, y que esta elevación persistirá por al menos 3 meses (la duración de estos estudios) [56]. Una vez que se detecta esta elevación se pueden hacer varias cosas, todas sin evidencia que las apoye al día de hoy, ya sea disminuir la dosis del AINES, aumentar la del antihipertensivo o agregando otro antihipertensivo [7]. Finalmente, pero no menos importante, la educación al paciente. Se recomienda que estos deben tomarse su propia PA e informarle al médico de esta [7].

En conclusión, todos estos factores mencionados influyen en el uso de AINES y, al ver la lista oficial de medicamentos de la CCSS, los más apropiados para muchas enfermedades no están disponibles. Esto es un factor importante a considerar para evaluar el cambio de los AINES disponibles, con el fin de dar la mejor posibilidad de mejoría a los pacientes con una menor posibilidad de complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11ed. 2006. McGraw-Hill Companies Inc., New York, United States. 11th edition 2005 ISBN: 0-07-142280-3
2. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert K. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Circulation* 2007;115: 1634–1642
3. Boron W, Boulpaep E. Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach. 2ed. Elsevier Saunders. 2009. ISBN: 978-0-8089-2360-2
4. Katzung B, Masters S, Trevor A. Basic and Clinical Pharmacology 11ed. 2009 by The McGraw-Hill Companies, Inc ISBN 978-0-07-160405-5
5. Vardeny O, Solomon S. Cyclooxygenase-2 Inhibitors, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, and Cardiovascular Risk. *Cardiol Clin* 26 (2008) 589–601
6. Schnitzer, T.J., Burmester, G.R., Mysler, E., et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet*, 2004, 364:665-674.
7. Friedwald V, Bennett J, Packer M, Roberts W, Williams G. The editors Roundtable: Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Cardiovascular Risk. *Am J Cardiol* 2008;102:1046–1055
8. Antman EM, DeMets D, Loscalzo J. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk. *Circulation* 2005;112:759–770
9. Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, Wu JC, Lau JY, Hui Y, Lai MS, Chan HL, Sung JJ. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med*. 2001;344: 967–973
10. Jones R, Rubin G, Berenbaum F, Sheiman J. Gastrointestinal and Cardiovascular Risks of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *The American Journal of Medicine* (2008) 121, 464-474
11. 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. *JAMA* 284 (2000), pp. 1247–1255.
12. C. Bombardier, L. Laine, A. Reicin et al., for the VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 343 (2000), pp. 1520–1528.
 13. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954–959
 14. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, 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; 352:1092-1102
 15. 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 randomized trials. *BMJ* 2006;332:1302–1308
 16. Sostres C, Garagallo C, Arroyo M, Lanas A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 24 (2010) 121–132
 17. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Et Al. Sex, Age, Cardiovascular Risk Factors, and Coronary Heart Disease: A Prospective Follow-Up Study of 14786 Middle-Aged Men and Women in Finland. *Circulation* 1999;99:1165-1172.
 18. Faxon D, Freedman J. Facts and controversies of aspirin and clopidogrel therapy. *Am Heart J* 2009;157:412-22.
 19. Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G, Shoor S, Ray WA. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005;365:475–481.
 20. [H. Sinzinger](#), [F. Rauscha](#), [P. Fitscha](#) and [J. Kaliman](#). Beneficial effect of PGI2 on circulating endothelial cells. [Basic Research in Cardiology Volume 83, Number 6](#), 597-601, (1988) DOI: 10.1007/BF01906953
 21. Belton B, Byrne D, Et Al. Cyclooxygenase-1 and -2–Dependent Prostacyclin Formation in Patients With Atherosclerosis. *Circulation* 2000;102;840-845
 22. Zhao S, Burke T, Whelton A. Comparison of the Baseline Cardiovascular Risk Profile Between Hypertensive Patients Prescribed COX-2–Specific Inhibitors or Nonspecific NSAIDs: Data From Real-Life Practice. *Am J Manag Care*. 2002;8:S392-S400
 23. Warner T, Mitchell J. COX-2 selectivity alone does not define the cardiovascular risks associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 2008; 371: 270–73
 24. Kean W, Buchanan W. The use of NSAIDs in rheumatic disorders 2005: a global perspective. *Inflammopharmacology*, Vol. 13, No. 4, pp. 343–370 (2005)
 25. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006;296: 1633–1644.
 26. Solomon SD, Pfeffer MA, McMurray JJ, Fowler R, Finn P, Levin B, Eagle C, Hawk E, Lechuga M, Zuber AG, et al, for the APC and PreSAP Trial Investigators. Effect of celecoxib on cardiovascular

- events and blood pressure in two trials for the prevention of colorectal adenomas. *Circulation* 2006;114:1028 – 1035
27. Cleveland Clinic Foundation Heart Center. Cleveland Clinic launches large-scale global trial to examine cardiovascular safety of popular pain relievers. Available at: http://www.clevelandclinic.org/heartcenter/pub/news/archive/2005/painrelief12_13print.htm. Accessed July 25, 2008
28. Solomon SD et al. for the Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005 Mar 17; 352:1071-80
29. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, Anderson WF, Zauber A, Hawk E, Bertagnolli M, for the Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352:1071–1080
30. ADAPT Research Group (2006) Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *PLoS Clin Trials* 1(7): e33. (<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pctr.0010033>)
31. Vonkeman H, van de Laar M. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Adverse Effects and Their Prevention. *Semin Arthritis Rheum* (2010) 39:294-312
32. Farkouh M, Greenberg B, An Evidence-Based Review of the Cardiovascular Risks of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Am J Cardiol* 2009;103:1227–1237
33. Cannon C, Curtis S, FitzGerald G, 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: 1771–81
34. Laine L, Curtis S, Cryer B, Et Al. Assessment of upper gastrointestinal safety of 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* 2007; 369: 465–73
35. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA Et Al. For the TARGET Study Group: Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial, cardiovascular outcomes: randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364:675-678.
36. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M Et Al. Effects of Rofecoxib or Naproxen vrs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289:2819-2826.
37. Garcia-Rodriguez L, Gonzalez-Perez A. Long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *BMC Medicine* 2005;3:17.
38. Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005; 330: 1366.

39. Johnsen SP, Larsson H Et Al. Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs: a population based case-control study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 978-984.
40. Chou R, Helfand R Et Al. Comparative effectiveness and safety of analgesics for osteoarthritis. Comparative effectiveness review number 4. Available at <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm>.
41. Cappone ML, Sciulli MG Et Al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1295-1301.
42. Brune K, Hochberg M Et Al. The platelet inhibitory effect of the combination of naproxen sodium or acetaminophen with low-dose aspirin (abstract no. 858) *Arthritis Rheum* 2007; 59: S359.
43. McDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003; 361: 573-574.
44. Renda G, Tacconelli S Et Al. Celecoxib, ibuprofen, and the anti-platelet effect of aspirin in patients with osteoarthritis and ischemic heart disease. *Clin Pharmacol* 2008; 48: 117-122.
45. White WB, Faich G, Whelton A Et Al. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardio* 2002; 89: 425-430.
46. Helling-Salmivaara A, Virtanen A Et Al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J* 2006; 27: 1657-1663.
47. Salpeter SR, Gregor P Et Al. Meta-analysis: cardiovascular events associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *AM J Med* 2006; 119: 552-559.
48. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoeft A, Parlow JL, Boyce SW, Verburg KM. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;352:1081-1091
49. Scheiman J, Balancing Risks and Benefits of Cyclooxygenase-2 Selective Nonsteroidal Anti – Inflammatory Drugs. *Gastroenterol Clin N Am* 38 (2009) 305-314
50. Laine L. The Gastrointestinal Effects of Nonselective NSAIDs and COX-2-Selective Inhibitors. *Semin Arthritis Rheum* 32(Suppl 1):25-32 (2002), Elsevier Science.
51. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, Lau GK, Wong WM, Yuen MF, Chan AO, Lai CL, Wong J. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med*. 2002;346:2033-2038
52. Borer J, Simon L. Review Cardiovascular and gastrointestinal effects of COX-2 inhibitors and NSAIDs: achieving a balance. *Arthritis Research & Therapy* 2005, 7(suppl 4):S14-S22
53. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-135
54. United States Food and Drug Administration. 2006 safety alerts for drugs, biologics, medical devices, and dietary supplements: ibuprofen and aspirin taken together. Available at: <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#aspirin>. Accessed July 25, 2008

55. Levesque LE, Brophy JM, Zhang B. The risk for myocardial infarction with cyclooxygenase-2 inhibitors: a population study of elderly adults. *Ann Intern Med* 2005;142:481–489
56. Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, Kiyota Y, Levin R, Mogun H, Avorn J. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004;109: 2068–2073