

Rev. Iberoamericana del Dolor N° 1, 2008

# *Analgesia y riesgo cardiovascular global: estrategias para reducir la probabilidad de efectos indeseables y eventos letales*

H Villarroel

---

---

## ABSTRACT

**Introduction.** Currently there is insufficient awareness that the use of some analgesics could cause cardiovascular and renal undesirable effects, some of them potentially fatal.

**Aim.** Review cardiovascular, renal and endocrine side effects and events, produced by different anti-inflammatory drugs and analgesics. Describe traditional and emerging cardiovascular risk factors to be considered when prescribing analgesics. Propose an easy and operative algorithm to detect overall risk linked to the analgesics use, useful at any level of patients care.

**Methods.** A search of relevant articles in PubMed was conducted using as keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs, selective COX-2 inhibitors, glucocorticoids, analgesia. Each term was followed by “cardiovascular effects” and “cardiovascular events”. The limits of search were: published during the past 10 years, research in humans, adults of both genders, aged 18 or over. Selected types of articles were: clinical trials, meta-analysis, randomized-controlled clinical trials and reviews. Cardiovascular risk calculators, e.g. PROCAM, American Heart Association and NHANES I, were also consulted.

**Results.** The non-steroidal anti-inflammatory drugs, COX-2 selective or not, cause at the medium or long-term - and by various mechanisms - vascular haemodynamic

effects on heart and kidney; increasing the absolute risk for cardiovascular events. This risk appears to be dependent on the dose, time of drug exposure, presence or absence of antiplatelet effects and the clinical condition of patients (in particular the overall cardiovascular risk). The traditional risk factors, the evidence demonstrated in INTERHEART and the tracking cohort of NHANES I, provide a solid base to support the diagnosis of cardiovascular risk in a particular patient. It is proposed a simple algorithm to detect renal and cardiovascular risk, based on these criteria.

**Conclusion.** When prescribing analgesics, especially for prolonged periods, it is mandatory to conduct a methodic study to look for the patient’s overall cardiovascular risk and to select the drug or drug combination or procedure that generates the least possible risk.

**Keywords:** Analgesics. Cardiovascular risk. Dextropropoxyphene. NSAIDs. Opioids

## RESUMEN

**Introducción.** Aún no hay suficiente conciencia que el uso de algunos analgésicos podría causar efectos cardiovasculares y renales indeseables, algunos de ellos potencialmente mortales.

**Objetivos.** Revisar los *efectos y eventos* cardiovasculares, renales y endocrinos producidos por los diferentes fármacos analgésicos y antiinflamatorios. Describir los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y emergentes que deben considerarse al prescribir analgésicos.

Proponer un algoritmo de detección global de riesgo, que sea operativo en cualquier nivel de atención para valorar pacientes que requieran de analgésicos.

**Métodos.** Se realizó una búsqueda de artículos relevantes en PubMed, con las palabras clave *non-steroidal antiinflammatory drugs, cox-2 selective inhibitors, glucocorticoids, analgesia*; a cada término se le adscribió “*cardiovascular effects*” y “*cardiovascular events*”. Los límites de la búsqueda incluyeron: publicación durante los últimos 10 años, investigación en humanos, adultos de ambos géneros, mayores de 18 años. Los tipos de artículos debían ser ensayos clínicos, metaanálisis, estudios clínicos controlados-aleatorizados y revisiones. Se consultaron además las calculadoras de riesgo de Framingham, PROCAM, American Heart Association y del seguimiento de NHANES I.

**Resultados.** Los antiinflamatorios no esteroideos, selectivos o no para la COX-2, causan, a mediano y largo plazo —y por diversos mecanismos— *efectos* farmacodinámicos cardíacos, vasculares-hemodinámicos y renales; estos efectos aumentan el riesgo absoluto para *eventos* cardiovasculares. Dicho riesgo parece depender de la dosis, tiempo de exposición al analgésico, presencia o ausencia de efectos antiplaquetarios y la condición clínica de los pacientes (en especial su riesgo cardiovascular global). Los factores de riesgo tradicionales y la evidencia demostrada en INTERHEART y en la cohorte de seguimiento de NHANES I proporcionan bases sólidas para fundamentar el diagnóstico de riesgo cardiovascular en un paciente determinado. Se propone un algoritmo sencillo para detección del riesgo cardiovascular y renal, basado en los criterios anteriormente expuestos.

**Conclusión.** Al prescribir analgésicos, en especial por períodos prolongados, se debe estudiar metódicamente el riesgo cardiovascular global del paciente y seleccionar el fármaco, combinación de fármacos o procedimiento(s) que genere el menor impacto posible sobre dicho riesgo.

**Palabras clave:** *Analgésicos. Antiinflamatorios. Dextropropoxifeno. Opioides. Riesgo cardiovascular.*

## INTRODUCCIÓN

El manejo del dolor es prioritario en medicina y los analgésicos son el grupo de medicamentos de mayor uso, bien sean prescritos o autoformulados. Sin embargo, la mayoría de analgésicos producen efectos indeseables sobre el tracto gastrointestinal, endotelio vascular, corazón o riñones y el potencial para producir eventos cardiovasculares apenas empezó a debatirse en la última década. El uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), tanto no selectivos como selectivos para la ciclooxigenasa-2 (coxibs), en patologías dolorosas de alta prevalencia se asocia con incremento del riesgo de eventos trombóticos<sup>1-9</sup>. Aunque el aumento del riesgo absoluto es modesto, el tiempo de exposición multiplicado por el gran número de personas que consume AINEs y coxibs de manera regular (pacientes-año) genera miles de eventos nuevos por año. Si se trata de pacientes con alto riesgo coronario o lesión estructural cardiocirculatoria o renal, el impacto del riesgo absoluto es superior<sup>10</sup>. Por ende, detectar esta población especialmente vulnerable es un elemento a considerar antes de prescribir analgésicos.

## OBJETIVOS

Revisar efectos y eventos cardiovasculares, renales y endocrinos generados por los analgésicos y antiinflamatorios.

Describir los factores tradicionales de riesgo cardiovascular y los riesgos emergentes que deben considerarse antes de prescribir analgésicos.

Proponer un algoritmo operativo de detección del riesgo cardiovascular para valorar pacientes que requieran analgésicos.

## MÉTODOS

Para esta revisión se realizaron búsquedas de artículos relevantes en PubMed, usando como palabras clave: *non-steroidal antiinflammatory drugs, COX-2 selective inhibitors, glucocorticoids, analgesia*; a cada término se le adscribió “*cardiovascular effects*” y “*cardiovascular events*”. Los límites de búsqueda incluyeron: publicación durante los últimos 10 años, investigación en humanos, adultos de ambos géneros, mayores de 18 años. Los tipos

de artículos a revisar fueron: ensayos clínicos, metaanálisis, estudios clínicos controlados-aleatorizados y revisiones. Se consultaron también las calculadoras de riesgo de Framingham, PROCAM, American Heart Association y de seguimiento del NHANES I.

## DEFINIENDO RIESGO CARDIOVASCULAR

El concepto de “factor de riesgo” nace de estudios epidemiológicos como el Framingham Heart Study<sup>11</sup> y el PROCAM<sup>12</sup>. Los resultados del INTERHEART<sup>13</sup> y del subestudio en países hispanoparlantes<sup>14</sup> confirmó que los “factores tradicionales” de riesgo de infarto miocárdico son los mismos para todas las razas. Valorar los llamados “factores emergentes” de riesgo p.e. proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR hs), hiperhomocisteinemia y los marcadores de lesión como hipertrofia ventricular izquierda, microalbuminuria, marcador de lesión renal mínima<sup>15</sup>; alteraciones en la relación íntima / media vascular<sup>16</sup> y cuantificación de calcio coronario<sup>17</sup>, permiten afinar la precisión predictiva, pues aún en ausencia de factores tradicionales sigue habiendo eventos debidos al “riesgo residual”. A mayor cantidad de factores de riesgo o marcadores de lesión, mayor será el riesgo de eventos, en relación logarítmica mas que lineal<sup>11,12</sup>.

**Tabla 1. Lista de los principales factores mayores de riesgo y marcadores de lesión respaldados con evidencia contundente**

No modificables	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad</li> <li>• Género masculino</li> <li>• Consanguíneos con muerte cardiaca antes de los 55 años</li> </ul>
Modificables	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabaquismo</li> <li>• Hipertensión arterial</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Dislipidemia</li> <li>• Obesidad central</li> <li>• Estrés psicosocial crónico</li> <li>• Sedentarismo</li> </ul>
Marcadores de lesión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertrofia ventricular izquierda</li> <li>• Microalbuminuria</li> <li>• PCR-hs elevada</li> <li>• Relación anormal íntima/media vascular</li> <li>• Calcio coronario elevado</li> </ul>

## CATEGORÍAS DE ANALGÉSICOS Y SUS EFECTOS SOBRE EL APARATO CARDIOVASCULAR Y EL RIÑÓN

Se clasifican los analgésicos en las siguientes categorías:

- Analgésicos no opioides
  - Analgésicos antitérmicos
  - Antiinflamatorios no esteroidales
    - No selectivos (AINEs)
    - COX-2 selectivos (coxibs)
- Opioides
- Glucocorticoides
- Anestésicos locales
- Adyuvantes (coanalgésicos)
  - Anticonvulsivantes
  - Antidepresivos

Los anticonvulsivantes, antidepresivos y psicofármacos no serán contemplados en la presente revisión.

### ANALGÉSICOS ANTITÉRMICOS

No se ha reportado exceso de riesgo de eventos cardiovasculares con el uso crónico de paracetamol o dipirona (metamizol), aunque sí hepatotoxicidad y agranulocitosis<sup>18</sup>, respectivamente. La dipirona puede provocar hipotensión cuando se administra por vía intravenosa, pero la gran mayoría de pacientes puede tolerar la infusión de 2.5 g durante 15 minutos sin sufrir efectos hemodinámicos<sup>19,20</sup>. El paracetamol parenteral es por lo general bien tolerado<sup>19,20</sup>.

### ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES (AINEs)

Los efectos de los AINEs se basan en la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX), que tiene varias isoformas, las más estudiadas son la COX-1 única presente en las plaquetas, es principalmente constitutiva en endotelio y riñón e inducible por inflamación y la COX-2 principalmente inducible por inflamación y transformación celular, es constitutiva en el cerebro y en la corteza renal. La COX-2 también se regula por factores hemodinámicos: a la alza en hiperreninemia; a la baja por angiotensina II y esteroides<sup>21-23</sup>.

Hay tres tipos de inhibidores de la COX:

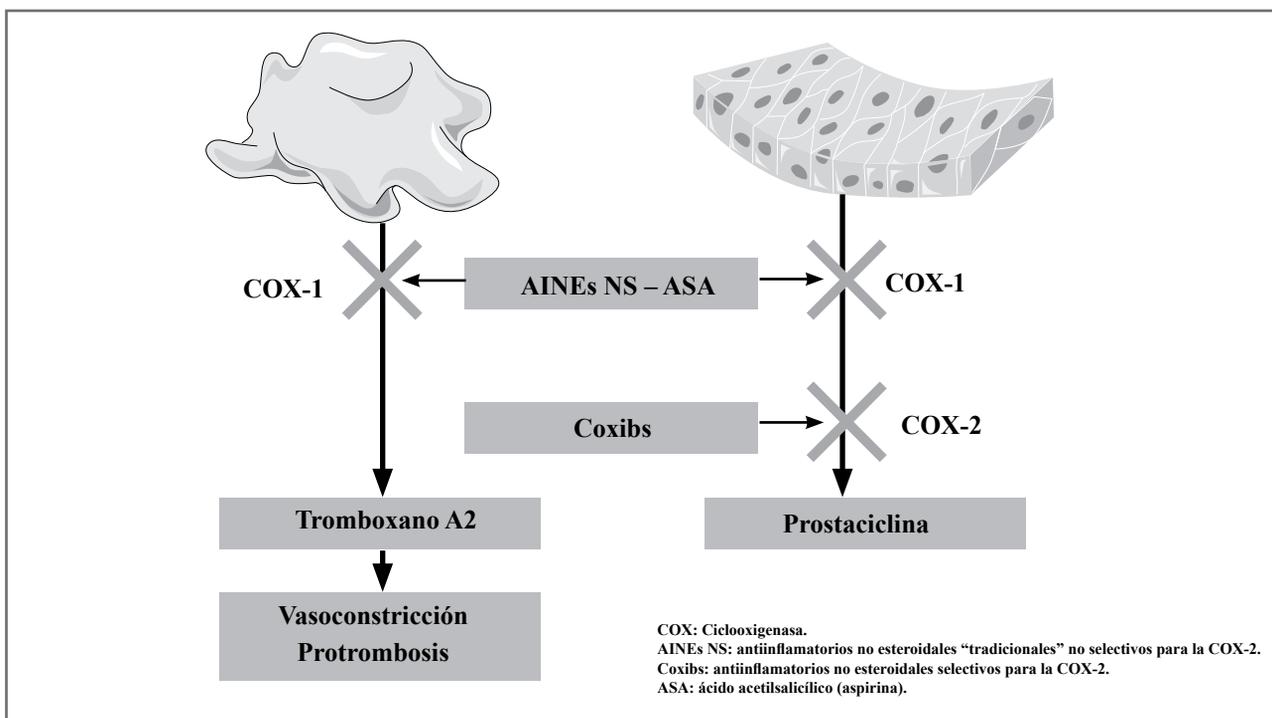
- *Aspirina*: acetila irreversiblemente la COX plaquetaria, con efecto antitrombótico y cardioprotector al inhibir la síntesis del tromboxano A2 (TXA2).
- *AINEs inespecíficos*: inhiben de modo no selectivo ambas isoformas.
- *Coxibs*: inhiben preferentemente la COX-2. Si no se inhibe concomitantemente la COX-1, el exceso relativo de TXA2 asociado con el déficit de prostaciclina (PGI) y de PGE conlleva vasoconstricción sostenida y protrombosis (ver Figura 1).

Aunque la inhibición preferente de la COX-1 plaquetaria y de la mucosa gástrica se asocia con efectos lesivos gastrointestinales y sangrado, los efectos plaquetarios podrían mitigar el riesgo cardiovascular de la profunda inhibición de PGI COX-2 dependiente<sup>24</sup>. Esto no tendría repercusión respecto al balance hemostático o a la preservación de la reserva vasodilatadora en voluntarios sanos<sup>25,26</sup>, pero en hipertensos o en pacientes con ateros-

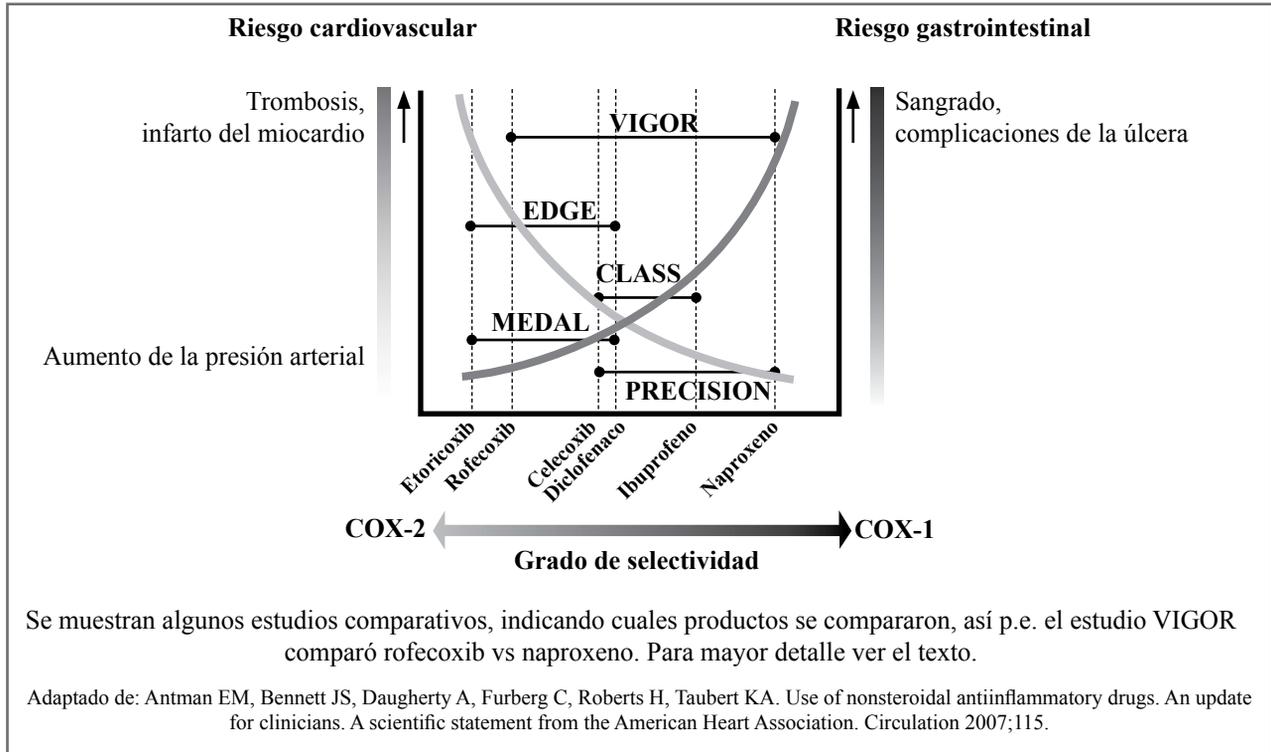
clerosis o nefropatía de base, cuando la fisiología renal depende mucho de la producción local de prostaglandinas, puede generarse vasoconstricción, retención hidrosalina, edema, resistencia a los diuréticos, hiperkalemia e insuficiencia renal<sup>27,28</sup>.

En pacientes con artritis reumatoide (AR) el riesgo cardiovascular está elevado, probablemente por inflamación y disfunción endotelial crónica<sup>29</sup>. La terapia con AINEs o coxibs reduce la PCR, pero esto no lleva a mejoría de la función endotelial en AR<sup>29</sup>, pero hay un reporte que concluye lo opuesto en pacientes con cardiopatía isquémica estable<sup>30</sup>. En hipertensos crónicos controlados, tratados con inhibidores de la enzima convertasa de angiotensina (ECA), los AINEs y coxibs incrementan la presión arterial, lo que depende mucho de la vida media del medicamento y de la frecuencia de administración, pues el aumento de presión coincide con los valores plasmáticos pico de los fármacos<sup>31</sup>. En pacientes con alto riesgo, como los estudiados en CRESCENT, todos hipertensos

**Figura 1. Acción sobre plaquetas y endotelio vascular de los antiinflamatorios no esteroidales, selectivos o no selectivos para la COX-2. Se plantea el desbalance entre tromboxano y prostaciclina como mecanismo hipertensivo y protrombótico**



**Figura 2. Riesgo gastrointestinal y cardiovascular en función de la selectividad comparativa de los AINEs y coxibs**



y diabéticos afectos de osteoartritis (OA), cualquier antiinflamatorio generó algún grado de desestabilización, aunque rofecoxib resultó más lesivo a las 12 semanas que celecoxib y naproxeno<sup>32</sup>.

En cuanto al riesgo de eventos cardiovasculares mayores, es necesario volver la mirada a los estudios controlados y aleatorizados y en segunda instancia a los metaanálisis y estudios de postmarketing. El tema de la seguridad del uso crónico de los AINEs pasó a primer plano apenas se hizo público el estudio VIGOR<sup>33</sup>, conducido en más de 8,000 pacientes con AR, mayores de 50 años que no tomaban aspirina. El grupo tratado con 50 mg diarios de rofecoxib mostró aumento significativo de riesgo absoluto y relativo de infarto miocárdico, versus naproxeno en dosis de 500 mg bid (17 casos/2315 pacientes-años rofecoxib, 4 casos/2316 pacientes-años para naproxeno), eso sin considerar tres casos adicionales de infarto detectados pocas semanas después del cierre del estudio y que no se documentaron en el reporte final<sup>34,35</sup>. En APPROVe<sup>36</sup>, otro

estudio con rofecoxib, se pretendía reducir la incidencia de pólipos colorrectales, pero un incremento significativo de episodios trombóticos y de insuficiencia cardiaca y edema pulmonar llevó a la suspensión prematura del estudio y a la salida del rofecoxib del mercado en el año 2004. Ese mismo año, Jüni et al publicaron un metaanálisis reportando un riesgo relativo de infarto con rofecoxib de 2.24 versus cualquier comparador<sup>37</sup>. Zhang et al demostraron, en un metaanálisis de 114 estudios, un significativo aumento del riesgo de edema periférico, hipertensión, nefropatía y arritmias con rofecoxib versus cualquier otro comparador<sup>38</sup>.

Respecto al celecoxib, en pacientes con AR y OA, los resultados del CLASS no demostraron aumento del riesgo de eventos trombóticos versus ibuprofeno y diclofenaco, pero es de anotar que se permitió el uso de aspirina<sup>39</sup>. El programa MEDAL, que comparó etoricoxib en dosis diferentes (60 y 90 mg) versus diclofenaco, en el mismo tipo de pacientes, llegó a las mismas conclusiones<sup>40</sup>. Sin

embargo está claramente demostrado que ibuprofén<sup>2</sup>, diclofenaco<sup>2,7</sup> y celecoxib<sup>7,8</sup> aumentan el riesgo de infarto miocárdico y que naproxeno, un comparador mucho más exigente, parece tener efecto protector<sup>7</sup>. Un metaanálisis de 6 estudios de celecoxib, recientemente publicado, confirma que el riesgo de eventos depende del estatus del riesgo basal (RR de 4.0, riesgo bajo versus riesgo alto), del uso de dosis elevadas (800 mg/día, RR 3.1) y del uso de dosis diarias divididas (RR 1.8)<sup>41</sup>.

La selectividad del celecoxib y del diclofenaco, para la COX-2, no son tan diferentes, todo lo contrario a lo que ocurre entre rofecoxib y naproxeno (ver Fig. 2). Una conclusión definitiva podría alcanzarse con el estudio PRECISION, en que se compara la seguridad cardiovascular de celecoxib, ibuprofén y naproxeno, con seguimiento a 4 años<sup>42</sup>. Otro metaanálisis publicado en enero 2008, en pacientes con OA, comparó acetaminofén, AINEs y coxibs en cuanto a efectos gastrointestinales, cardiovasculares, renales y hepáticos. El riesgo de infarto miocárdico con coxibs era similar al de cualquier AINE (excepto naproxeno), el doble de riesgo versus placebo<sup>43</sup>. En el metaanálisis de Kearney<sup>2</sup> el riesgo absoluto de infarto fue de 4-5 casos adicionales por 1000 pacientes-año, alrededor del 0.5% anual. En ningún estudio o metaanálisis se ha encontrado exceso de accidentes cerebrovasculares trombóticos (ACVT) asociado con el uso de ningún tipo de AINE<sup>44</sup>.

Se ha sugerido el uso de inhibidores de la bomba de protones asociado con AINEs tradicionales para reducir la toxicidad gastrointestinal y de aspirina con coxibs para reducir el riesgo de infarto<sup>1</sup>, sin embargo la aspirina revierte el efecto protector gástrico de los coxibs<sup>45,46</sup> y el omeprazol no garantiza la ausencia de sangrado<sup>47</sup>.

En conclusión, si se va a usar cualquier tipo de AINE, selectivo o no, debe hacerse un balance del riesgo y del beneficio para cada paciente en particular.

## ANALGÉSICOS OPIOIDES

Esta familia de analgésicos viene ganando una popularidad lenta pero creciente, rompiendo mitos que los encasillaban casi únicamente en el manejo de dolor oncológico y el cuidado terminal. Esta mayor aceptación pro-

viene del hecho que no son organotóxicos, a diferencia de los AINEs. Son útiles en los pasos II y III de la escalera analgésica, en el manejo del dolor agudo y crónico, en el dolor neuropático y nociceptivo, y pueden ser administrados prácticamente por cualquier vía. Aparte de la meperidina y el dextropropoxifeno (los metabolitos de este último son acumulables y potencialmente generadores de arritmias letales)<sup>48</sup> no se ha descrito que generen riesgo de aterotrombosis, ni que afecten negativamente condiciones clínicas que *per se* generan riesgo.

El temor a la adicción y a la tolerancia, a menudo exagerado por mala interpretación de estos términos, es la principal barrera a superar para incrementar su uso<sup>48</sup>. La edad del paciente, el estado de la función renal y el uso concomitante de otros fármacos son las variables clínicas más importantes a considerar cuando se decide usar opioides<sup>49,50</sup>. Se ha descrito un síndrome serotoninérgico precipitado por uso concomitante de tramadol e inhibidores de la recaptación de serotonina. Se caracteriza por taquicardia, cambios bruscos de presión arterial, hipertermia, síntomas digestivos, neuromusculares y del sistema nervioso central y puede llevar a la muerte<sup>51</sup>.

Al usar opioides la regla de oro es hacer titulación de la dosis e identificar la toxicidad potencial asociada con la edad, falla renal o hepática y las interacciones medicamentosas. Educar al paciente sobre los efectos adversos más comunes ayuda a mejorar el cumplimiento terapéutico.

## GLUCOCORTICOIDES

En la presente revisión se hace énfasis en los efectos del uso sistémico de los glucocorticoides, a largo plazo y con indicación específica en el manejo de estados inflamatorios asociados con dolor. Ejemplo clásico de esta indicación es la AR. Es práctica común mantener estos tratamientos por períodos prolongados, en especial con prednisona, prednisolona y dexametasona. La suspensión de esteroides puede tomar meses, considerando la probabilidad de insuficiencia suprarrenal por cese abrupto o muy rápido del tratamiento. Los efectos adversos cardiovasculares son reversibles y dependientes de la dosis. La

retención hidrosalina —por efecto agonista mineralocorticoide— incrementa el volumen del líquido extracelular y la volemia (precarga). El aumento del contenido corporal total de sodio genera vasoconstricción periférica, elevando la presión arterial<sup>52,53</sup> y la postcarga; se ha descrito que la terapia esteroidea puede producir un incremento de hasta el 8,7% de casos nuevos de hipertensión entre usuarios<sup>54</sup>. Si el miocardio está debilitado por causas no inflamatorias, estos cambios pueden precipitar insuficiencia cardíaca, especialmente en adultos mayores. Sin embargo, hay reportes que sugieren un papel para la prednisona en pacientes con disfunción ventricular, por natriuresis compensatoria<sup>55</sup>. La prednisolona puede prevenir paroxismos de fibrilación atrial, lo cual es debido en parte al descenso de las concentraciones plasmáticas de PCR<sup>56</sup>, pero la alcalosis metabólica y la hipokalemia resultante generan, a su vez, riesgo de arritmias potencialmente peligrosas. Puede haber ganancia de peso por edema y mayor depósito de grasa con patrón central; si hay intolerancia a la glucosa se puede desencadenar diabetes, si hay diabetes, su control se dificulta.

Si se indican glucocorticoides, se recomiendan las siguientes medidas:

- Dietéticas: restricción de sodio, aumento de la ingesta de potasio.
- Si hay hipertensión (por lo general hiporreninémica) se debe tratar, de elección, con diuréticos y/o bloqueadores de canales de calcio.
- Puede ser necesario emplear antagonistas de receptores de aldosterona (p.e. espironolactona).

### ANESTÉSICOS LOCALES

Los anestésicos locales, usados sistémicamente o tópicamente, son pilar fundamental del manejo del dolor. Su empleo es amplio ya sea para infiltración, bloqueo, anestesia por tumescencia, manejo de dolor neuropático o el tratamiento de dolor postoperatorio con infusión intratecal o peridural. Los efectos adversos cardiovasculares de los anestésicos locales constituyen problema en caso de administración intravascular directa inadvertida, uso local sobre piel desnuda o si las dosis o concentraciones de los fármacos son in-

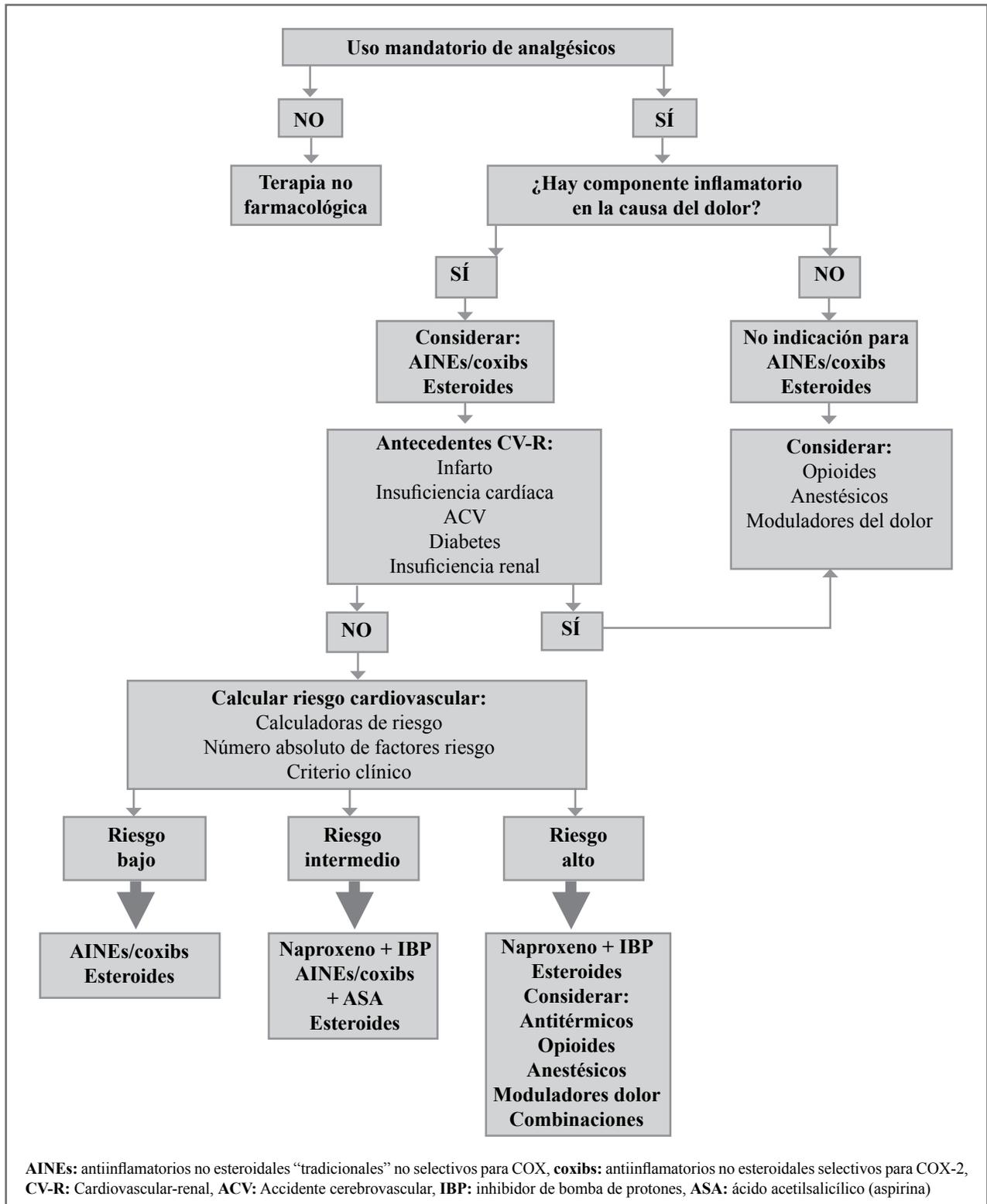
apropiadamente altas. Los anestésicos locales más frecuentemente empleados son lidocaína y bupivacaína, bloquean los canales rápidos de sodio y actúan como estabilizadores de la membrana celular. Aplicados por vía intravenosa tienen efecto inotrópico negativo y reducen el volumen sistólico y la fracción de eyección, lo que se compensa con taquicardia refleja, sin permitir la caída del gasto cardíaco<sup>57</sup>. La administración espinal se asocia frecuentemente con hipotensión y bradicardia<sup>58</sup>. Cuando se usan para infiltración, los anestésicos locales pueden provocar disminución de la presión arterial y presíncope, en estos casos se invoca un mecanismo vasovagal<sup>59,60</sup>. El uso tópico de lidocaína en forma de parches al 5% es particularmente seguro y bien tolerado, pues la cantidad de lidocaína que se absorbe es mínima.

### ALGORITMO PARA DETECCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL PACIENTE CANDIDATO A TERAPIA CON ANALGÉSICOS

Se propone una secuencia de preguntas para garantizar una terapia más segura en el manejo del dolor (ver Figura 3).

1. ¿El dolor puede ser manejado sin fármacos? p.e. la terapia física proporciona analgesia adecuada en muchas instancias.
2. ¿Hay componente inflamatorio como causa del dolor? Con esta pregunta se busca justificar la necesidad de usar AINEs, coxibs o glucocorticoides.
3. ¿Hay historia de eventos cardiovasculares mayores (infarto, ACVT, insuficiencia cardíaca o diabetes mellitus)? En estos casos el riesgo es alto y no se requiere emplear ninguna herramienta de cálculo de riesgo para decidir un manejo apropiado.
4. En ausencia de tales eventos, ¿tiene el paciente riesgo cardiovascular elevado? Para contestar esta pregunta se pueden tomar en cuenta las variables propuestas por Framingham o los criterios ampliados de la American Heart Association, que propone una calculadora en Internet en donde se consideran edad, sexo, tabaquismo, historia de enfermedad/muerte cardiovascular prematura en consanguíneos, índice de masa corporal (IMC), perímetro de cintura, glicemia, presión arterial, presencia de trata-

**Figura 3. Algoritmo para selección de analgésicos de acuerdo con el mecanismo fisiopatológico del dolor y el riesgo cardiovascular del paciente**



miento antihipertensivo y perfil lipídico. Una limitante es la necesidad de datos de laboratorio y la necesidad de conexión a Internet para usar las calculadoras. Otros factores o marcadores de riesgo son difíciles de valorar en el nivel primario de atención: microalbuminuria e hipertrofia ventricular izquierda, por ejemplo. Cifuentes y Piedrahita, con el apoyo del Colegio Panamericano de Endotelio<sup>61</sup>, propusieron una calculadora de riesgo basada en Framingham (disponible en impreso, archivo ejecutable o en Internet). Lo novedoso de esta propuesta radica en que a la vez que se determina el riesgo, se proponen modalidades de analgesia. Si no es posible trabajar con calculadoras o no se dispone de datos de laboratorio al momento de prescribir (como a menudo ocurre en el nivel primario), se sugiere considerar la propuesta de Gaziano et al, quienes basándose en la evidencia del seguimiento de pacientes de la encuesta NHANES I, sustituyeron los datos de lípidos por el valor de IMC y reprodujeron con exactitud la predictibilidad de riesgo<sup>62</sup>. Como en INTERHEART se destaca la superioridad del perímetro de cintura versus IMC<sup>13</sup> cabe especular si podría sustituir al peso y la talla para trabajar con más rapidez, menos recursos y, como mínimo, con similar precisión para valorar el riesgo individual.

Se propone, además del algoritmo, un instrumento de diagnóstico de riesgo (ver Anexo 1). Este instrumento se desarrolla en 3-4 minutos, requiriéndose tan solo de historia clínica, cinta métrica y tensiómetro. Nuestra propuesta se basa en el citado instrumento derivado de NHANES I.

Se diagnostica riesgo alto (>20% de riesgo de eventos a 5 años) si se documenta por lo menos uno de los siguientes criterios (ver Sección 1, Anexo 1):

1. Edad mayor de 65 años.
2. Enfermedad estructural cardiovascular o renal: infarto miocárdico, ACVT o insuficiencia cardíaca; insuficiencia renal crónica; o
3. Diabetes mellitus, como equivalente coronario.

En la Sección 2 se hace tamizaje adicional para aquellos pacientes sin respuestas positivas en la Sección 1. Se cuestiona edad mayor de 55 años, hipertensión arterial

sistólica, tabaquismo y obesidad (IMC mayor de 30 kg/m<sup>2</sup> o perímetro de cintura anormal —en hispanicos >90 cm en varones y en mujeres >80 cm— si no se dispone de báscula). Esto se basa en una aproximación práctica de las tablas integradas de riesgo derivadas del seguimiento de NHANES I<sup>62</sup>.

El riesgo intermedio (10%-20% a 5 años) se define como la presencia de 1 ó 2 de los factores de riesgo mayor previamente citados en la Sección 2.

El riesgo bajo (menor del 10% a 5 años) se asigna automáticamente a menores de 45 años, independientemente de factores concomitantes, y a personas que no tienen ningún factor de riesgo mayor de la Sección 2. Dependiendo del nivel de riesgo, se hará la selección de analgésicos, así:

**Riesgo alto:** evitar AINEs o coxibs, agregar aspirina. Si el empleo de AINEs es inevitable, se debe emplear la dosis más baja efectiva por el mínimo tiempo posible. Si no hay falla renal los opioides serán los medicamentos de primera línea. El uso de naproxeno es una alternativa, con gastroprotección, vigilando la presión arterial y los parámetros de función renal. El uso de glucocorticoides es factible. Combinaciones de analgésicos y moduladores de dolor son una opción válida.

**Riesgo intermedio:** debe usarse un antitérmico o un opioide como primera línea; si hay inflamación, AINEs y coxibs se usarán con la dosis efectiva más baja y por el período de tiempo más breve posible. Considerar las combinaciones de analgésicos o moduladores del dolor.

**Riesgo bajo:** cualquier tipo de analgésico puede ser adecuado.

## CONCLUSIONES

- Los antiinflamatorios no esteroideos, selectivos o no, causan a mediano y largo plazo efectos farmacodinámicos a nivel cardíaco, vascular-hemodinámico y renal; estos efectos producen aumento del riesgo absoluto de eventos cardiovasculares.
- Dicho riesgo depende de la dosis, tiempo de exposición al AINE o coxib, presencia o ausencia de

## ANEXO 1

## Instrumento para detección del riesgo cardiovascular a 5 años

Fecha: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

No. \_\_\_\_\_

Establecimiento: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Sexo: M \_\_\_\_ F \_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_ años

Perímetro de cintura: \_\_\_\_ cm. Valor normal: M: &lt;90, F: &lt;80

Peso: \_\_\_\_ kg

Talla: \_\_\_\_ m

Índice de masa corporal: \_\_\_\_ Valor normal: 20-25 kg/m<sup>2</sup>

PA sistólica: \_\_\_\_ mm Hg. Valor normal: &lt;140; prehipertensión &gt;130

PA diastólica: \_\_\_\_ mm Hg. Valor normal: &lt;90; prehipertensión &gt;85

## SECCIÓN 1: Tamizaje inicial de alto riesgo

## 1. Edad mayor de 65 años:

Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_ *Riesgo alto automático si respuesta es positiva*

## 2. Historia de infarto miocárdico, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal o accidente cerebrovascular:

Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_ Desconoce \_\_\_\_ *Riesgo alto automático si respuesta es positiva*

Detalle si es necesario: \_\_\_\_\_

## 3. Historia de diabetes mellitus:

Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_ Desconoce \_\_\_\_ *Riesgo alto automático si respuesta es positiva*

## SECCIÓN 2: Solo si no hay respuestas positivas en la SECCIÓN 1

## 1. Edad mayor de 55 años:

Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_

## 2. Tabaquismo (cualquier consumo en el último año):

Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_

## 3. Obesidad (usar criterios de IMC y/o perímetro de cintura):

Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_

## 4. Hipertensión arterial sistólica (o uso de medicamentos antihipertensivos):

Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_

## NIVEL DE RIESGO CARDIOVASCULAR A 5 AÑOS:

**Riesgo bajo: Ninguna respuesta positiva****Riesgo intermedio: 1-2 respuestas positivas****Riesgo alto o muy alto: al menos tres respuestas positivas**

efectos antiplaquetarios y riesgo cardiovascular global de los pacientes.

- La evidencia demostrada en INTERHEART y en la cohorte de seguimiento de NHANES I proporcionan bases sólidas para fundamentar el diagnóstico de riesgo.
- Los opioides son más seguros, desde el punto de vista renal y cardiovascular, puesto que no son organotóxicos.
- El dextropropoxifeno es un medicamento en fase de retiro pues se asocia con elevada mortalidad por arritmias.
- Los efectos adversos cardiovasculares de los glucocorticoides son reversibles y dependientes de la dosis.
- Los efectos adversos cardiovasculares de los anestésicos locales constituyen problema en caso de administración intravascular directa inadvertida, uso local sobre piel desnuda o si las dosis son inapropiadamente altas.
- Se propone un algoritmo diseñado como una secuencia de preguntas antes de prescribir analgésicos.
- Este algoritmo pretende orientar y no sustituye al juicio clínico.
- Se debe diseñar un plan piloto para poner a prueba el algoritmo a gran escala y estudiar su impacto real en la práctica clínica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. An update for clinicians. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007;115
2. Kearney PM, Baigent C, Godwin J et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006 Jun 3;332(7553):1302-8
3. Chen LC, Ashcroft DM. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-2 inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007 Jul;16(7):762-72
4. Kerr DJ, Dunn JA, Langman MJ et al; VICTOR Trial Group. Rofecoxib and cardiovascular adverse events in adjuvant treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2007 Jul 26;357(4):360-9
5. Caldwell B, Aldington S, Weatherall M et al. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med*. 2006 Mar;99(3):132-40
6. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk. *BMC Musculoskelet Disord*. 2007 Aug 3;8:73
7. Schneeweiss S, Solomon DH, Wang PS et al. Simultaneous assessment of short-term gastrointestinal benefits and cardiovascular risks of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs: an instrumental variable analysis. *Arthritis Rheum*. 2006 Nov;54(11):3390-8
8. Solomon SD, Pfeffer MA, McMurray JJ et al; 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 Sep 5;114(10):1028-35
9. Graham DJ, Campen D, Hui R et al. 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 Feb 5-11;365(9458):475-81
10. Sørensen R, Abildstrom SZ, Torp-Pedersen C. Use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs in high doses increases mortality and risk of reinfarction in patients with prior myocardial infarction. *J Cardiovasc Nurs*. 2008 Jan-Feb;23(1):14-9
11. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy Det al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-1847
12. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310-315

13. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52
14. Lanan F, Avezum A, Bautista LE et al; INTERHEART Investigators in Latin America. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation*. 2007 Mar 6;115(9):1067-74
15. Eastman RC, Keen H. The impact of cardiovascular disease on people with diabetes: the potential for prevention. *Lancet*. 1997 Jul;350 Suppl 1:SI29-32
16. Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR et al. Increased subclinical atherosclerosis in young adults with metabolic syndrome: the Bogalusa Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Aug 2;46(3):457-63
17. Park R, Detrano R, Xiang M et al. Combined use of computed tomography coronary calcium scores and C-reactive protein levels in predicting cardiovascular events in nondiabetic individuals. *Circulation*. 2002 Oct 15;106(16):2073-7
18. Benseñor I. Dipyron and blood dyscrasia revisited: "non-evidence based medicine". *Sao Paulo Med J* Vol.123 No.3 May 2005.
19. Grundmann U, Wörnle C, Biedler A et al. The efficacy of the non-opioid analgesics parecoxib, paracetamol and metamizol for postoperative pain relief after lumbar microdiscectomy. *Anesth Analg*. 2006 Jul;103(1):217-22
20. Kampe S, Warm M, Landwehr S et al. Clinical equivalence of IV paracetamol compared to IV dipyron for postoperative analgesia after surgery for breast cancer. *Curr Med Res Opin*. 2006 Oct;22(10):1949-54
21. Crofford LJ. COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions. *J Rheumatol*. 1997;24(suppl 49):15-19.
22. FitzGerald GA, Austin S, Egan K et al. Cyclo-oxygenase products and atherothrombosis. *Ann Med*. 2000;32(suppl 1):21-26.
23. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclooxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:7563-7568.
24. Capone ML, Tacconelli S, Di Francesco L et al. Pharmacodynamic of cyclooxygenase inhibitors in humans. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2007 Jan;82(1-4):85-94.
25. Tuleja E, Mejza F, Cmiel A, Szczeklik A. Effects of cyclooxygenase inhibitors on vasoactive prostanoids and thrombin generation at the site of microvascular injury in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Jun 1;23(6):1111-5.
26. Moppett IK, Davies JA, Mahajan RP. Non-selective and cyclo-oxygenase-2-specific non-steroidal anti-inflammatory drugs impair the hyperaemic response of skin to brief axillary artery occlusion. *Br J Anaesth*. 2003 Sep;91(3):353-6.
27. Brater DC. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: focus on cyclooxygenase-2-selective inhibition. *Am J Med*. 1999;107:65S-70S.
28. Whelton A. Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2-specific NSAIDs and non-NSAID analgesics. *Am J Ther*. 2000;7:63-74.
29. Wong M, Jiang BY, McNeill K et al. Effects of selective and non-selective cyclo-oxygenase inhibition on endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2007 Jul-Aug;36(4):265-9.
30. Bogaty P, Brophy JM, Noel M et al. Impact of prolonged cyclooxygenase-2 inhibition on inflammatory markers and endothelial function in patients with ischemic heart disease and raised C-reactive protein: a randomized placebo-controlled study. *Circulation*. 2004 Aug 24;110(8):934-9.
31. Izhar M, Alausa T, Folker A et al. Effects of COX inhibition on blood pressure and kidney function in ACE inhibitor-treated blacks and hispanics. *Hypertension*. 2004 Mar;43(3):573-7.
32. Sowers JR, White WB, Pitt B et al; Celecoxib Rofecoxib Efficacy and Safety in Comorbidities Evaluation Trial (CRESCENT) Investigators. The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2005 Jan 24;165(2):161-8. Erratum in: *Arch Intern Med*. 2005 Mar 14;165(5):551.

33. Bombardier C, Laine L, Reicin A et al; VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group *Engl J Med*. 2000 Nov 23;343(21):1520-8, 2 p following 1528.
34. Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Expression of concern: Bombardier et al., "Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis," *N Engl J Med*. 2005 Dec 29; 353(26):2813-4.
35. Bombardier C, Laine L, Burgos-Vargas R et al. Response to expression of concern regarding VIGOR study. *N Engl J Med* 2006 Mar 16;354(11):1196-9.
36. 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 Mar 17;352(11):1092-102.
37. Jüni P, Nartey L, Reichenbach S et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet*. 2004 Dec 4-10;364(9450):2021-9.
38. 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.
39. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*. 2000 Sep 13;284(10):1247-55.
40. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA 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 Nov 18;368(9549):1771-81.
41. Solomon SD, Wittes J, Finn PV et al. Cardiovascular Risk of Celecoxib in 6 Randomized Placebo-Controlled Trials. The Cross Trial Safety Analysis. *Circulation* 2008; 117:0000-0000.
42. PRECISION: Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs Ibuprofen Or Naproxen. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00346216>.
43. Laine L, White WB, Rostom A, Hochberg M. COX-2 Selective Inhibitors in the Treatment of Osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2008 Jan 3.

---

Hugo Villarroel Ábrego. Cardiólogo.

Correo electrónico: [h\\_villarroel@yahoo.com](mailto:h_villarroel@yahoo.com)

Dirección: Villavicencio Plaza, 3<sup>er</sup> Nivel, Centro de Clínicas Escalón, Paseo General Escalón y 99 Av. Norte, San Salvador, El Salvador, Centro América.