



Curso de Formación continua en
Cardiología
Módulo de Cardiopatía I squémica

Antiinflamatorios y síndromes
coronarios agudos

07 de Agosto 2010

Dra. Carla Giumelli

Antiinflamatorios y síndromes coronarios agudos

Índice:

- Introducción
- Mecanismo de interacción
- Riesgo cardiovascular
- Conclusiones

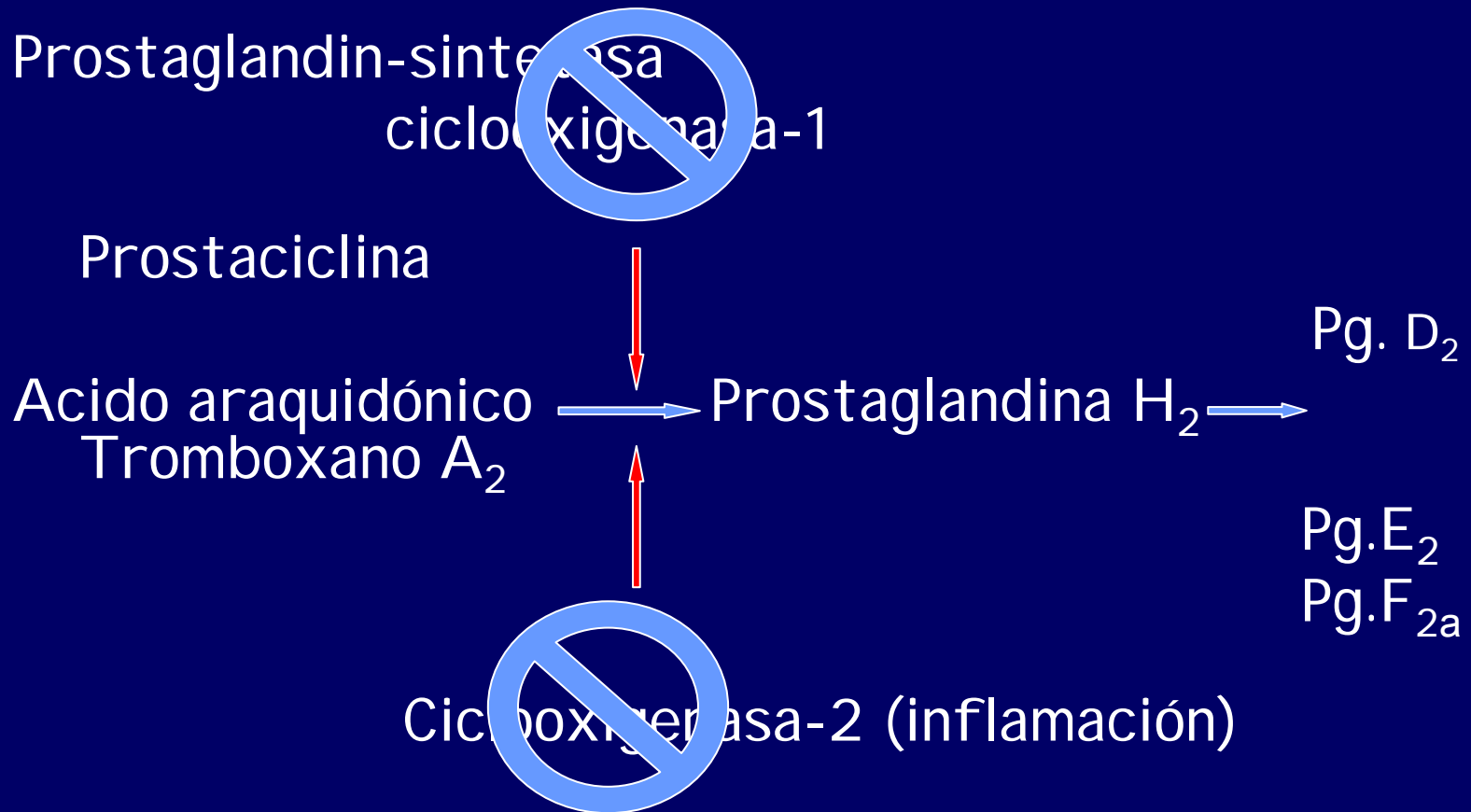
Antiinflamatorios y síndromes coronarios agudos

Introducción

Las drogas antiinflamatorias no esteroideas **DAINES** son las drogas de mayor prescripción en el mundo con aproximadamente 200 millones de prescripciones/año[&].

- Su mecanismo de acción es la inhibición de las enzimas COX1 y COX2 que catalizan la conversión de ac. Araquidónico en ecosanoides.

Antiinflamatorios y síndromes coronarios agudos



Antiinflamatorios y síndromes coronarios agudos

2. Analgesia

Table 2. Updates to Section 6.3.1.3: Analgesia

2004 STEMI Guideline Recommendation	2007 STEMI Focused Update Recommendation	Comments
Class I		
Morphine sulfate (2 to 4 mg IV with increments of 2 to 8 mg IV repeated at 5- to 15-minute intervals) is the analgesic of choice for management of pain associated with STEMI. (<i>Level of Evidence: C</i>)	1. Morphine sulfate (2 to 4 mg IV with increments of 2 to 8 mg IV repeated at 5- to 15-minute intervals) is the analgesic of choice for management of pain associated with STEMI. (<i>Level of Evidence: C</i>)	2004 recommendation remains current in 2007 Update
	2. Patients routinely taking NSAIDs (except for aspirin), both nonselective as well as COX-2 selective agents, before STEMI should have those agents discontinued at the time of presentation with STEMI because of the increased risk of mortality, reinfarction, hypertension, heart failure, and myocardial rupture associated with their use. (<i>Level of Evidence: C</i>)	New recommendation
Class III		
	1. NSAIDs (except for aspirin), both nonselective as well as COX-2 selective agents, should not be administered during hospitalization for STEMI because of the increased risk of mortality, reinfarction, hypertension, heart failure, and myocardial rupture associated with their use. (<i>Level of Evidence: C</i>)	New recommendation

Antiinflamatorios y síndromes coronarios agudos

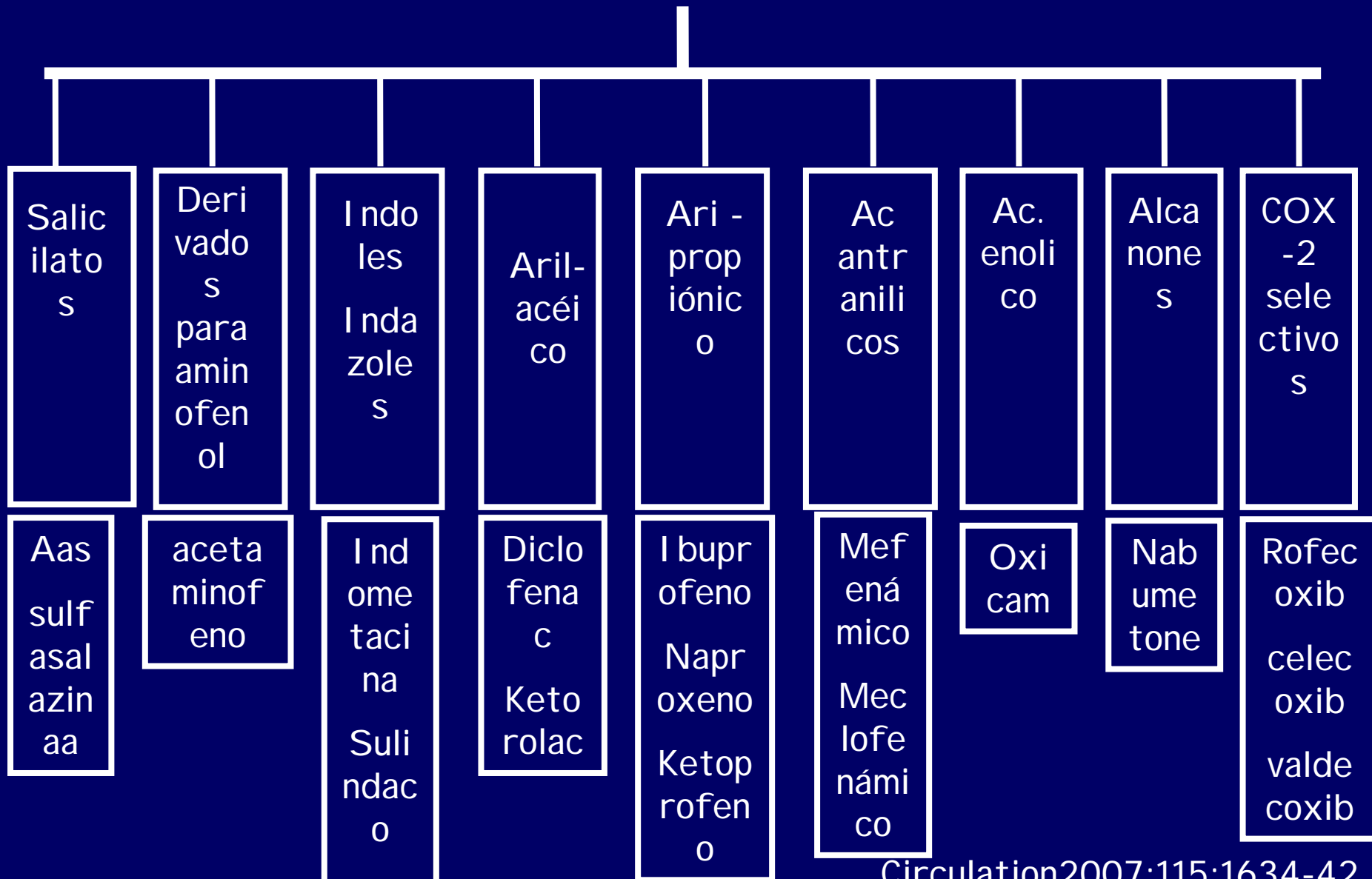
- A partir de las modificaciones en las guías algunos interrogantes se han planteado:
- Hay mayor riesgo de eventos cardiovasculares con el uso de DAI NE?
- La asociación de DAI NE con AAS afecta a los pacientes con síndromes coronarios agudos?

Antiinflamatorios y síndromes coronarios agudos

Índice:

- Introducción
- Clasificación y mecanismo de interacción
- Riesgo cardiovascular
- Conclusiones

DAINES



Antiinflamatorios y síndromes coronarios agudos

- Aspirina: acetila en forma irreversible el residuo serina en la posición 529 de la prostaglandin-sintetasa plaquetaria (ciclo-oxigenasa COX-1-2) cuyo metabolito final es el Tx A2
- La aspirina inhibe 166 veces más la isoforma COX-1
- Para inhibir la formación de TX A2 es necesaria la supresión del 95% de la actividad de COX-1

NEJM2001;345(25)1809-17
JACC2004;43:519-25

Antiinflamatorios y síndromes coronarios agudos

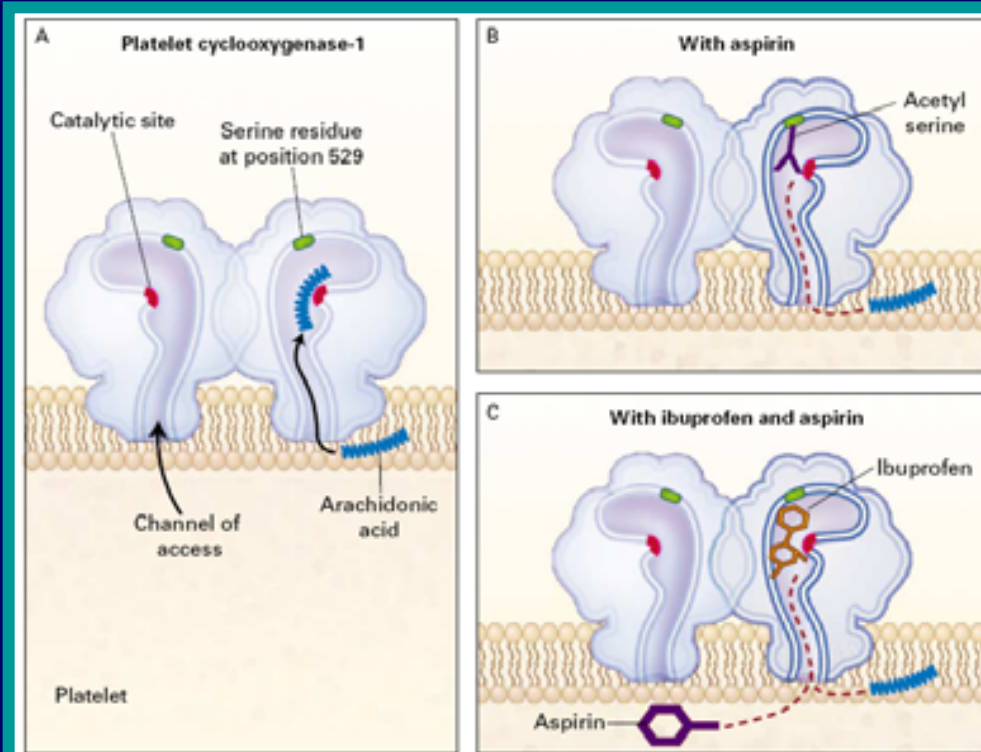


Figure 5. The Effect of Aspirin Alone and of Ibuprofen plus Aspirin on Platelet Cyclooxygenase-1.

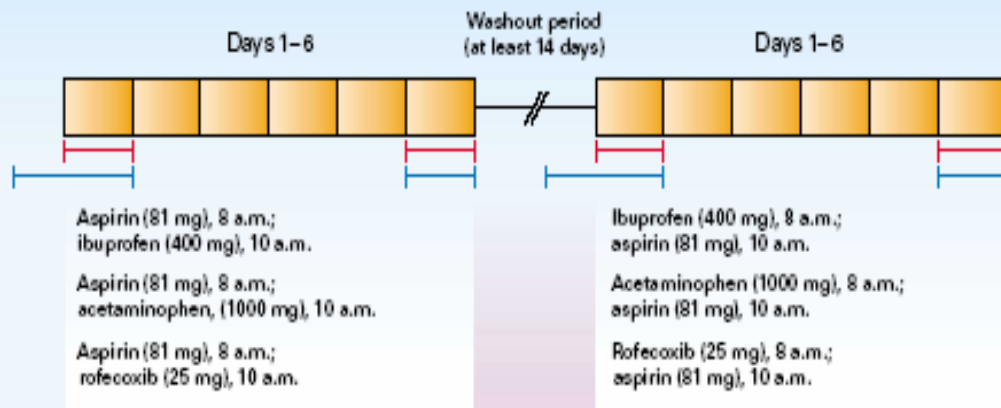
The platelet prostaglandin G/H synthase-1 (cyclooxygenase-1) is depicted as a dimer. The arachidonic acid substrate gains access to the catalytic site (red area) through a hydrophobic channel that leads into the core of the enzyme (Panel A). Aspirin blocks the access of arachidonic acid to the catalytic site by irreversibly acetylating a serine residue at position 529 in platelet cyclooxygenase-1, near but not within the catalytic site (Panel B). Interpolation of the bulky acetyl residue prevents metabolism of arachidonic acid into the cyclic endoperoxides PGG₂ and PGH₂ for the lifetime of the platelet. Because PGH₂ is metabolized by thromboxane synthase into thromboxane A₂, aspirin prevents the formation of thromboxane A₂ by the platelets until new platelets are generated. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, such as ibuprofen, are reversible, competitive inhibitors of the catalytic site (Panel C) whose use results in the reversible inhibition of thromboxane A₂ formation during the dosing interval. Prior occupancy of the catalytic site by ibuprofen prevents aspirin from gaining access to its target serine.

La prostaglandin-sintetasa (COX-1) se dispone como dímero. El ac. Araquidónico ingresa al sitio catalítico por un canal hidrofóbico y acetila en forma irreversible el residuo SER 529

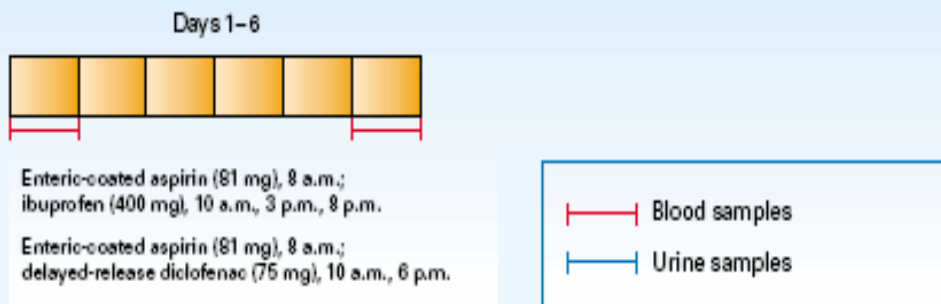
NEJM2001;345(25)1809-17

Antiinflamatorios y síndromes coronarios agudos

Crossover Study with Single Daily Doses



Parallel-Group Study with Multiple Daily Doses



El ibuprofeno, acetaminofeno y diclofenac antagoniza la acción irreversible de la aspirina si se administra en forma conjunta

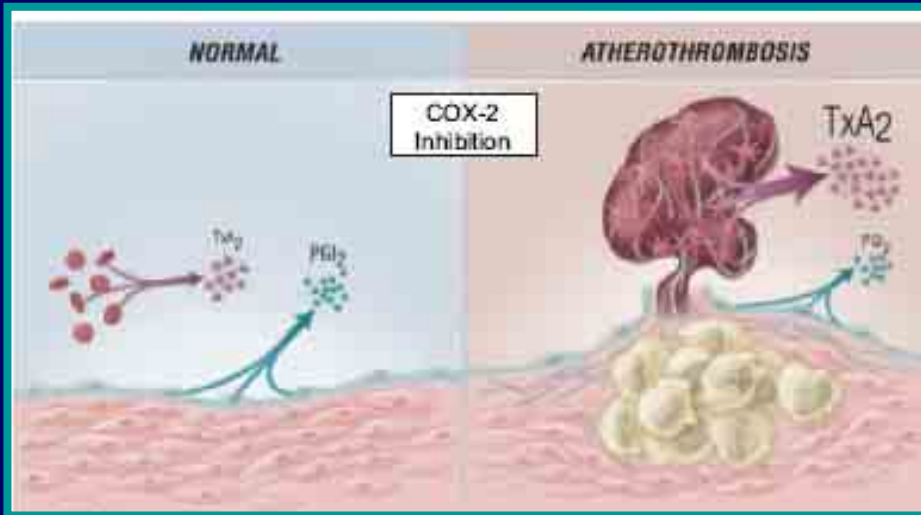
- Cox-2 se expresa en células endoteliales en respuesta al shear stress y su inhibición produce supresión de la síntesis de prostaglandinas.
- Su efecto cardiovascular esta dado por un disbalance **trombótico/antitrombótico** de la superficie endotelial, incremento del sodio y retención hídrica, fallo cardíaco, HTA. Sobre el área infartada da aumento en la zona isquémica, menor grosor de la pared y aumento de ruptura cardíaca.

J Clin Invest 2006;116:4-15

Throm Haemost. 2006;96:407-12

Circulation 2007;115:326-332

Antiinflamatorios y síndromes coronarios agudos



Los inhibidores de la Cox-2 inhiben la prostaciclina endotelial (PGI_2) sin acción sobre la COX-1 plaquetaria, permitiendo así la formación de TxA_2 y el desbalance endotelio/plaqueta.

- En 2000 se publica el estudio VIGOR¹ Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research que muestra mayor riesgo cardiovascular con inhibidores de la COX-2

COX 2 inhibitor	No of trials	Events/person years		Rate ratio COX 2 inhibitor: placebo
		Allocated COX 2 Inhibitor	Allocated placebo	
Myocardial infarction				
Rofecoxib	37	54/6638	30/6415	
Celecoxib	41	44/8976	9/4953	
Etoricoxib	17	2/753	0/414	
Lumiracoxib	12	5/1375	2/584	
Valdecoxib	14	8/748	1/273	
Subtotal	121	113/18 490 (0.6%/year)	42/12 639 (0.3%/year)	
Heterogeneity between five drugs: $\chi^2=1.0$, $df=4$, $P=0.9$				

Circulation 2006;113:2906-2913

¹ NEJM 2000;343:1520-1528

Antiinflamatorios y síndromes coronarios agudos

- Diciembre 2004 FDA saca una advertencia Bextra (valdecoxib) para su contraindicación en el uso en pacientes coronarios.
- Diciembre 2004 NI H suspende el trabajo APC (Prevención del Adenoma prostático con Celebrex celecoxib) por aumentos de eventos cardiovasculares.
- Diciembre 2004 NI H anuncia que en trabajo ADAPT (Trial de Prevención de enfermedad de Alzheimer con Drogas Antiinflamatorias) mostró mayores eventos cardiovasculares con Naproxeno y no con Celecoxib.

- En 2005 sale el reporte de Advertencia de A.H.A.¹
- Los COX-2 mostraron en los distintos trabajos randomizados aumento significativo de IAM² y eventos vasculares, stroke y muerte vascular³
- En Febrero 2005 un comité de expertos votó unánimemente el riesgo cardiovascular del Celecoxib dependiendo de la dosis y sugirieron el efecto de clase debido a los reportes con valdecoxib y rofecoxib.

²Circulation2007;115:1634-1642

³BMJ2006;332:1302-1308

Antiinflamatorios y síndromes coronarios agudos

Cardiovascular Risk

- NSAIDs may cause an increased risk of serious cardiovascular thrombotic events, myocardial infarction, and stroke, which can be fatal. This risk may increase with duration of use. Patients with cardiovascular disease or risk factors for cardiovascular disease may be at greater risk. (See WARNINGS.)
- Voltaren[®] (diclofenac sodium enteric-coated tablets) is contraindicated for the treatment of perioperative pain in the setting of coronary artery bypass graft (CABG) surgery (see WARNINGS).

Gastrointestinal Risk

- NSAIDs cause an increased risk of serious gastrointestinal adverse events including inflammation, bleeding, ulceration, and perforation of the stomach or intestines, which can be fatal. These events can occur at any time during use and without warning symptoms. Elderly patients are at greater risk for serious gastrointestinal events (See WARNINGS).

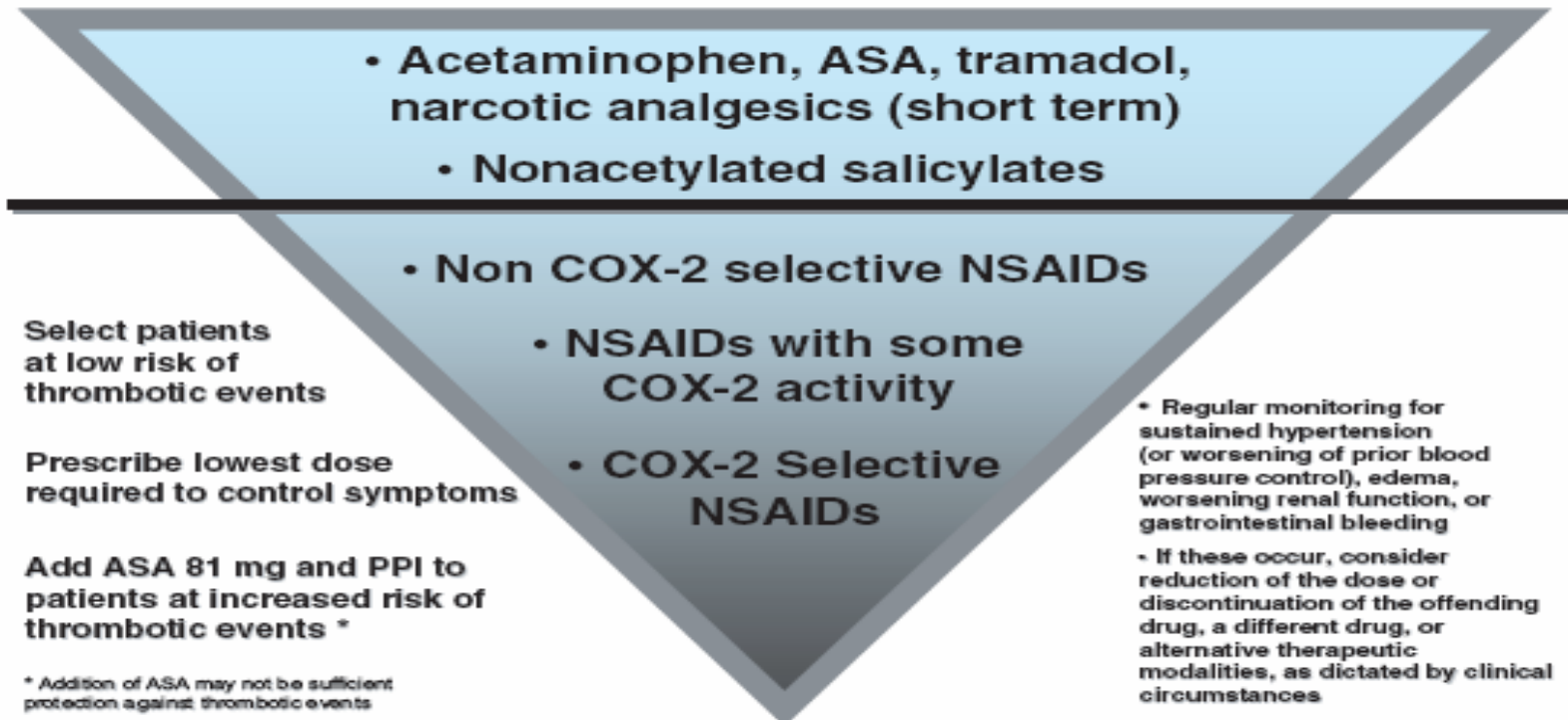
TABLE. Nonselective NSAIDs and CV Risk

Type of Study	Outcome	RR	95% CI
Versus placebo or no treatment			
Naproxen			
Meta-analysis of RCTs ²	Vascular events	0.92	0.67–1.26
Meta-analysis of OSs ³	CV events, mostly MI	0.97	0.87–1.07
Ibuprofen			
Meta-analysis of RCTs ²	Vascular events	1.51	0.96–2.37
Meta-analysis of OSs ³	CV events, mostly MI	1.07	0.97–1.18
Registry ⁴	Recurrent MI	1.25	1.07–1.46
Registry ⁴	Mortality	1.50	1.36–1.67
Diclofenac			
Meta-analysis of RCTs ²	Vascular events	1.63	1.12–2.37
Meta-analysis of OSs ³	CV events, mostly MI	1.40	1.16–1.70
Registry ⁴	Recurrent MI	1.54	1.23–1.93
Registry ⁴	Mortality	2.40	2.09–2.80
Versus selective COX-2 inhibitor			
Naproxen			
Meta-analysis of RCTs ²	Vascular events	0.64	0.49–0.83
Any non-naproxen NSAID (primarily diclofenac or ibuprofen)			
Meta-analysis of RCTs ²	Vascular events	1.14	0.89–1.45

RCTs indicates randomized, controlled trials; OSs, observational studies; CV, cardiovascular; and MI, myocardial infarction.

Tratamiento sugerido para el dolor en pacientes con riesgo cardiovascular

Stepped Care Approach to Pharmacologic Therapy for Musculoskeletal Symptoms With Known Cardiovascular Disease or Risk Factors for Ischemic Heart Disease



Conclusiones

- Los AINES interfieren con la aspirina e impiden el efecto antiagregante plaquetario cuando se administran conjuntamente.
- Los inhibidores de la COX-2 demostraron mayor eventos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca e HTA.
- Los inhibidores de COX-2 demostraron mayor área isquémica, disminución de la pared y mayor ruptura cardíaca.
- Los DAINES demostraron mayor mortalidad en el post-IAM

Sugerencias

- Las estrategias terapéuticas es evitar el uso de DAINES en pacientes con riesgo cardiovascular.
- De ser necesario su uso utilizar la menor dosis posible y por tiempos breves.
- Acudir a los derivados morfínicos.
- El uso de DAINES y aspirina aumenta el sangrado gástrico por lo que se sugiere I BP.