

Revista Médica del Hospital General de México

Volumen
Volume 64

Suplemento
supplement 1

Julio-Septiembre
July-September 2001

Artículo:

Influencia de los inhibidores de la ciclooxigenasa sobre el aparato cardiovascular

Derechos reservados, Copyright © 2001:
Sociedad Médica del Hospital General de México, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.medigraphic.com



Influencia de los inhibidores de la ciclooxigenasa sobre el aparato cardiovascular

Rafael Shuchleib*

INTRODUCCIÓN

A dos años de su introducción en la terapéutica, los inhibidores de la ciclooxigenasa (COXIB) y en particular los específicos sobre COX-2 han sido ampliamente utilizados para el control del dolor y la inflamación en padecimientos crónicos como son las enfermedades reumáticas más comunes, la osteoartritis y la artritis reumatoide; y en situaciones agudas, como analgésicos en padecimientos diversos, además de los reumáticos.

La enfermedad crónica más frecuente después de los 65 años de edad es la osteoartritis, prototipo de enfermedad reumática articular degenerativa,¹⁻³ se calcula que el 80% de las personas de esa edad tienen cambios radiológicos en diverso grado y el 50% de este grupo de población tienen síntomas y alguna limitación fisiofuncional. El segundo lugar en importancia en ese mismo conjunto demográfico corresponde a las enfermedades cardiovasculares y en particular a la hipertensión arterial sistólica, que es la forma más común y que además afecta a las dos terceras partes de los hipertensos entre los 65 y 68 años de edad.

Se sabe que en Estados Unidos de Norteamérica, alrededor de 12 millones de pacientes reciben antiinflamatorios en forma simultánea con los fármacos para el control de la hipertensión arterial,⁴ lo cual señala la importancia capital de conocer las interacciones entre estos grupos de medicamentos y así optimizar la selección adecuada de los mismos.

Es bien conocido el efecto de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que cuando se administran en forma conjunta con algunos agentes antihipertensivos, entre ellos los beta bloqueadores, diuréticos y

los IECA (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina), reducen su efecto antihipertensivo, impidiendo un buen control de la presión arterial,⁵⁻⁷ aunque otra clase de antihipertensivos como los pertenecientes a la familia de los calcioantagonistas no ven disminuido su efecto antihipertensivo con el uso simultáneo de los AINE.⁸

Los COXIB pertenecen a una nueva clase de fármacos antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos que incluyen al: celecoxib y rofecoxib, los cuales han demostrado una serie de ventajas sobre los AINE tradicionales que inhiben las dos formas de ciclooxigenasa precursoras de prostaglandinas: COX-1, constitutiva, que participa en la síntesis de prostaglandinas con propiedades de protección y mantenimiento de la mucosa del tubo digestivo, el funcionamiento renal y de las plaquetas, el equilibrio electrolítico y otros aspectos homeostáticos; y la COX-2 inducible por sustancias proinflamatorias como son las citocinas y otras, que contribuye como enzima en la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias.

La seguridad de los compuestos con esa característica farmacológica distintiva ahora disponibles, ha sido evaluada según sus efectos indeseables en general y en particular sobre el aparato digestivo; los estudios publicados al respecto^{15,16} han resultado ilustrativos de los beneficios que representa esta nueva tendencia de la investigación y desarrollo de productos con propiedades antiinflamatorias.

Esta comunicación tiene el propósito de analizar los estudios realizados, en donde fueron probados celecoxib y rofecoxib y sus efectos sobre el sistema cardiovascular en pacientes con osteoartritis y artritis reumatoide. Con celecoxib en el estudio conocido como CLASS (de las siglas en inglés: Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study¹⁵ y con rofecoxib en el estudio conocido como VIGOR (de las siglas en inglés: Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research),¹⁶ así

* Cardiólogo del Hospital American British Cowdray. México DF.
Consejo Directivo de la Interamerican Heart Foundation.

como uno recién publicado que informa sobre los efectos en el área cardiovascular de ambos fármacos en ancianos con hipertensión arterial sistémica y osteoartritis, conocido con el acrónimo SUCCESS VI¹⁷ (de las siglas en inglés: Succesive Celecoxib Efficacy and Safety Study).

PERFIL DE SEGURIDAD CARDIOVASCULAR DE LOS COXIB

Los pacientes que están recibiendo tratamiento para el control de la insuficiencia cardíaca y la hipertensión arterial sistémica pueden tener niveles elevados de angiotensina II y norepinefrina. Estos vasoconstrictores favorecen la liberación de prostaglandinas vasodilatadoras del tejido renal, las cuales actúan localmente para minimizar el grado de isquemia renal^{18,19} cuando esta respuesta compensatoria es inhibida por los AINE, el aumento en las resistencias vasculares, renales y sistémicas puede producir tres efectos deletéreos: insuficiencia renal, elevación en la presión arterial y agravamiento de la insuficiencia cardíaca; aunado a esto los AINE incrementan la síntesis de endotelina (uno de los vasoconstrictores más potentes), al reflejarse un marcado aumento de esta hormona en el suero.²⁰ Estas complicaciones pueden ser inducidas prácticamente por cualquiera de los AINE.

ELEVACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL CON LOS AINE

Es importante comunicar las diferencias de los COXIB en lo que se refiere a los efectos cardiovasculares adversos ya que pueden tener repercusiones en el manejo de los pacientes con padecimientos tales como la hipertensión arterial sistémica en sus diferentes formas (hipertensión sistólica, diastólica o mixta), y la insuficiencia cardíaca, en pacientes con historia de osteoartritis y artritis reumatoide.

Como ya se ha expresado en esta publicación, ambos fármacos, celecoxib y rofecoxib, han mostrado su efecto benéfico en el ámbito gástrico reduciendo en forma importante la formación de úlceras, sangrados y perforaciones, al compararse con antiinflamatorios tipo AINE.^{15,16}

Es de llamar la atención que en el estudio de rofecoxib, donde el punto primordial fue valorar la diferencia entre este fármaco y el naproxeno, la mortalidad cardiovascular fue mayor en el grupo de rofecoxib; cabe recordar que en este protocolo se suspendió la aspirina y aquellos pacientes con car-

diopatía isquémica no recibieron este reconocido beneficio²¹ en pacientes con esta patología y posiblemente aquéllos a quienes se administró naproxeno, sí recibieron el efecto benéfico sobre el bloqueo de la agregación plaquetaria y el tromboxano.

Los efectos cardiovasculares con relación a la hipertensión han sido bien definidos con la familia de los AINE. La indometacina y el naproxeno aumentan la presión arterial media en pacientes que están recibiendo tratamiento para la hipertensión arterial, siendo estos cambios menos aparentes con antiinflamatorios como el sulindaco, la aspirina y el ibuprofeno; partiendo de este principio se analizan ambos COXIB y sus efectos sobre la presión arterial, el edema y la insuficiencia cardíaca.

Algunas particulares diferencias se han detectado con los inhibidores selectivos de COX-2 en algunos estudios clínicos en forma independiente. El rofecoxib reduce la filtración glomerular en viejos con dieta hiposódica²² de la misma manera que la indometacina; en cambio, el celecoxib en el mismo grupo de pacientes, aunque la disminuye, es sustancialmente menor al observado con naproxeno.²³ Es más, la incidencia de edema e hipertensión arterial, ha sido observada en pacientes con osteoartritis tratados con rofecoxib en los cuales se observó una dosis dependiente, siendo más frecuentes a la dosis de 50 mg/OD y decreciendo con la de 25 mg y menos frecuente a la dosis de 12.5 mg OD;²⁴ con el celecoxib no se observó esta relación dosis dependiente.^{25,26}

Más allá de estas observaciones no se conocen otros efectos cardiovasculares. Para resolver algunas de estas preguntas se realizó el estudio conocido como SUCCESS VI¹⁷ en donde se compararon ambos fármacos para evaluar la seguridad cardiorrenal en individuos mayores de 65 años, de ambos sexos, con historia de hipertensión arterial y osteoartritis de cadera, rodilla o manos y que pudiesen beneficiarse de la terapia crónica con AINE para el control de los síntomas ocasionados por la artritis. Todos los pacientes habían recibido antihipertensivos por lo menos durante 3 meses en forma continua, antes de ser reclutados para el estudio.

A continuación se describen en forma resumida el diseño y los resultados obtenidos en ese estudio:¹⁷

Criterios de inclusión: presión arterial diastólica máxima de 95 mmHg y la presión sistólica de 160 mmHg o menos. Se excluyeron todos aquéllos con enfermedad gastrointestinal activa, renal, hepática, trastornos de la coagulación, insuficiencia cardíaca clase III y IV de la New York Heart Association, hipertensión arterial secundaria, maligna o estenosis de la

arteria renal, así como los que presentaran trauma articular agudo, artritis reumatoide, artropatías activas inducidas por cristales no tratadas, hipersensibilidad al celecoxib, rofecoxib, sulfonamidas y AINE, creatinina mayor de 1.5 mg/dL, nitrógeno de urea 1.5 veces arriba del nivel normal, potasio sérico < 3.0 mEq/L, ó > 5.0 mEq/L.

Ochocientos diez pacientes fueron distribuidos al azar en grupos paralelos, doble ciego, recibiendo celecoxib 200 mg/OD, o rofecoxib 25 mg/OD; la aspirina fue utilizada para cardioprotección a dosis de < 325 mg/OD si el paciente tenía 30 o más días de tomarla al igual que otros antiagregantes como el clopidogrel o ticlopidina que también les fueron permitidos. Los puntos primarios finales fueron el desarrollo de edema, cambios en la presión arterial sistólica, cambios en la presión arterial diastólica y mediciones realizadas a la primera, segunda y sexta semanas de tratamiento.

Los resultados fueron los siguientes: 411 pacientes recibieron celecoxib y rofecoxib 399. Con relación al número de pacientes que experimentaron edema se observó en el 9.5% del grupo de rofecoxib comparado con 4.9% del celecoxib ($P = 0.014$); la presión sistólica se elevó en el 17% del grupo de rofecoxib y 11% en el de celecoxib ($P = 0.032$); la presión diastólica aumentó con el rofecoxib a 2.3% y con celecoxib a 1.5% ($P = 0.44$), a la sexta semana los incrementos de la presión sistólica basal media fueron de 2.6 mmHg para el rofecoxib comparado con 0.5 mmHg para el celecoxib ($P < 0.007$).

Se concluye que los pacientes que toman medicamentos antihipertensivos, junto con los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa-2, deben ser monitoreados para identificar eventos cardiorrenales adversos; en este estudio, los pacientes que recibieron celecoxib tuvieron menos edema y menos cambios en las cifras de presión arterial que los de rofecoxib.

Es importante reconocer que los COXIB selectivos para COX-2 constituyen una nueva opción tera-

péutica con un perfil de seguridad mayor que los AINE tradicionales, sobre todo en lo que respecta al perfil gástrico (*Cuadro I*).

En conclusión, celecoxib y rofecoxib son moléculas diferentes, existen también diferencias en su farmacocinética y farmacodinamia, las cuales pueden traducirse en efectos clínicos diferentes, mismos que han sido documentados en los últimos años. Los efectos cardiovasculares del celecoxib son similares a los de los AINE y de mejor perfil cardiovascular que el rofecoxib. Se requieren mayores estudios clínicos para seguir conociendo el perfil de estos nuevos fármacos en los diferentes escenarios clínicos y mantenerse atento al efecto sinérgico o antagónico de los COXIB cuando se combinan con los medicamentos utilizados en cardiología.

BIBLIOGRAFÍA

- Desai MM, Zhang P, Hennessy CH. *Surveillance for morbidity and mortality among older adults*. United States, 1995-1996. *MMWR CDC Surveill Summ* 1999; 48:7-25
- Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC et al. Estimates of the prevalence of arthritis and Selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 788-799.
- Bori-Segura G. Principales enfermedades reumáticas en México. Aspectos epidemiológicos e impacto socioeconómico. *Rev Mex Reumat* 2000; 15(6): 183-201.
- Black HR. Isolated systolic hypertension in the elderly: lessons from clinical trials and future directions. *J Hypertens* 1999; 17 (Suppl 5): S49-S54.
- Izzo JL Jr, Levy D, Black HR. Clinical advisory statement. Importance of systolic blood pressure in older Americans. *Hypertension* 2000; 35: 1021-1024.
- Houston MC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives. *Am J Med* 1991; 90: 42S-47S.
- Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 447-484.
- Morgan T, Anderson A. Interaction of indomethacin with felodipine and enalapril. *J Hypertens* 1993; 11: S338.
- Vane JR. Inhibition of prostaglandin Synthesis as a mechanism of action for aspirin-Like drugs. *Nature* 1971; 231(25): 232-235.
- O'Neill GP, Ford-Hutchinson AW. *Expression of messenger mRNA for Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human tissues FEBS Lett*. 1993; 330: 156-160.
- Kargman S, Charleson S, Cartwright M et al. Characterization of prostaglandin G/H Synthase 1 and 2 in rat, monkey and human gastrointestinal tracts. *Gastroenterology* 1996; 91; 111: 445-454.
- Needleman P, Isakson PC. The discovery and function of COX-2. *J Rheumatol* 1997; 24 Suppl. 49: 6-8.
- Seibert K, Zhang Y, Leahy K et al. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase-2 in inflammation and pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 12013-12017.
- Brater DC. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: focus on cyclooxygenase-2 selective inhibition. *Am J Med* 1999; 107: 65S-10S.

Cuadro I. Relación comparativa de efectos adversos de los COXIB*

	Celecoxib	Rofecoxib
Úlceras sintomáticas	↓	↓
Úlceras complicadas	↓	↓
Eventos tromboembólicos	↔	↑ ? ↔
Infarto del miocardio	↔	↑ ? ↔
Hipertensión arterial	↔	↑
Edema	↔	↑

* Adaptado de la referencia 18.

15. 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; 284: 1247-1255.
16. Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-1528.
17. Whelton A, Fort JG, Puma JA, Normandin D, Bello AE, Verburg KM. Cyclooxygenase-2 Specific inhibitors and cardiovascular function: A Randomized, controlled trial of Celecoxib and Rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther* 2001; 8: 85-95.
18. Oates JA, Fitzgerald GA, Branch RA et al. Clinical implications of prostaglandin and Thromboxane A2 formation. *N Engl J Med* 1988; 319: 761.
19. Patrono C, Dunn MJ. The Clinical significance of inhibition of renal prostaglandin synthesis. *Kidney Int* 1987; 32: 1.
20. Johnson AG, Nguyen TV, Owe-Young R. Potential mechanism by which nonsteroidal anti-inflammatory drugs elevate blood pressure: The role of endothelin-1. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 257.
21. Antiplatelet trialists collaboration. *BMJ* 1994; 308: 235-348.
22. Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133: 1-9.
23. Whelton A, Schulman G, Wallemark C et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch Intern Med* 2000; 160: 14665-1470.
24. Vioxx® [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc., March 2000
25. Celebrex® [package insert]. Skokie, IL: Searle & Co., Inc., December 1999.
26. Whelton A, Maurath CJ, Verburg KM et al. Renal safety and tolerability of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor. *Am J Ther* 2000; 7: 159-176.