

Revista Médica del Hospital General de México

Volumen
Volume 64

Suplemento
supplement 1

Julio-Septiembre
July-September 2001

Artículo:

Efectos renales de los COXIB

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



REVISTA MEDICA DEL

HOSPITAL GENERAL

DE MEXICO, S.S.

Vol. 64, Supl. 1 • Jul.-Sep. 2001
pp S42 - S45

Efectos renales de los COXIB

Emilio Exaire*

Tras muchos años de empleo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en la terapéutica cotidiana, su lugar está claro: son de gran utilidad en el tratamiento de procesos que cursan con inflamación y dolor, uno o ambos. Los años también han permitido acumular información a propósito del lado opuesto a los beneficios; esto es, la seguridad y riesgo que significa su empleo en terapéutica a corto y largo plazo y en una población de pacientes por demás numerosa y distribuida en todo el mundo.

En lo que a nefrotoxicidad se refiere, se acepta que aun cuando su prevalencia no es elevada, e incluso se califica como relativamente baja al considerar la cuantía de la población contrastada contra el número y severidad de los eventos adversos conocidos, el riesgo existe y no debe soslayarse. Dicho de otra manera, el uso tan generalizado de AINE implica que muchas personas han estado y están en riesgo¹⁻³ pues no sólo se toman estos medicamentos por prescripción médica sino por decisión propia puesto que algunos de ellos están disponibles para uso libre, sin prescripción.

Baste revisar los problemas renales relacionados con los AINE que han sido mencionados en la literatura médica general y especializada así como la experiencia personal de quienes trabajan el área de la nefrología. En una revisión sobre el tema, se citan ocho entidades como síndromes renales asociados con la administración oral de AINE⁴ a saber: insuficiencia renal vasomotora, síndrome nefrótico con nefritis tubulointersticial, insuficiencia renal crónica, retención de sodio, hiponatremia, hiperkaliemia, necrosis papilar e hipertensión arterial sistémica. No sorprende ver citada a esta última porque lo que se ha avanzado en el conocimiento de su patogénesis ha contribuido a colocar a tal entidad dentro de la

nefrología, aun cuando esto no excluye su sitio dentro de la medicina cardiovascular.

Aunque afortunadamente los efectos indeseables que los AINE pudieran tener sobre el funcionamiento renal son habitualmente reversibles con sólo suspender la medicación, es un tema que como ya se indicó líneas arriba, no debe pasar desapercibido. Esta es la razón de esta revisión que permitirá comparar lo logrado con la introducción a la terapéutica de los COXIB, ocurrida en los últimos dos años, de los que celecoxib es el primer representante disponible para la práctica médica. Los COXIB son antiinflamatorios/analgésicos cuyo mecanismo de acción ocurre a través de inhibición de las ciclooxygenasas, que siendo específica para la COX-2 cumple su papel terapéutico sin mayor problema de influir sobre los mecanismos protectores de los que es responsable COX-1, sobre la que celecoxib no ejerce un efecto inhibitorio significativo. El tema relativo a este mecanismo se expone en el capítulo correspondiente de esta publicación.

Esta sección se orienta a informar sobre la función renal y las prostaglandinas, así como las posibles complicaciones renales y sus consecuencias en aquellos que toman AINE convencionales y los de la nueva generación citada. Se presentan y discuten evidencias para apoyar conclusiones que exponen que la esperanza que los médicos (y los pacientes) tienen de nuevos fármacos es que ofrezcan mejores perspectivas de eficacia y seguridad. Los inhibidores específicos de COX-2, cuyo iniciador ha sido el celecoxib, a través de la investigación experimental y clínica y el uso en la práctica médica cotidiana durante dos años, han logrado reducir la nefrotoxicidad esperada del empleo de AINE¹⁶ (*Figura 1*). Se asiste así al nacimiento de una nueva tendencia en investigación y desarrollo terapéutico que va más allá de combatir la inflamación y el dolor, según puede verse en la parte de este suplemento en donde se resume lo logrado ahora en otro tipo de problemas de salud.

* Miembro de la Academia Nacional de Medicina.

FISIOLOGÍA DE LAS PROSTAGLANDINAS

En una publicación reciente, Andrew Whelton,⁵ al inicio del capítulo sobre la fisiología de las prostaglandinas, las califica con una expresión que nos ha parecido muy afortunada: los guardianes de la homeostasis renal. Sus palabras introductorias nos parecen igualmente ilustrativas y se reproducen a continuación: “la formación de las omnipresentes prostaglandinas autocoides a partir del ácido araquidónico es catalizada por dos isoformas altamente homólogas de la enzima ciclooxigenasa (COX, también designada como prostaglandina H [PGH] sintetasa): COX-1 y COX-2. Al bloquear no específicamente las actividades enzimáticas de ambas, los AINE reducen efectivamente los efectos inflamatorio y algésico mediado por productos de COX-2 inducible disminuyendo también la formación de las prostaglandinas protectoras, homeostáticas, “las de casa”, que han sido formadas por la COX-1 que se expresa como constitutiva”...

“Las prostaglandinas homeostáticas se generan también localmente en regiones anatómicas definidas del riñón, y la supresión de su formación por el bloqueo de COX-1 puede ser un contribuyente importante para los efectos nefrotóxicos de los AINE. Por ejemplo, la prostaglandina I₂ (PGI₂) (también denominada prostaciclina), la PGE₂ (que la sintetizan tanto las células intersticiales glomerulares como medulares), y la PGD₂, que disminuyen la resistencia vascular, dilatan los lechos vasculares renales y acrecentan la perfusión del órgano; esto, a su vez, conduce a la redistribución del flujo sanguíneo de la

corteza renal a los nefrones en la región yuxtamedular. Los inhibidores de este proceso... tienden a disminuir la perfusión renal total y a redistribuir el flujo sanguíneo a la corteza, proceso que culmina en vasoconstricción renal aguda, isquemia medular y, bajo ciertas condiciones, en insuficiencia renal aguda”.

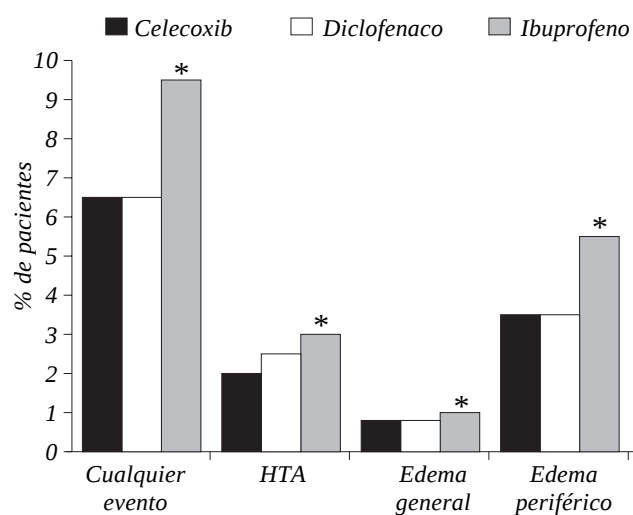
“Además, la PGE₂ y, en menor grado, la PGF₂ α , son mediadores de efectos diuréticos y natriuréticos; la primera, inhibiendo el transporte del cloruro de sodio en el asa ascendente del asa de Henle y el tubo colector. PGE₁ también tiende a antagonizar la acción de la hormona antidiurética (vasopresina) potenciando ulteriormente la diuresis. Finalmente, la prostaciclina generada en el glomérulo, junto con PGE₂, sirve para mantener la tasa de filtración glomerular”.

COXIB Y EFECTOS RENALES

Al inicio de este texto ya se han mencionado los trastornos renales relacionados con los AINE como consecuencia del bloqueo de prostaglandinas cuya síntesis depende de COX-1 que es la enzima constitutiva cuyo papel se discute (junto con COX-2) en uno de los artículos contenidos en este suplemento.

Es pertinente mencionar los mecanismos y problemas:

- La hiperkaliemia debida al aumento en angiotensina II y renina y aldosterona, lo cual es más frecuente en pacientes con insuficiencia renal crónica o que reciben diuréticos ahorradores de potasio
- La hiponatremia debida al aumento en la secreción de aldosterona y agua, que por cierto aumenta de manera particular en la edad avanzada cuando hay administración simultánea de tiazidas y AINE.⁶
- La retención de sodio que ocurre por el bloqueo parcial de su excreción tubular bajo la influencia de los AINE a largo plazo aunque puede aparecer desde su inicio. Además de edema, ocurre cierta resistencia a los diuréticos y aumento de peso aun



* $p \leq 0.05$ vs celecoxib

Figura 1. Eventos adversos renales. Población total del estudio CLASS.¹⁶

Cuadro I. Presencia de ciclooxigenasas en el riñón*

Localizaciones	Humano COX-1/COX-2	Mono COX-1/COX-2	Rata COX-1/COX-2
Vasos renales	+ / +	+ / +	+ / +
Glomérulo	+ / -	+ / -	-
Mácula densa	-	-	- / + a +++
Intersticio	+ / -	+ / -	+ / +
Asa ascendente	-	-	- / + a +++
Túbulo colector	++ / -	++ / -	+++ / -

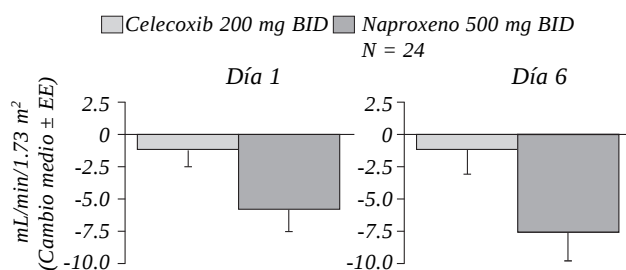
* Adaptado de la referencia 16

en sujetos normales; el edema es más notable en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal crónica y cirrosis hepática.

- La hipertensión arterial es una enfermedad concomitante frecuente en pacientes con osteoartritis (artropatía degenerativa común después de los 60 años de edad) en los que el tratamiento sintomático más usual son los AINE convencionales; se sabe que producen edema e hipertensión. En los hipertensos bajo tratamiento, los AINE interfieren y dificultan el tratamiento médico de la hipertensión arterial porque producen vasoconstricción que induce hipertensión diastólica, en particular los que reciben diuréticos, betabloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. En la producción de esos cambios adversos se reconoce la ventaja de la nueva generación de antiinflamatorios/analgésicos, los inhibidores específicos de COX-2, puesto no inhiben la COX-1 o lo hacen en proporción mínima.⁷⁻¹⁵

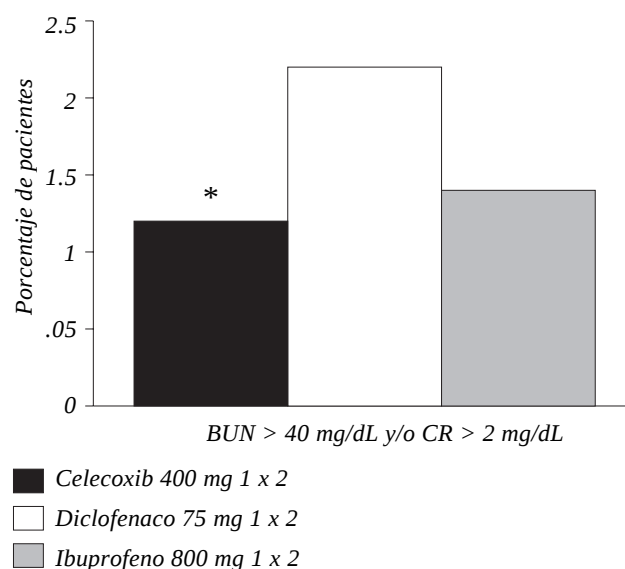
Como se comenta antes, COX-2 es enzima inducible en el proceso inflamatorio, por mediación de elementos proinflamatorios que aparecen como respuesta al agente flogógeno. Por su parte, COX-1 es constitutiva, presente en el tejido renal, entre otros. Sin embargo, téngase presente que COX-2 no es solamente inducible sino que también se le ha encontrado en el tejido renal tanto humano como de algunos animales de experimentación, con distribución comparable¹⁵ (Cuadro I). El papel de COX-2 en esta localización tisular no está todavía bien entendida.

Como consecuencia práctica y benéfica, los COXIB inhibidores específicos de COX-2 y en mucha menor proporción de COX-1, es de esperarse que tengan menor efecto indeseable sobre el funcionamiento renal. Estos hechos se han demostrado tanto en condiciones de estudio de la filtración glo-



*Significativamente diferente del celecoxib ($p < 0.05$)

Figura 2. Cambios promedio en la tasa de filtración glomerular en sujetos de edad avanzada saludables.¹⁴



* $p \leq 0.05$ vs Diclofenaco

Figura 3. CLASS. Anomalías clínicamente significativas en las pruebas de función renal.¹⁶

merular¹⁴ (Figura 2) como en observaciones clínicas en pacientes que reciben celecoxib y AINE convencionales¹⁶ (Figura 3).

Información clínica que ilustra el porcentaje de anomalías clínicas significativas en las pruebas renales, es un estudio a seis meses denominado estudio CLASS (Celecoxib Long term Arthritis Safety Study) utilizando dosis elevadas de celecoxib en comparación con diclofenaco sódico e ibuprofeno las dosis habitualmente recomendadas; se incluyeron 4,000 pacientes en el grupo celecoxib y 2,000 en cada uno de los grupos de los comparativos.¹⁶ Los resultados en este sentido se muestran en la figura 3.

En conclusión, hasta hoy los estudios experimentales y clínicos, han dado información que apoya la posibilidad de que los COXIB inhibidores específicos de COX-2 como es el caso de celecoxib, ofrecen mayor seguridad desde el punto de vista de eventos adversos renales como son edema e hipertensión arterial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Whelton A, Watson J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; effects on kidney function. In: De Broe ME, Porter GA, Bennett WM, Verpoeten GA, eds. Clinical Nephrotoxins: *Renal Injury from Drugs and Chemicals*. Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 1997; 209-22.
2. Whelton A, Hamilton CW. Nonsteroidal antiinflammatory drugs: effects on kidney function. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 588-98.

3. Whelton A, Stout RL, Spilman PS, Klasson DL. Renal effects of ibuprofen, piroxicam, and sulindac in patients with asymptomatic renal failure: a prospective, randomized, crossover comparison. *Ann Intern Med* 1990; 112: 568-76.
4. Palmer J. *Invest Med* 1995; 43: 516-33.
5. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs; physiologic foundations and clinical implications. *Am J Medicine* 1999; 106 (Suppl 5B): S13-S24.
6. Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM et al. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med* 1998; 283: 1108-12.
7. Houston MC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives. *Am J Med* 1991; 90: 42S- 47S.
8. 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: 477-84.
9. Brater DC, Anderson S, Baird B, Campbell WB. Effects of ibuprofen, naproxen, and sulindac on prostaglandins in men. *Kidney Int* 1985; 27: 66-73.
10. Brater DC. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: focus on cyclooxygenase-2 -selective inhibition. *Am J Med* 1999; 107: 65S-70S.
11. Johnson AG, Nguyen RV, Day G. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 289-300.
12. De Leeuw PW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hypertension. The risks in perspective. *Drugs* 1996; 51: 179-87.
13. Whelton A, Maurath CJ, Verburg KM et al. Renal safety and tolerability of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor. *Am J Ther* 2000; 7: 159-76.
14. Whelton A, Schulman G, Wallmarck C et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1465-70.
15. Kahn KN, Venturini CM, Bunch RT et al. Interspecies differences in renal localization of cyclooxygenase isoforms: implication in nonsteroidal anti-inflammatory drug-related nephrotoxicity. *Toxicol Pathol* 1998; 26: 612-20.
16. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study, a randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284: 1247-55.