

ROFECOXIB, CELECOXIB E HIPERTENSIÓN ARTERIAL: ALGUNAS CONSIDERACIONES DE TIPO PREVENTIVO

Informe elaborado por el Centro Andaluz de Farmacovigilancia y revisado por la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Agencia Española del Medicamento

El empleo de rofecoxib (RO) y celecoxib (CE) se ha preconizado como *relativamente* más justificado en los pacientes que tienen factores de riesgo de lesiones gastrointestinales relevantes asociadas al tratamiento con AINE clásicos (inhibidores no específicos de la COX-2) como historia previa ulcerosa o de complicación ulcerosa (hemorragia o perforación), edad superior a 60 años o utilización concomitante de anticoagulantes orales, entre otros (1). Por ello, parece oportuno advertir que algunos de estos pacientes, como los ancianos o los que toman anticoagulantes orales, pueden tener patologías que según la ficha técnica de RO y CE contraindican su uso (*insuficiencia cardíaca congestiva grave*, por la posible retención de líquidos y edemas) o aconsejan manejarlos con precaución: *hipertensión arterial* (porque puede agravarse), o pacientes que toman anticoagulantes orales (Sintrom[®], Aldocumar[®]) porque pueden prolongar el índice de tiempo de protrombina (INR) (2-4).

Entre los efectos adversos cardiovasculares descritos para RO y CE se encuentran: palpitaciones, edemas, insuficiencia cardíaca, insuficiencia ventricular izquierda o infarto de miocardio (2-4), destacando por su prevalencia e interés clínico la hipertensión arterial. Se trata de una reacción adversa (RAM) de tipo A (derivada de su acción farmacológica), común a todo el grupo terapéutico de los AINE, que se deriva de la inhibición de la ciclo-oxigenasa y consiguiente puesta en marcha de diversos mecanismos de acción tendentes a incrementar la tensión arterial (5,6). Dado que una de las utilidades del sistema de notificación espontánea de reacciones

adversas, es proporcionar información sobre las características de presentación de los efectos adversos de los medicamentos en las *condiciones de uso de la práctica clínica habitual*, se ha considerado de interés efectuar un análisis de los casos de hipertensión arterial (HTA) o empeoramiento de hipertensión arterial (EHTA) asociados a RO y CE, notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) desde su comercialización hasta la actualidad (13-5-2003), con objeto de informar a los profesionales sanitarios sobre diversos aspectos prácticos que puedan propiciar un uso más seguro de estos medicamentos.

PRINCIPALES RESULTADOS DEL ANALISIS DE CASOS NOTIFICADOS AL SEFV

En primer lugar, llama la atención la mayor proporción en la frecuencia de notificaciones de HTA/EHTA asociadas a RO 92/746 (12%) respecto a las asociadas a CE 27/462 (6%) cuando se toma como denominador el conjunto de RAM de cualquier naturaleza registradas en el SEFV para cada uno de estos fármacos OR=2,3 (1,5-3,5). Aunque estos datos son consistentes con los resultados encontrados en otros estudios (7,8), deben interpretarse con cautela pues la notificación espontánea no es un método válido para cuantificar riesgos, ya que influyen diferentes factores en la notificación de sospechas de RAM.

En el cuadro 1 se resumen las principales características clínicas de los 119 casos de HTA/EHTA asociados a RO y CE notificados al SEFV.

Cuadro1. Casos de HTA/EHTA notificados al SEFV

Periodo de latencia:

En el 39% de los pacientes la HTA/EHTA se presentó en las primeras 72h de iniciar el tratamiento y en el 60% durante los primeros 15 días de tratamiento.

Presentación clínica:

En el 53% de los casos no constaba en la notificación ningún otro efecto adverso. En el 47% restante, las RAM que más a menudo acompañaron a la hipertensión fueron: edemas (38%), mareo/vértigo (25%), cefalea (18%); arritmias (14%) y dolor torácico/precordial (7%).

Gravedad:

Demanda asistencial: ingreso (6%); urgencias hospital (6%); asistencia extrahospitalaria (38%).

Medicación hipotensora concomitante

IECA (32%), diuréticos (25%), calcioantagonistas (20%), ARA II (12%), β -bloqueantes adrenérgicos (6%), α -bloqueantes adrenérgicos (3%), α y β bloqueantes adrenérgicos (2%).

Otras observaciones de interés:

En el 5% de los casos constaba una reexposición positiva.

El 74% de los casos notificados ocurrieron en mujeres, lo que probablemente esté relacionado con su mayor prevalencia de osteoartritis y consiguiente consumo de AINE.

La HTA *yatrogénica* (como la esencial) puede ser asintomática y por tanto pasar desapercibida. El hecho de que en la mitad de los casos no constara en la notificación ninguna sintomatología acompañante y que en la mayoría de ellos la hipertensión se identificara en las primeras dos semanas de tratamiento, justificaría recomendar la monitorización de la tensión arterial sobre todo al inicio del tratamiento (6). Con esta actitud médicos, enfermeros y farmacéuticos comunitarios podrán identificar *precozmente* la hipertensión, lo que tiene carácter preventivo, pues al tratarse de una RAM reversible mediante disminución de dosis, interrupción de su administración o mediante la instauración o ajuste del tratamiento antihipertensivo, pueden evitarse potenciales complicaciones. Nótese que una proporción significativa de pacientes requirieron demanda asistencial (Cuadro1). Por otra parte, ante la presencia de ciertos síntomas como edemas, mareo, cefaleas,

arritmias o dolor torácico, entre otras medidas debe descartarse el diagnóstico de HTA, pues son los síntomas que más a menudo se asocian a la HTA/EHTA en los casos notificados.

La distribución de los 60 fármacos con efecto hipotensor referidos como tratamiento concomitante se muestra a título descriptivo ya que puede reflejar la prevalencia o patrón de uso de estos fármacos en esta población de pacientes.

El hecho de que al menos en un 5% de los casos constara una reexposición positiva (es decir, la RAM vuelve a aparecer cuando se reinstaura el tratamiento), sugiere que aunque se trate de una RAM muy bien descrita en la bibliografía para el grupo AINE, todavía puede pasar inadvertida o ser desconocida para algunos profesionales sanitarios o pacientes.

Otro aspecto que puede tener implicaciones preventivas es conocer los factores de riesgo que predisponen a sufrir HTA en pacientes que toman AINE: edad \geq 65 años, antecedentes de HTA u otra enfermedad cardio-

vascular, nefropatía, hepatopatía y artritis reumatoide (9). La actitud en este caso pasaría por evitar su uso cuando sea posible o bien manejarlos con especial precaución.

Tal como se muestra en el Cuadro 2, y al igual que ocurre para otros AINE, el análisis de las notificaciones registradas por el SEFV para RO y CE también identifica la edad avanzada y los antecedentes de hipertensión arterial como los factores de riesgo más habituales en los casos de HTA. Además, en el 29% del total de casos asociados a RO, la HTA/EHTA sobrevino en las primeras 72h de iniciar RO con dosis de 25mg/día, lo que sugiere que podrían haber iniciado el tratamiento al doble de la dosis de inicio (12,5mg/día) que es la recomendada en la ficha técnica (2).

Este hallazgo se ha revelado como el principal factor explicativo de la mayor proporción del conjunto de notificaciones de HTA/EHTA asociadas a RO respecto a CE, hasta el punto de que cuando se ajusta por este factor, prácticamente se pierde la significación estadística: OR=1,6 (1,0-2,5).

Cuadro 2. Principales factores de riesgo encontrados en los casos de HTA/EHTA asociados a RO y CE notificados al SEFV

Edad avanzada:

El 64% de los pacientes tenían ≥ 65 años (80% edad ≥ 60 años).

Antecedentes de hipertensión arterial:

Al menos en el 39% constaban los antecedentes de hipertensión.

Dosis de inicio superiores a las recomendadas en ficha técnica:

En el 29% del total de casos asociados a RO, la HTA/EHTA sobrevino en las primeras 72h de iniciar RO con dosis de 25mg/día (doble de la dosis recomendada en ficha técnica)

Existe plausibilidad biológica al tratarse de una RAM con una clara relación dosis respuesta objetivada en ensayos clínicos. Así, la proporción de HTA asociada a

rofecoxib se incrementa cuando se utilizan dosis superiores: 2,8% (12,5 mg/día); 4,0% (25 mg/día) y 8,2% (50 mg/día) (9).

Por otra parte, en un estudio recientemente publicado, de carácter abierto y 24 semanas de seguimiento, realizado en 2896 pacientes con osteoartritis en régimen ambulatorio, se observó una frecuencia de 2,7% de HTA (exacerbación), a pesar de que una proporción importante de ellos tenía factores de riesgo de sufrir este tipo de RAM: 22% (≥ 75 años) y 31,5% eran hipertensos. Es posible que ello fuera debido a que tomaron como dosis de inicio 12,5 mg/día durante el primer mes de tratamiento (10).

Mensajes clave

1. La HTA/EHTA asociada a AINE es un efecto adverso de especial interés *epidemiológico*, por la elevada prevalencia de HTA y consumo de AINE en la población general, y *clínico* (EHTA, potenciales complicaciones).
2. Al tratarse de un efecto de clase dosis-dependiente (similar para los inhibidores selectivos y no selectivos de la COX-2), las recomendaciones que se exponen son comunes a todos ellos.
3. Una mayor adherencia a las recomendaciones posológicas (dosis inicio y dosis mantenimiento) y a las interacciones farmacológicas (no asociar con diuréticos, beta-bloqueantes adrenérgicos o inhibidores de la ECA-enzima convertidora de angiotensina) de la ficha técnica podrían disminuir la incidencia de HTA/EHTA
4. Es recomendable monitorizar la tensión arterial durante las primeras semanas de tratamiento en el paciente asintomático y ante la aparición de síntomas o signos sugestivos de HTA/EHTA si aparecen edemas, mareos, cefalea, arritmias, o dolor torácico con objeto de identificar lo antes posible la HTA y evitar sus potenciales complicaciones.
5. Los pacientes ancianos son más proclives a sufrir esta RAM durante el tratamiento con AINE.
6. En los pacientes hipertensos que se descompensan, debe descartarse que se trate de una HTA inducida por medicamentos.

Referencias:

- 1.- Lanas A, Piqué JM, Ponce J. Estrategia clínica para el paciente que precisa antiinflamatorios no esteroideos: posición de los inhibidores de la COX-2. Gastroenterol Hepatol 2001; 24:22-36.
- 2.- Ficha Técnica de VIOXX.
- 3.- Ficha Técnica de CELEBREX.
- 4.- Nota Informativa de la Agencia Española del Medicamento (23 agosto y 3 septiembre 2001). Riesgos cardiovasculares de celecoxib y rofecoxib.
- 5.- Johnson AG. NSAIDs and increased blood pressure. What is the clinical significance?. Drug Saf 1997; 17:277-89.
- 6.- Gambaro G, Perazella MA. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. J Intern Med 2003;253:643-652.
- 7.- Zhao SZ et al. A comparison of renal-related adverse drug reactions between rofecoxib and celecoxib, based on the World Health Organization/Uppsala Monitoring Centre Safety Database. Clinical Therapeutics 2001; 23 n° 9: 1478-1491.
- 8.- Whelton A, Fort JG, Puma JA et al, SUCCESS VI Study Group. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. Am J Ther 2001; 8: 85-95.
- 9.- Frishman WH. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy on blood pressure and peripheral edema. Am J Cardiol 2002; 89: 18D-25D.
- 10.-Bannwarth B et al. Adverse events associated with rofecoxib therapy. Results of a large study in community-derived osteoarthritic patients. Drug Saf 2003; 26:49-54.

¹ Especialidades farmacéuticas autorizadas que contienen rofecoxib (Vioxx[®], Recox[®], Ceox[®], Movtor[®]).

² Especialidades farmacéuticas autorizadas que contienen celecoxib (Celebrex[®], Artilog[®]).