

Prevención y tratamiento de la gastroenteropatía por antiinflamatorios no esteroideos

Dr. Angel Lanas*

* Jefe de Sección de Gastroenterología

Profesor Asociado de Medicina. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Zaragoza, Zaragoza. España.

Correspondencia: Dr. Ángel Lanas. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. 50009 Zaragoza. España.

Tel.: 34 976 762538. Correo electrónico: alanas@unizar.es

Invitación para publicación: 7 de septiembre de 2004.

RESUMEN. La utilización de AINE se asocia al desarrollo de complicaciones del tracto gastrointestinal alto y bajo en 1-2% de los pacientes tratados durante 6-12 meses. El desarrollo de úlcera gastroduodenal se da hasta en 30-50% de los casos, aunque muchas de ellas son asintomáticas y de pequeño tamaño. Los AINE inducen además síntomas dispépticos que pueden o no asociarse a lesiones gastrointestinales. Los pacientes con edad > 60 años, historia previa ulcerosa o aquellos que utilizan dosis altas de AINE o asociados a corticoides, anticoagulantes o aspirina a dosis bajas, presentan un riesgo mayor de desarrollar complicaciones y por ello deben recibir medidas preventivas con terapia gastro-protectora con inhibidores de la bomba de protones o misoprostol. La utilización de inhibidores selectivos de la COX-2 (coxibs) son otra alternativa en estos pacientes por su mejor perfil de seguridad gastrointestinal. El mayor riesgo cardiovascular observado en tratamientos prolongados con rofecoxib debe evaluarse con otros coxibs e incluso AINE no selectivos. Existen situaciones de riesgo muy alto (historia previa de hemorragia por úlcera, uso concomitante de aspirina o dicumarínicos) donde se ha preconizado la combinación de un coxib junto a un IBP. En el paciente de riesgo estas estrategias son coste-efectivas.

Palabras clave: AINE, inhibidores de la bomba de protones, coxibs, úlcera, hemorragia.

TIPOS DE LESIONES PRODUCIDAS POR ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)

Los AINE inducen lesiones en todo el tramo digestivo, desde el esófago al recto. A nivel gastroduodenal se de-

SUMMARY. Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use is associated with both upper and lower gastrointestinal tract complications in 1 to 2% of patients using these drugs for 6 to 12 months. Gastroduodenal ulcers are also present in 30 to 50% of patients using NSAID. Dyspepsia is another frequent side effect that may or may not be associated with mucosal lesions. Main risk factors for NSAID-associated gastrointestinal complications include age > 60 years, ulcer history, high dose of NSAID, and concomitant use of anticoagulants, aspirin, or corticosteroids. Patients with risk factors that need NSAIDs should receive gastroprotection with proton pump inhibitors or misoprostol. Another gastrointestinal safer option is use of COX-2 selective NSAIDs (coxibs). Increased cardiovascular risk observed with long-term use of rofecoxib should be compared with other COX-2 selective and non-selective NSAID. In patients at very high risk, co-prescription of coxib with proton pump inhibitors has been recommended. In patients at risk, all these strategies are cost-effective.

Key words: NSAIDs, proton pump inhibitors, coxibs, ulcer, gastrointestinal bleeding.

sarrollan las lesiones más frecuentes en forma de petequias, equimosis, erosiones, úlceras y eventualmente complicaciones como hemorragia, perforación o estenosis.¹ Las petequias, equimosis y erosiones se dan ya dentro de las primeras horas en una gran proporción de personas que toman AINE. Estas lesiones pasan inadvertidas porque son, en su mayor parte, asintomáticas y

tienden a desaparecer con el uso continuado del AINE en un proceso de adaptación de la mucosa gástrica. La aparición de lesiones más serias como úlceras o complicaciones supone el fracaso de los mecanismos de adaptación. En cualquier caso la aparición de una o más úlceras en los procedimientos endoscópicos rutinarios es un fenómeno frecuente en pacientes que toman AINE porque más de 30% de los pacientes que toman AINE durante seis meses presentan estas lesiones. Su significado clínico, sin embargo, es incierto,¹ pues muchas de ellas son asintomáticas y desaparecen al cesar el tratamiento con AINE. Se ignora si estas lesiones están detrás de los frecuentes casos de hemorragia que aparecen sin síntomas previos de alarma o dispepsia que sugiera la existencia de daño gastroduodenal. Más relevancia clínica tiene la presentación de una úlcera acompañada de síntomas o de aquellas lesiones de indudable profundidad por su riesgo adicional, pero diferente, de complicación.

Al margen de las lesiones gastroduodenales, la utilización de AINE se ha asociado a ulceración de la mucosa del esófago, intestino delgado y colon así como a anemia crónica, enteropatía, pérdida de proteínas y complicaciones del intestino como hemorragia, perforación y estenosis² (*Cuadro 1*).

MECANISMOS DE LESIÓN DE AINE (*CUADRO 2*)

Inhibición de síntesis de prostaglandinas

Aunque los mecanismos por los cuales estos fármacos son eficaces como analgésicos, antiinflamatorios y

antitérmicos son diversos,¹ la inhibición de la síntesis de prostaglandinas parece ser uno de los mecanismos clave, responsable tanto de los efectos terapéuticos como de los efectos adversos. Existen al menos dos isoenzimas de ciclooxigenasa (COX); una de las isoformas denominadas COX-1 es constitutiva y responsable de la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos no sólo en el tubo digestivo, sino también en las plaquetas, riñones entre otros sistemas (*Figura 1*). La misión de estas prostaglandinas en el tubo digestivo es la de mantener la homeostasis de la mucosa gastrointestinal. La otra isoenzima, la COX-2, es inducible y controla la síntesis de prostaglandinas en situaciones de inflamación y su activación depende de la presencia de estímulos diversos como citocinas, lipopolisacáridos, etc. Hoy se conoce, no obstante, que en algunos sistemas como el riñón, endotelio y el sistema nervioso central esta isoenzima se expresa en forma constitutiva y es posiblemente la responsable de los efectos secundarios fuera del tracto gastrointestinal (renal y cardiovascular sobre todo) que se ven también con estos fármacos.

Los AINE clásicos no son selectivos e inhiben ambas isoformas y por este motivo su efecto beneficioso ha ido siempre asociado, en mayor o menor grado, a la inducción de lesiones del tracto digestivo. El desarrollo de fármacos que inhiben de manera selectiva la COX-2 ha abierto una vía terapéutica que permite tratar los efectos antiinflamatorios dependientes de la COX-2, al tiempo que se intenta evitar los efectos indeseables gastrointestinales dependientes de la COX-2. Desde el punto de vista experimental, estos conceptos y evidencias en el hombre han sido puestos en tela de juicio porque algu-

CUADRO 1

LESIONES GASTROINTESTINALES DESCRITAS DURANTE EL TRATAMIENTO CON AINE

ESÓFAGO:

Úlcera esofágica, esofagitis, estenosis de esófago, hemorragia.

ESTÓMAGO/DUODENO:

Equimosis/lesiones petequiales, erosiones úlcera péptica, hemorragia, perforación.

INTESTINO DELGADO:

Aumento de la permeabilidad intestinal, inflamación, úlceras, erosiones, anemia crónica, hemorragia, perforación, estenosis, anillos diafragmáticos, enteropatía pierde proteínas, reactivación enfermedad inflamatoria intestinal.

COLON-RECTO:

Hemorragia, perforación, úlcera, úlcera rectal, estenosis, diverticulitis, colitis.

CUADRO 2
MECANISMOS DE LESIÓN GASTROINTESTINALES POR AINE

1. Inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
2. Efecto tóxico.
3. Inhibición de la síntesis de moco y bicarbonato.
4. Alteración del flujo sanguíneo mucoso. Acción del óxido nítrico.
5. Acción de los neutrófilos.
6. Inflamación por *Helicobacter pylori*.
7. Retraso en la cicatrización de úlceras: Alteración de mecanismos angiogénicos y mecanismos de restitución.
8. Mecanismos implicados en el desarrollo de complicaciones: Inhibición de la síntesis de tromboxano plaquetario.
9. Otros mecanismos implicados: Función protectora de los grupos sulfidrilo y reducción en la síntesis de ATP causada por los AINE.

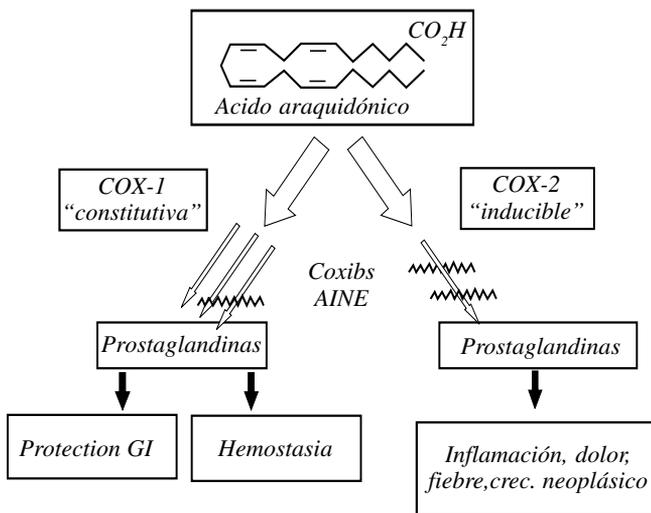


Figura 1. Esquema de la actividad y efectos de las dos isoenzimas de ciclooxigenasa (COX) conocidas y de los fármacos que las bloquean.

nos grupos sugieren la necesidad de inhibición de COX-1 para obtener completo efecto antiinflamatorio articular en la rata por un lado³ y de la inhibición de las dos isoenzimas para el desarrollo de ulceración gástrica en este animal. La inhibición selectiva de la COX-1 tampoco se asociaría a daño gastroduodenal o intestinal.⁴

Otros mecanismos de lesión

Efecto tóxico. El ácido acetilsalicílico (AAS) y otras sustancias ácidas se caracterizan por ser ácidos débiles, altamente liposolubles en medios con pH bajo y por tanto capaces de atravesar las membranas celulares. Una vez en el citoplasma el pH neutro de este medio los transforma en formas ionizadas hidrosolubles que quedan acumuladas causando un fenómeno de "atrapamiento iónico" del fármaco en el interior de la célula. Todo ello

produce en pocos minutos alteraciones de la permeabilidad de membrana y retrodifusión de hidrogeniones. Morfológicamente la alteración se traduce en cariólisis, disrupción de las uniones intercelulares, necrosis, erosiones y hemorragia.¹ La importancia del medio ácido intraluminal parece determinante en la lesión de la mucosa gástrica, y en parte explica porqué la administración de AINE en forma de pro-fármaco o con cubierta entérica induce menos lesiones agudas (no complicaciones), así como porqué la inhibición del ácido gástrico con antsecretorios disminuye de forma notable la aparición de lesiones agudas.⁵ Los AINE pueden también potenciar este daño mediante el estímulo de la secreción ácida mediada por peptinógenos, mecanismos dependientes del calcio e independientes de las prostaglandinas.¹

Inhibición de moco y bicarbonato. Las prostaglandinas inducen secreción de moco y bicarbonato en contacto íntimo con la superficie celular del epitelio mucoso, lo cual supone la primera barrera defensiva de la mucosa gástrica que impide la penetración de hidrogeniones y compuestos proteolíticos en su seno. Los AINE inhiben la síntesis y secreción de ambas sustancias por acción directa y no sólo por mecanismos ligados al bloqueo en la síntesis de prostaglandinas.¹

Alteración del flujo sanguíneo mucoso. Este mecanismo es importante porque el flujo mucoso permite mantener la barrera de moco y defenderse frente a agentes nocivos como el ácido y las sales biliares. En su regulación participan neuropéptidos y prostaglandinas. El óxido nítrico es un agente clave en este proceso porque actúa promoviendo vasodilatación mucosa gástrica de forma directa (a través del GMP-cíclico) o indirecta (como mediador de las prostaglandinas) y ejerciendo de neurotransmisor en procesos de liberación de péptidos vasoactivos. Su síntesis se inicia al existir daño tisular y paso subsiguiente de hidrogeniones al interior de la mucosa. Este hecho provoca la liberación por parte de neu-

ronas sensibles a capsaicina del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), el cual, a su vez, desencadena la liberación del óxido nítrico.⁶ Estudios experimentales han establecido bien una reducción de las lesiones por AINE mediante la administración de donadores de óxido nítrico y un agravamiento de las mismas mediante agentes que bloquean la síntesis de óxido nítrico. Por otra parte, estudios epidemiológicos han señalado la existencia de reducción del riesgo de hemorragia digestiva alta asociada al consumo de AINE y aspirina a dosis bajas en pacientes con patología cardiovascular que toman donadores de óxido nítrico, como los nitritos.⁷

Acción de los neutrófilos. La aspirina induce la formación en la microcirculación de un pequeño trombo blanco constituido por neutrófilos que reduce el flujo sanguíneo mucoso, forma radicales libres tóxicos de oxígeno y libera proteasas responsables de daño tisular. En modelos animales perfundidos con AINE se observa aumento en la expresión de moléculas de adhesión en la superficie leucocitaria. Este daño desaparece cuando se induce neutropenia por diversos métodos.⁸ En el hombre la importancia de este mecanismo no está definida. Como problema añadido surge la frecuente presencia concomitante de infección por *Helicobacter pylori* (Hp) que induce en el huésped una compleja respuesta inflamatoria que dificulta la interpretación ulterior de los hallazgos histopatológicos. Un estudio reciente ha señalado por primera vez que la presencia de neutrófilos gástricos incrementa la incidencia de ulceración en pacientes que toman AINE y que la activación leucocitaria podría estar modulada por la expresión de determinados genes como el gp91^{phox} o el gen de la fucosil-transferasa VIII. Es posible, además, que existan mediadores de la activación y adherencia de los neutrófilos, función que contaría con la participación de los leucotrienos y el óxido nítrico.⁹ A nivel biológico Hp es capaz también de inducir mecanismos que podrían actuar de manera contrapuesta en las lesiones inducidas por AINE. De una parte puede inducir la secreción de prostaglandinas a través de COX-2, la síntesis de óxido nítrico a través de la iNOS y el factor de transcripción NFkB. Por contra, origina cambios en la microcirculación, fenómenos de adhesión plaquetaria y reclutamiento leucocitario a través de la IL-8, lo que potencia los efectos nocivos atribuibles al uso del antiinflamatorios no esteroideos.¹⁰

Efecto de los AINE en el proceso de cicatrización ulcerosa y la aparición de complicaciones

La cicatrización de una úlcera encierra dos procesos: la restitución y la regeneración. La restitución se inicia

precozmente y consiste en la formación de una capa protectora de detritus y la migración de células gástricas desde las capas profundas de la mucosa hacia la superficie epitelial. La regeneración se da en fases de daño más avanzado, con participación de elementos auto y paracrinos (gastrina, colecistocinina, enteroglucagón, factor de crecimiento epidérmico y de fibroblastos, etc.) y se acompaña de fenómenos de proliferación celular, neovascularización y angiogénesis. El efecto de los AINE en este proceso no está bien definido, pero se ha demostrado que la aspirina inhibe la regeneración y la migración del epitelio gástrico normal y bloquea la liberación de factores de crecimiento derivados de las plaquetas. Otros antiinflamatorios producen una disminución del índice mitótico en los bordes de la úlcera y frenan la proliferación de fibroblastos y la angiogénesis.¹ Los mecanismos implicados en el desarrollo de complicaciones son poco conocidos. Se considera que la inhibición en la síntesis de tromboxano plaquetario es uno de los mecanismos fundamentales en la hemorragia digestiva por AINE; en especial por aspirina que prolonga de forma anómala el tiempo de hemorragia, ya de por sí aumentado durante el episodio de hemorragia, con una respuesta hemostática anómala residual al cese del mismo.¹

MAGNITUD DEL PROBLEMA

Desde una perspectiva clínica los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se utilizan con frecuencia para aliviar los síntomas derivados de la artritis y de la inflamación de los tejidos de partes blandas. En el año 2000 se prescribieron en Estados Unidos más de 111 millones recetas de AINE con un coste aproximado de 4.8 billones de dólares. Los AINE figuran también entre los medicamentos de mayor consumo en el sistema sanitario español, lo que hace que constituyan la primera causa de ingreso hospitalario por eventos adversos producidos por fármacos, especialmente en pacientes sometidos a tratamiento de dolor crónico, como es el caso de los pacientes reumáticos. Hasta 50-60% de los pacientes tratados con AINE pueden desarrollar algún tipo de efecto secundario gastrointestinal. Las complicaciones graves se producen en 1.5% de los pacientes y, dentro de este grupo con complicaciones graves, 5% de ellos fallecerán por esta causa.^{11,12} En Estados Unidos se ha estimado que se producen 100,000 hospitalizaciones cada año debido a las complicaciones gastrointestinales graves asociadas al uso de AINE. La cifra de muertes por esta causa registrada en España en el año 2001 fue superior al millar¹³ estimándose

se que fallecen 11 pacientes por cada 100,000 que utilizan AINE durante al menos un mes.

Los AINE se han relacionado con un aumento del riesgo de complicaciones a nivel de todo el tracto gastrointestinal. Se estima que entre 15 a 40% de pacientes que toman AINE experimentan dispepsia. Sin embargo, este frecuente efecto adverso no es un buen indicador de desarrollo potencial de complicaciones como hemorragia o perforación. De hecho, 50-60% de los pacientes que desarrollan una úlcera o una complicación grave no presentan ningún síntoma ni signo previo.¹⁴ La frecuencia de aparición de estas complicaciones en los individuos de riesgo estándar es relativamente baja (1.5% anual).^{11,12}

Más recientemente se ha señalado que los AINE se asocian a un incremento de la frecuencia de efectos adversos localizados en el tracto gastrointestinal inferior. Si bien estudios epidemiológicos previos^{15,16} habían señalado hace ya tiempo que el uso de AINE se asociaba a un riesgo de sufrir complicaciones del tracto digestivo distal similar al observado para el tracto superior (aunque con frecuencias inferiores), no ha sido hasta muy recientemente cuando un ensayo clínico ha cuantificado esa frecuencia en 0.8% anual para naproxeno.¹⁷ De esta forma la frecuencia de complicaciones gastrointestinales anuales por AINE podría situarse próxima a 2.5%. Además, los estudios de cápsula endoscópica señalan que la frecuencia de lesiones tipo erosión o úlcera en el intestino delgado es muy alta. Estas lesiones podrían justificar que hasta 4.5% de pacientes que utilizan AINE como diclofenaco de forma crónica presenten anemia.¹⁸

Además de los numerosos efectos secundarios gastrointestinales, se ha relacionado a los AINE con otros efectos adversos, entre ellos la inducción de nefrotoxicidad o patología cardiovascular. Los efectos adversos renales incluyen retención de líquidos e hipertensión arterial. Por otra parte, los AINE pueden precipitar en algunos pacientes insuficiencia cardiaca congestiva e insuficiencia renal.¹⁹ La introducción de AINE que inhiben de forma selectiva la COX-2 ha permitido observar que inducen menos efectos secundarios del tracto digestivo inferior, pero no reducen la frecuencia de efectos adversos a otros niveles como el renal o el cardiovascular. Existe en estos momentos gran debate acerca del impacto de estos fármacos en la magnitud de los efectos de índole cardiovascular. Este aspecto se ha demostrado claramente con rofecoxib porque en uno de los primeros estudios de "outcomes" se observó una frecuencia mayor de infartos no mortales con dosis altas de rofecoxib frente a naproxeno.²⁰ Se desconocía si este efecto era debido al azar, al efecto de rofecoxib "per se" o al efecto

antiagregante de naproxeno. Sin embargo, muy recientemente se ha comunicado (FDA web site) que en el estudio APPROVE, cuyo objetivo era evaluar el efecto a largo plazo de rofecoxib 25 mg/día en la prevención de la recurrencia de pólipos aislados del colon, se ha observado un incremento de efectos cardiovasculares graves (infartos de miocardio y eventos cerebrovasculares trombóticos) a partir del mes 18 de tratamiento frente a placebo. Aunque la frecuencia de eventos fue baja, sí fue estadísticamente significativa diferente de placebo duplicando el riesgo de eventos al final de los casi tres años de duración del estudio. Este hecho ha motivado la retirada de este fármaco del mercado y se mantiene la expectativa e incertidumbre sobre si este efecto es farmacodependiente y no extensible a otros inhibidores de la COX-2, o por el contrario es un efecto extensible a esta clase de fármacos. Dada la existencia de estudios similares a largo plazo con celecoxib, algunas de estas dudas pueden quedar resueltas en breve plazo.

FACTORES DE RIESGO

De un total de 26 factores de riesgo analizados en estudios diversos, los más importantes incluyen la existencia de una historia previa ulcerosa o de complicación ulcerosa (hemorragia o perforación), la edad > 60 años, la utilización concomitante de dos AINE, la administración simultánea de corticosteroides o de anticoagulantes y la coexistencia de enfermedad grave.^{11,12} La historia previa de hemorragia digestiva alta por úlcera se considera el factor más importante. Diversos estudios realizados en Hong Kong en este subgrupo de pacientes han demostrado que no menos de 18% de pacientes presentarán una recidiva hemorrágica antes de seis meses si toman AINE. La presencia de lesiones ulcerosas y hemorragia puede llegar a 42% aun tomando de forma concomitante omeprazol.²¹

El tratamiento con dosis altas de AINE son también consideradas un factor de riesgo y por tanto, las dosis más altas para cada antiinflamatorio deben de reconsiderarse en el paciente que presenta otros factores de riesgo. En lo que respecta al tipo de AINE, los estudios señalan que algunos fármacos como piroxicam, azapropazona, ketoprofeno, ketorolaco, etc., se asocian a mayor riesgo que otros, como por ejemplo ibuprofeno. Este efecto parece reflejar, al menos en parte, las dosis habitualmente utilizadas en la práctica, pues cuando se evalúan dosis antiinflamatorias equipotentes de todos los AINE las diferencias se reducen considerablemente.¹¹ El riesgo de complicaciones asociadas al uso de inhibidores selecti-

vos de la COX-2 no ha sido propiamente evaluado en estudios epidemiológicos, si bien los datos más recientes señalan que su uso a dosis estándar en la práctica clínica es muy bajo o no se asocia a riesgo de hemorragia.²² Los ensayos clínicos disponibles señalan que su uso se asocia con una menor frecuencia de complicaciones que los AINE clásicos. Los inhibidores selectivos de la COX-2 podrían tener también un mejor perfil en el tramo digestivo inferior.¹⁷

La presencia de infección por *Hp* como factor de riesgo para los pacientes que toman AINE es un tema controvertido que todavía no está definitivamente aclarado. Un estudio reciente epidemiológico basado en datos recogidos en el Physician Health Study con 14 años de seguimiento señala que el riesgo de úlcera asociado al uso de AINE es mayor en sujetos no infectados que en infectados por *Hp* (Odds Ratios: 3.53 [95% IC 1.91-6.53] vs. 1.48 [0.76-2.89]), lo cual sugiere que existe una interacción negativa entre uso de AINE e infección por esta bacteria.²³ Un metaanálisis basado en datos epidemiológicos señala que *Hp* potencia discretamente el riesgo de ulceración y complicación en el paciente que toma AINE.²⁴ Más recientemente, dos recientes metaanálisis basados en datos publicados de ensayos clínicos señalan que la infección por *Hp* incrementa el riesgo de ulceración y complicaciones gastrointestinales altas en el

paciente que inicia tratamiento con AINE, pero su erradicación no parece ser suficiente medida para prevenir complicaciones en pacientes con factores de riesgo que están tomando AINE.^{25,26}

ESTRATEGIAS ACTUALES EN LA PREVENCIÓN DE LAS LESIONES GASTROINTESTINALES POR AINE (CUADRO 3)

El objetivo fundamental de las estrategias encaminadas a reducir los efectos secundarios gastrointestinales en pacientes que precisan AINE es prevenir las complicaciones gastrointestinales. De manera secundaria estas estrategias tratan además de aumentar la tolerancia de los AINE.

En el momento actual existen dos estrategias claramente diferenciadas. Una consiste en añadir un “gastroprotector” al AINE estándar. La otra consiste en prescribir los nuevos inhibidores selectivos de la COX-2.^{11,12}

La estrategia “AINE clásico más gastroprotección”

La mayor parte de los estudios se han centrado en evaluar la existencia de úlceras endoscópicas tanto en prevención primaria como secundaria. Misoprostol y

CUADRO 3

ESTRATEGIA PARA REDUCIR LAS COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES ASOCIADAS A AINE

1. Medidas generales

- a) Revisar indicación.
- b) Revisar la existencia de factores de riesgo antes de decidir tipo de AINE a prescribir y de asociar o no gastroprotección.
- c) Utilizar dosis mínima eficaz.
- d) Emplear fármacos en prevención que hayan demostrado eficacia frente a úlcera gástrica y duodenal.
- e) Evitar asociación con anticoagulantes y dosis de corticoides > 10 mg de prednisona.
- f) Utilizar el AINE menos tóxico si es factible. Los nuevos coxib son una alternativa clara en seguridad gastrointestinal.
De entre los AINE clásicos: ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco, etc.

2. Medidas farmacológicas

- a) Añadir un gastroprotector si hay factores de riesgo y se prescribe AINE no selectivo.
 - Misoprostol 200 µg/6-8 horas.
 - IBP a dosis estándar (omeprazol; lansoprazol; esomeprazol; pantoprazol). Otros IBP no disponen de estudios.
- b) Prescribir inhibidor selectivo de la COX-2 en lugar de AINE no selectivo si hay factores de riesgo (celecoxib, valdecoxib, etoricoxib, lumiracoxib).
- c) Considerar la prescripción de coxib + gastroprotector en las siguientes circunstancias (considerar evitar tratamientos prolongados).
 - Historia previa de hemorragia digestiva alta.
 - Uso concomitante de aspirina.
 - Mala condición general de salud.

los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) (omeprazol, lansoprazol y esomeprazol) acumulan el mayor número de evidencias. Los datos más recientes señalan que la incidencia de úlcera gastroduodenal en pacientes que toman inhibidores de la COX-2 y esomeprazol 20 mg/día es próxima a 0%.²⁷

En prevención de complicaciones misoprostol (200 µg/6-8 horas) es superior a placebo en la prevención de complicaciones del tracto digestivo superior (50% de reducción en seis meses).^{11,12} El otro estudio disponible en prevención de complicaciones con "gastroprotectores" evaluó el efecto de erradicación de *Hp* frente a omeprazol 20 mg/día en la prevención de recidiva hemorrágica por úlcera péptica en pacientes que han tenido un episodio de hemorragia digestiva previa y que tomaban naproxeno 500 mg/12 horas. Tras seis meses de tratamiento la frecuencia de complicaciones fue de 4% para el grupo de omeprazol y de 17.3% para el grupo que había recibido sólo erradicación de *Hp*.²⁸ Los IBPs son fármacos con pocos efectos secundarios y por ello se han impuesto al misoprostol, porque este fármaco precisa posología de 3-4 comp/día frente a 1 comp/día con IBP y hasta 20% de los pacientes desarrollaron a su vez dolor abdominal y diarreas. Menos de 5% de la coprescripción en Europa se hace con este fármaco.

La estrategia con inhibidores de la COX-2

Los inhibidores selectivos de la COX-2 o coxibs (celecoxib, rofecoxib, parecoxib, etoricoxib, valdecoxib, lumiracoxib) se han comercializado como fármacos tan eficaces como los AINE tradicionales y no selectivos, pero con un perfil gastrointestinal más seguro. Diversos estudios endoscópicos han demostrado que estos fármacos se asocian a una incidencia de úlceras gastroduodenales bien similar a placebo bien inferior a los AINE clásicos.^{1,2} Dos estudios de "outcomes" han demostrado por una parte que rofecoxib (estudio VIGOR) a dosis de 50 mg/día se asocia una incidencia menor (50% de reducción) de complicaciones gastrointestinales y úlceras sintomáticas que naproxeno (500 mg/12 horas) tras 12 meses de tratamiento en pacientes con artritis reumatoide;²⁰ y que celecoxib (400 mg/12 horas) (estudio CLASS) no fue superior a AINE clásicos (ibuprofeno, diclofenaco) a dosis estándar en pacientes con artrosis o artritis reumatoide.²⁹ Análisis post-hoc del estudio CLASS han demostrado que celecoxib es superior a AINE clásicos cuando se suman complicaciones y úlceras sintomáticas y en el subgrupo de pacientes que no

tomaban aspirina a dosis de protección cardiovascular (el uso de aspirina estaba prohibida en el estudio VIGOR). Análisis de los datos de los estudios de artrosis han demostrado que la frecuencia de complicaciones gastrointestinales con estos fármacos a dosis habituales en la práctica clínica es inferior a la observada con AINE clásicos.^{30,31} Un estudio reciente³² ha puesto de manifiesto que en el paciente de riesgo con hemorragia previa por úlcera péptica, la incidencia de complicaciones con celecoxib 200 mg/12 horas era similar a la observada con la combinación diclofenaco 75 mg/12 horas más omeprazol 20 mg/día (alrededor de 5%) tras seis meses de tratamiento. Los datos más recientes del tercer megastudio de *outcomes* (TARGET) que ha incluido más de 18,000 pacientes seguidos durante un año, han demostrado la neta superioridad de lumiracoxib sobre los AINE clásicos en el tracto gastrointestinal con una reducción de complicaciones gastrointestinales altas de casi 70% en los pacientes que no toman aspirina. Este efecto beneficioso, sin embargo, desaparecía en los pacientes que tomaban aspirina (Figura 2). En ese mismo estudio se comunicó que la frecuencia de eventos cardiovasculares a un año no fue diferente para ambas ramas de tratamiento.^{33,34}

TRATAMIENTO DE LAS LESIONES Y LA DISPEPSIA

Los datos disponibles señalan que la aparición de una úlcera péptica en un paciente que toma AINE o coxib obliga a reconsiderar la necesidad de la toma del fármaco, porque la úlcera cicatrizará con rapidez si se retira éste. La úlcera péptica cicatrizará también en la mayor

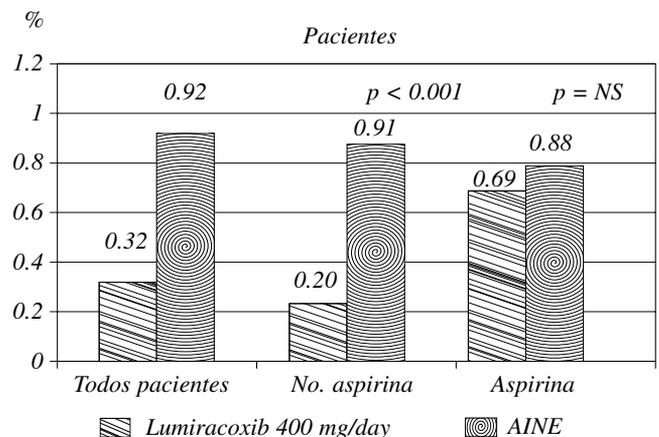


Figura 2. Frecuencia de complicaciones con lumiracoxib vs. AINE en pacientes que toman no aspirina a dosis bajas y en pacientes que toman aspirina a dosis bajas en el estudio TARGET (referencia 33).

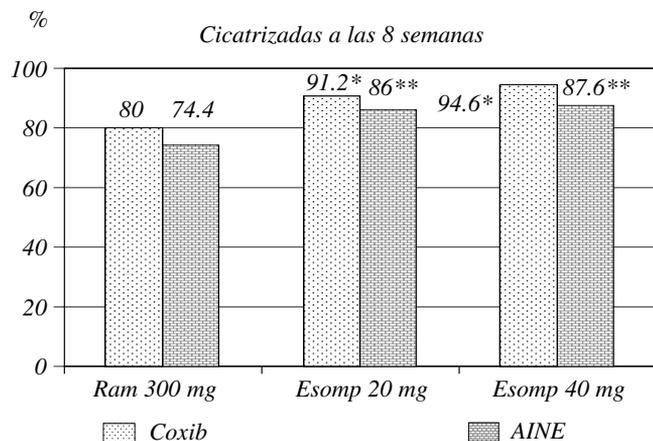


Figura 3. Efecto de esomeprazol 20 o 40 mg/día en la cicatrización de úlceras activas en pacientes que toman AINE no selectivos o inhibidores selectivos de la COX-2. * $p = 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. Ram. Goldstein, et al. DDW 2004.

parte de los casos aun manteniendo el AINE o coxib si se asocia el tratamiento con IBP o misoprostol^{11,12,35} (Figura 3).

El desarrollo de dispepsia es frecuente entre los pacientes que toman AINE. La frecuencia parece ser menor, pero todavía sustancial en pacientes que toman coxibs. Omeprazol y pantoprazol han demostrado reducir o aliviar la dispepsia inducida por AINE. Sin embargo, los datos más relevantes se han obtenido con esomeprazol en estudios diseñados para responder a preguntas concretas relativas a la dispepsia inducida por AINE. Esomeprazol 20 mg/día ha resultado ser más efectivo que placebo en aliviar/eliminar o prevenir la dispepsia asociada al tratamiento con AINE o inhibidores selectivos de la COX-2.³⁶ Igualmente, este fármaco ha demostrado mejorar todos los parámetros incluidos en la evaluación de la calidad de vida en el paciente reumático que toma AINE.³⁷

IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Aunque ambas estrategias (AINE+IBP o misoprostol vs. inhibidores selectivos de la COX-2) son coste-efectivas desde el punto de vista gastrointestinal en el paciente de riesgo,³⁸ existen enormes diferencias regionales en el uso de estas estrategias. La estrategia AINE+IBP está extensamente implantada en Europa donde los coxibs han penetrado de forma más limitada que en USA, país donde éstos representan más de 30% de las prescripciones de AINE. En algunos países europeos se ha constatado que 80% de los pacientes con más de un factor de riesgo no reciben ninguna medida de prevención para evitar

complicaciones.³⁹ En Francia datos recientes señalan que casi 90% de los pacientes que reciben gastroprotección tienen bien un factor de riesgo (41.2%) o han padecido dispepsia previa, pero 25% de pacientes con al menos un factor de riesgo no reciben ninguna medida de gastroprotección.⁴⁰ Cifra similar a la registrada en España donde además casi la mitad de los pacientes que reciben AINE reciben algún agente antiulceroso.⁴¹

En Estados Unidos sólo 6% de los pacientes que reciben AINE reciben agentes gastroprotectores (71% IBPs) y éstos se dan tres veces más frecuentemente en pacientes que reciben inhibidores de la COX-2 que AINE no selectivos, lo cual refleja probablemente la prescripción de estos agentes a pacientes de riesgo. El 30% de toda la prescripción de AINE corresponde a prescripción de coxibs.⁴²

En cualquier caso este escenario descrito puede cambiar radicalmente a raíz de la retirada de rofecoxib del mercado, fruto del aumento de riesgo de eventos cardiovasculares detectados en el tratamiento a largo plazo con este fármaco. Es muy posible que se observe una restricción progresiva de la prescripción de los inhibidores de la COX-2 presentes en el mercado en favor de la estrategia clásica IBP+AINE no selectivo, hasta que en su caso, los estudios futuros con inhibidores selectivos de la COX-2 presentes en el mercado demuestren que el efecto visto con rofecoxib no es fruto del efecto "clase", sino específico de ese fármaco y de esas dosis. Los estudios epidemiológicos hasta ahora disponibles sugieren que no existe incremento de riesgo cardiovascular con celecoxib en la práctica clínica.^{43,44}

CUESTIONES PENDIENTES

A pesar de los avances de los últimos años, todavía existen cuestiones sin resolver u otras que han emergido como consecuencia de la mayor experiencia con el uso de los inhibidores selectivos de la COX-2. Entre ellas destacan:

1. Definir cuál es la mejor estrategia en el paciente de alto riesgo que necesita AINE. Se estima a la luz de datos indirectos que la combinación coxib + IBP podría ser la estrategia adecuada en esta subpoblación.²
2. Definir cuál es la mejor estrategia en el paciente que toma aspirina a dosis bajas por patología cardiovascular y precisa AINE. Es posible que ésta sea otra situación clínica donde la prescripción de un gastroprotector tipo IBP sea adecuado tanto si se opta por un AINE o un coxib.²

3. Definir la seguridad gastrointestinal del tracto digestivo inferior de los coxibs respecto de los AINE clásicos.
4. Definir si el aumento del riesgo de eventos cardiovascular y renales de rofecoxib es fármaco dependiente o es extensible en el tratamiento prolongado con otros inhibidores de la COX-2 o incluso algunos de los AINE no selectivos.
5. Definir las situaciones clínicas en las que una u otra estrategia ofrece ventajas claras sobre la otra, desde una perspectiva global de seguridad.

REFERENCIAS

1. Lanas A, Hirschowitz BI. Toxicity of NSAIDs in the stomach and duodenum. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(4): 375-81.
2. Lanas A, Panes J, Pique JM. Clinical implications of COX-1 and/or COX-2 inhibition for the distal gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des* 2003; 9(27): 2253-66.
3. Wallace JL, McKnight W, Reuter B, Vergnolle N. NSAID-induced gastric damage in rats: requirement for inhibition of both COX-1 and COX-2. *Gastroenterology* 2000; 119: 706-14.
4. Takeuchi K, Tanaka A, Hayashi Y, Yokota A. COX inhibition and NSAID-induced gastric damage- roles in various pathogenic events. *Curr Pharm Des* 2004 (in press)
5. Lanas AI. Current approaches to reducing gastrointestinal toxicity of low-dose aspirin. *Am J Med* 2001; 110(1A): 70S-73S.
6. Perini R, Fiorucci S, Wallace JL. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal injury and repair: a window of opportunity for cyclooxygenase-inhibiting nitric oxide donors. *Can J Gastroenterol* 2004; 18(4): 229-36.
7. Lanas A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreño S, Guardia J, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2000; 343: 834-9.
8. Wallace JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years. *Gastroenterology* 1997; 112(3): 1000-16.
9. Yoshikawa T, Naito Y. The role of neutrophils and inflammation in gastric mucosal injury. *Free Radic Res* 2000; 33(6): 785-94.
10. Hamajima N. Persistent *Helicobacter pylori* infection and genetic polymorphisms of the host. *Nagoya J Med Sci* 2003; 66(3-4): 103-17.
11. Lanas A, Piqué JM, Ponce J. Estrategia clínica para el paciente que precisa antiinflamatorios no esteroides: posición de los inhibidores de la COX-2. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 22-36.
12. Lanas A, Martín-Mola E, Ponce J, Navarro F, Pique JM, Blanco FJ. Clinical strategy to prevent the gastrointestinal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26(8): 485-502.
13. Lanas A, Martín de Argila C, Pérez-Aisa C, Sapera E, Quintero E, Calvet X, et al. A nation-wide study of hospital mortality associated with gastrointestinal complications and NSAID use. (Abstract). *Gastroenterology* 2004; 126(4 Suppl. 2): 13.
14. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum HT, Fries JF. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1530-6.
15. Lanas A, Sekar MC, Hirschowitz BI. Objective evidence of aspirin use in both ulcer and nonulcer upper and lower gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 1992; 103: 862-9.
16. Lanas A, Serrano P, Bajador E, Esteva F, Benito R, Sainz R. Evidence of aspirin use in both upper and lower gastrointestinal perforation. *Gastroenterology* 1997; 112: 683-9.
17. Laine L, Connors LG, Reicin A, Hawkey CJ, Burgos-Vargas R, Schnitzer TJ, et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003; 124(2): 28892.
18. Goldstein J, Bjarnasson I, Spalding W, Cawkwell G, Moore A. Long-term NSAIDs but not COX-2 specific inhibitors are associated with anemia (Abstract). *Gastroenterology* 2004; 126(4 Suppl. 2): 16.
19. Pham K, Hirschberg R. Global safety of coxibs and NSAIDs. *Curr Pharm Des* 2004 (in press)
20. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-8.
21. Chan F, Hung LC, Suen BY, Wong VW, Hui AJ, Wu JC, et al. Incidence of gastroduodenal ulcers in patients with arthritis and previous ulcer bleeding after 6 months of celecoxib or diclofenac plus omeprazole: a randomized, double-blind study (Abstract). *Gastroenterology* 2004; 126(4 Suppl. 2): W1304.
22. Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, Kopp A, Anderson GM, Naglie G, Austin PC, Laupacis A. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br Med J* 2002; 325(7365): 624.
23. Lew EA, Cook N, Pérez-Pérez G, Blazer MJ, Gaziano JM. Long-term risks of peptic ulcers associated with *Helicobacter pylori* infection and NSAIDs (Abstract). *Gastroenterology* 2004; 126(4 Suppl. 2): 14.
24. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359: 14-22.
25. Wang CC, Yuan Y, Hunt RH. Effect of *H. pylori* eradication on development of gastric and duodenal ulcers (GDU) in NSAID users: a meta-analysis (Abstract). *Gastroenterology* 2004; 126(4 Suppl. 2): W1327.
26. Vergara M, Gisbert JP, Calvet X. Eradication of *H. pylori* prevents the appearance of peptic ulcer patients treated with NSAIDs. A meta-analysis (Abstract). *Gastroenterology* 2004; 126(4 Suppl. 2): W1314.
27. Scheiman JM, Vakil N, Hawkey CJ, Yeomans N, Talley NJ, Chan F, Langstrom G, Naesdal J. Esomeprazole prevents gastric and duodenal ulcers in at risk patients on continuous non-selective or COX-2 selective NSAID therapy (Abstract). *Gastroenterology* 2004; 126(4 Suppl. 2): 638.
28. Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344: 967-73.
29. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, 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: 1247-55.
30. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, Harper SE, Zhao P-L, Bolognese JA. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999; 282: 1929-33.
31. Goldstein JL, Silverstein FE, Agrawal NM, Hubbard RC, Kaiser J, Clement JM, et al. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1681-90.
32. Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, Hui AJ, To KF, Leung WK, Wong VW, Chung SC, Sung JJ. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002; 347(26): 2104-10.
33. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehrsam E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET). Reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 665-74.
34. Farkouh M, Kirshner H, Harrington RA, Ruland S, Verheugt FWA, Schnitzer TJ, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen

- in the Therapeutic Arthritis Reserach and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 675-84.
35. Goldstein JL, Johanson J, Hawkey CJ, Suchower L, Levine D. The comparative healing of gastric ulcers with esomeprazole vs. ranitidine in patients taking either continuous COX-2 selective NSAIDs or non-selective NSAIDs (Abstract). *Gastroenterology* 2004; 126(4 Suppl. 2): W1310.
 36. Hawkey CJ, Yeomans N, Scheiman JM, Talley NJ, Sung J, Jones R, Naesdal J, Langstrom G. Maintained symptom control with esomeprazole following initial treatment of upper GI symptoms of patients on NSAIDs including COX-2 selective NSAIDs (Abstract). *Gastroenterology* 2004; 126(4 Suppl. 2): W1305.
 37. Talley NJ, Hawkey CJ, Yeomans N, Scheiman JM, Sung J, Jones R, Langstrom G, Naesdal J. Maintenance of improvement in quality of life dimensions and symptom control following initial treatment of upper symptoms with esomeprazole versus placebo in patients on long-term NSAIDs therapy (Abstract). *Gastroenterology* 2004; 126(4 Suppl. 2): W1276.
 38. Lanás A. Economical analysis of strategies in the prevention of NSAID-induced complications in the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 (in press).
 39. Sturkenboom MC, Burke TA, Dieleman JP, Tangelder MJ, Lee F, Goldstein JL. Underutilization of preventive strategies in patients receiving NSAIDs. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42(Suppl. 3): iii23-iii31.
 40. Liard F, Philippe G, Rozenberg S, Zahir H, Bruley des Varannes S. Digestive risks of NSAIDs assessed by French GPS: results of a nation wide survey in 1777 GPS (Abstract). *Gastroenterology* 2004; 126(4 Suppl. 2): W1307.
 41. Arboleya LR, De la Figuera E, García MS, Aragón B. Impacto de la introducción de rofecoxib en el tratamiento de la artrosis. Resultados del estudio VICOXX. *Rev Esp Reumatol* 2002; 29: 430-9.
 42. Laine L, Margolis J, Brown K. Use of GI protective agents and COX-2 selective inhibitors in 14.394,624 U.S. patients taking NSAIDs. (Abstract). *Gastroenterology* 2004; 126(4 Suppl. 2): 325.
 43. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, Rochon PA, Kopp A, Naglie G, Austin PC, Laupacis A, Stukel TA. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004; 363(9423): 1751-6.
 44. Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, Hall K, Arbogast PG, Griffin MR. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002; 360(9339): 1071-3.