

Celecoxib; tolerabilidad y seguridad gastrointestinal

J. MONÉS XIOL

RESUMEN

La afectación gastrointestinal por AINE presenta tres apartados: dispepsia, lesiones mucosas y hemorragias. Los AINE tipo Coxib que inhiben solo la COX-2 poseen una tasa menor de complicaciones a nivel gastrointestinal. Los resultados de una revisión de los estudios publicados hasta la actualidad permiten concluir que celecoxib tiene un número significativo menor de complicaciones gastrointestinales graves (hemorragia y perforación) que los AINE convencionales, y así mismo posee una frecuencia menor de complicaciones no graves como dispepsia y alteraciones intestinales.

La cuestión actual además es ¿cuándo se debe considerar la gastroprotección? Las recomendaciones actuales son delimitar aquellos pacientes considerados de riesgo: edad > 65 años, antecedentes de úlcera o complicaciones gastrointestinales graves, tratamientos con esteroides o anticoagulantes, otras enfermedades graves asociadas y tratamientos prolongados. La erradicación de *Helicobacter Pylori* se considera un tratamiento de elección en la actualidad, independiente del uso de cualquier tipo de AINE e inhibidor de la bomba de protones. Finalmente la adopción de la mejor opción para un paciente determinado, resalta que la utilización de celecoxib sobre AINE + IBP en pacientes con riesgo presenta: menos lesiones en el tracto digestivo inferior; mejor cumplimiento del tratamiento; mejor tolerancia; en condiciones habituales no resulta más cara.

Las recomendaciones de la AEG y de la SEG sugieren: La utilización de celecoxib es igual de segura que la combinación de AINE + IBP. La frecuencia global de complicaciones del tracto digestivo alto y bajo es favorable para el celecoxib. El paciente en tratamiento con aspirina a dosis bajas debe recibir tratamiento asociado con IBP.

Palabras clave: Celecoxib. Tolerancia gastrointestinal.

ABSTRACT

Gastrointestinal affection by NSAID has three manifestations: dyspepsia, ulcers and haemorrhages. Coxib type NSAIDs that only inhibit COX-2 have a lower complication rate on a gastrointestinal level. The results of a review of the studies published to date lead to the conclusion that Celecoxib has a significantly less number of serious gastrointestinal complications (haemorrhage and perforation) than conventional NSAIDs, and in addition, it also has a lower frequency of non-serious complications such as dyspepsia and intestinal disorders.

The question now being posed is: when should gastroprotection be considered? Current guidelines suggest defining those patients considered of risk age > 65 years, background of ulcer or serious gastrointestinal complications, treatments with steroids or anticoagulants, other associated serious diseases and prolonged treatments. The eradication of *Helicobacter Pylori* is currently considered a treatment of choice, irrespective of the use of any type of NSAID and proton pump inhibitor. Finally adopting the best option for a certain patient results in the use of Celecoxib over NSAID + PPI in patients with risk presenting: less lesions in the lower digestive tract; better compliance with the treatment; better tolerance; and under normal conditions it is not more expensive.

The recommendations of the Spanish Agency of Gastroenterology and the Spanish Gastroenterology Society suggest: The use of Celecoxib is as safe as the combination of NSAID + PPI. The overall frequency of complications of the upper and lower digestive tract is favourable to Celecoxib. Patients under treatment with low doses of aspirin should receive associated treatment with PPI.

Key words: Celecoxib. Gastrointestinal tolerance.

Dirección para la correspondencia:

J. Monés Xiol
Unidad de Gastroenterología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona
E-mail: jmones@hsp.santpau.es

Jefe de la Unidad de Gastroenterología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Profesor titular de Medicina. Universidad Autónoma
Barcelona

INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son ampliamente utilizados en el tratamiento de las enfermedades reumáticas (artritis y artrosis) y también de forma esporádica, aunque por un numeroso grupo de sujetos, en algunas formas de cefaleas y en el dolor menstrual. En estas indicaciones estos fármacos son muy eficaces y condicionan 100 millones de prescripciones por año en EE.UU. Sin embargo, su uso, sobre todo a largo plazo, se ve claramente limitado por sus efectos secundarios, en particular por su toxicidad gastrointestinal y renal. Los efectos secundarios renales incluyen la retención de líquidos, hipertensión, que pueden precipitar, en un número limitado de pacientes, la aparición de fallo cardíaco o renal (Fig. 1).

La afectación gastrointestinal por AINE se puede diferenciar en 3 apartados:

1. Aparición de dispepsia, presentándose con síntomas molestos, a veces incluso muy molestos, aunque no graves para el paciente, tales como malestar epigástrico, dolor o hinchazón abdominal, pirosis, náusea e incluso vómitos. Estos efectos secundarios aparecen en alrededor del 25% de pacientes en tratamiento con AINE. Estos síntomas, desgraciadamente, no son un fiable indicador de posibles complicaciones más serias (de hecho sólo un 50% de los pacientes en los que aparecen hemorragia o perforación tienen antecedentes sintomáticos).
2. Lesiones mucosas gastrointestinales (úlceras o erosiones) a nivel esofagogastroduodenal o colon vistas respectivamente por gastroscopia o colonoscopia, o en intestino delgado por cápsula endoscópica, son, a menudo, asintomáticas y aparecen en alrededor del 30% de los pacientes en tratamiento con AINE.
3. Complicaciones más importantes, fundamentalmente hemorragia digestiva alta (HDA) y hemorragia digestiva baja (HDB) y ocasionalmente perforación, con una incidencia de casi el 2% y que pueden poner en riesgo la vida del paciente.

La eficacia de los AINE en procesos en que la inflamación está presente es consecuencia de su capacidad de inhibir las prostaglandinas (PG). La ciclooxigenasa (COX) es la enzima responsable de la síntesis de las PG, de la que existen 2 isómeros. La COX-1 es una enzima constitutiva y se expresa fundamentalmente, aunque no exclusivamente, en el tracto gastrointestinal y desempeña un papel importante para mantener su integridad, a través de la generación continua de PG, conocidas sustancias protectoras de la mucosa del tubo digestivo frente a factores agresivos como ácido y pepsina. La enzima COX-2 es inducible y no constitutiva y se produce y activa en situaciones de lesión y está presente en procesos de dolor y/o inflamación.

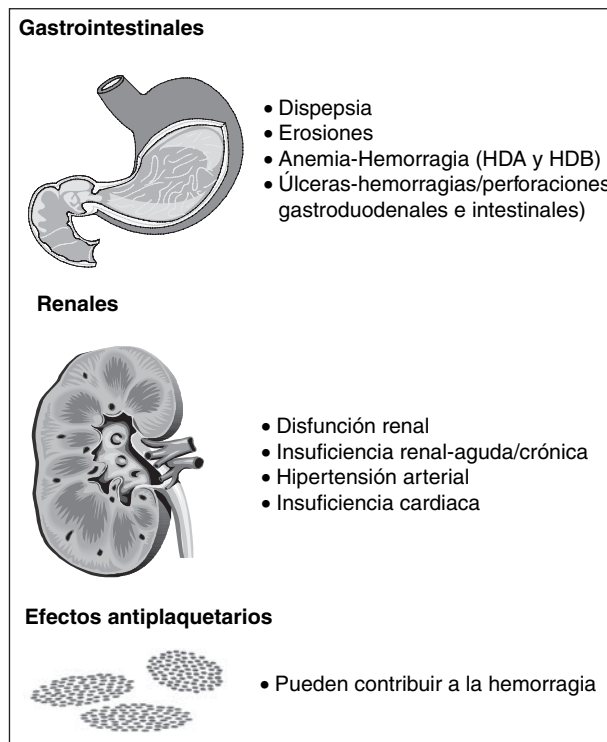


Figura 1. Efectos adversos.

Los antiinflamatorios clásicos (AINE) inhiben ambas enzimas, la COX-1 y la COX-2, y como consecuencia son eficaces para reducir la inflamación y el dolor, pero asimismo reducen las PG, lo que conduce a una disminución de los mecanismos defensivos de la mucosa gastrointestinal (Figs. 2 A y B) y a un aumento de la permeabilidad intestinal, responsables de la aparición de los efectos indeseables enumerados¹.

La reciente incorporación en el arsenal terapéutico de antiinflamatorios inhibidores específicos de la COX-2 (COXIB) permite inhibir específicamente la enzima inducida y, por tanto, mejorar la inflamación y el dolor, sin afectar de forma significativa a la COX-1, por lo que no se altera la producción de PG en el tubo digestivo y, por tanto, permanece poco alterada la barrera mucosa protectora de la pared gástrica contra ácido y pepsina (capa moco-bicarbonato, capa superficial de las células cilíndricas, irrigación sanguínea de la mucosa) y no se incrementa la permeabilidad intestinal. Con ello se consigue una menor tasa de complicaciones gastrointestinales.

RIESGO GASTROINTESTINAL DE LOS AINE

Los AINE tienen una serie de efectos secundarios, reseñados esquemáticamente en la figura 1. En esta revisión trataremos de forma casi exclusiva las complicaciones gastrointestinales.

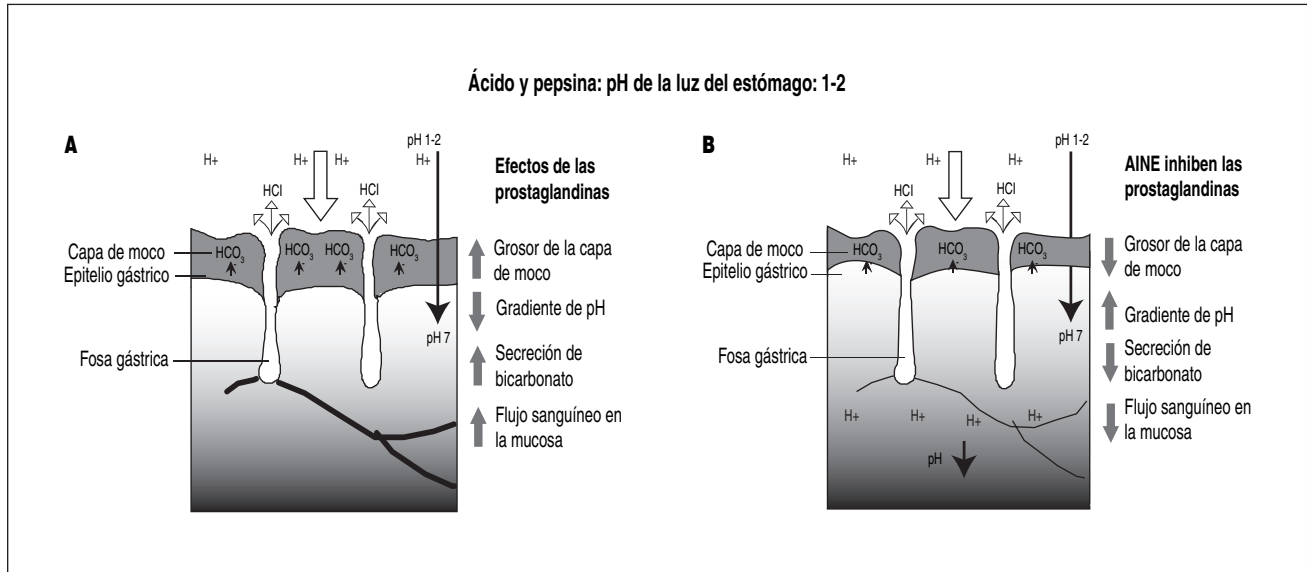


Figura 2. A) Mecanismos de protección gástrica. B) Mecanismos de protección gástrica con AINE. Los iones H⁺ penetran hasta la submucosa.

El riesgo de complicaciones gastrointestinales producidas por AINE es diferente dependiendo de una serie de factores. *The National Institute for Clinical Excellence* (NICE) sugiere los factores que pueden definir a los pacientes de alto riesgo de tener complicaciones serias con estos fármacos³.

1. Edad superior a los 65 años.
2. Antecedentes de úlcera péptica o antecedentes de complicaciones serias gastrointestinales (HDA, HDB, perforación).
3. Tratamiento concomitante con esteroides, anticoagulantes y aspirinas, aunque sea a dosis bajas como antiagregante plaquetario.
4. Presencia de enfermedades importantes hepáticas, cardíacas o renales, diabetes e hipertensión.
5. El riesgo depende del tipo de AINE (hay AINE con más capacidad agresiva en el tubo digestivo), necesidad de altas dosis del fármaco, más de un fármaco antiinflamatorio y durante períodos prolongados⁴.

Un metaanálisis de 18 estudios epidemiológicos² demuestra que pacientes en tratamiento con AINE tienen un riesgo relativo (RR) global del 3,8% de tener complicaciones serias gastrointestinales. Sin embargo, se han demostrado diferencias según la edad de los pacientes. Así, pacientes entre 65-70 años tiene 2,4 veces más riesgo que los de 25-50 años de complicaciones serias gastrointestinales, 4,5 veces más los de 70-80 años y casi 10 veces más los de edad superior a 80 años. El antecedente de úlcera péptica no complicada representa un incremento de riesgo de 6 veces más y si la úlcera ha tenido alguna com-

plicación (hemorragia o perforación) el riesgo es de 15 veces más en comparación con los controles sin úlcera. En el conocido estudio VIGOR sobre efectos indeseables de AINE vs coxib⁵ el incremento global de riesgo de hemorragia y perforación fue de 3 veces más en los pacientes con artritis reumatoide y en tratamiento con AINE en los de edad superior a los 65 años.

En un análisis preliminar de un estudio de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), coordinado por el Dr. Lanás, demuestra en nuestro medio el riesgo relativo de complicaciones gastrointestinales (fundamentalmente hemorragia digestiva) de diferentes AINE, coxib y analgésicos vs placebo. Se pueden observar en la figura 3⁶ las notables diferencias entre diversos AINE y asimismo comprobar en nuestro medio la menor incidencia con los coxib de complicaciones serias, lo que nos lleva de la mano a reseñar y valorar los efectos secundarios gastrointestinales de los coxib.

RIESGO GASTROINTESTINAL DE LOS COXIB

Analizaremos un excelente metaanálisis de 9 estudios de gran calidad⁷ diseñado para determinar la eficacia y seguridad gastrointestinal de un COX-2 (celecoxib) vs AINE vs placebo y en el que se incluyen más de 15.000 pacientes con artrosis o artritis reumatoide. La valoración de la eficacia se hizo en la artrosis con el índice WOMAC (diseñado por las universidades de Western Ontario y McMaster) y en la artritis con el índice ACR-20 del *American College of Rheumatology*. La tolerabilidad se constató con la

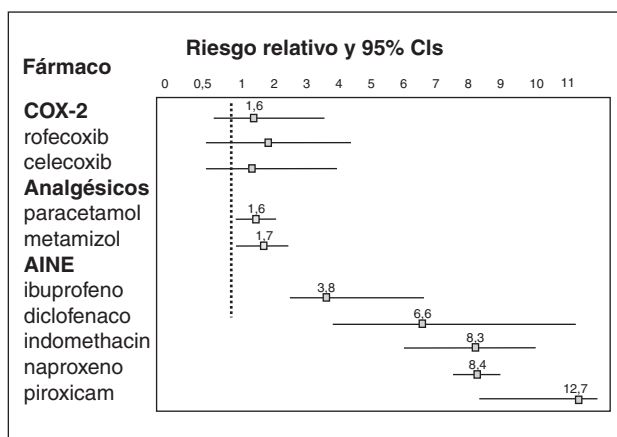


Figura 3. Riesgo relativo por AINE vs coxibs.

valoración de las tasas de retiradas por efectos adversos y la seguridad gastrointestinal se evaluó mediante la incidencia de úlceras, hemorragias y perforaciones. Celecoxib y AINE fueron eficaces y superiores al placebo en todas las valoraciones. La retirada de AINE y celecoxib por efectos adversos fue 1,5 superior a placebo. En cuanto a los efectos adversos gastrointestinales serios, los pacientes en tratamiento con celecoxib tuvieron en relación con AINE clásicos casi un 50% menos de úlceras, hemorragias y perforaciones, eventos que conllevan no tan sólo riesgos para la vida del paciente, sino también la necesidad de ingresos hospitalarios con un alto coste sanitario.

Las complicaciones de hemorragia y perforación con los coxib en los diferentes trabajos del metaanálisis estuvieron entre un 0,2-0,8% (media de 0,5%), sin diferencias significativas con el placebo e inferior a las complicaciones con AINE clásicos, que se situaron entre el 1,2-1,8% (media de 1,6%). Además, con el celecoxib la edad avanzada no fue un factor de riesgo independiente ni tampoco la necesidad de incrementar la dosis del fármaco.

Hay 2 extensos estudios, el VIGOR (*Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research*), ya citado⁵, y el CLASS (*Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*)⁸, dirigidos a conocer eficacia y riesgos gastrointestinales de los coxib.

El estudio VIGOR⁵ compara rofecoxib 50 mg/día con naproxeno 500 mg/12 h en más de 8.000 pacientes con artritis reumatoide en un período medio de 9 meses. La edad media de los pacientes fue de 58 años. Ambos fármacos tuvieron una eficacia similar. El 60% de los pacientes (80% mujeres) estaban tomando a la vez corticoides y el 8% tenían historia previa de úlcera o complicación gastrointestinal seria. La tolerabilidad fue buena con ambos fármacos antiinflamatorios (retirada del estudio por efectos secundarios del 6% en ambos grupos) y las complicaciones (hemorragia y perforación) del 4,5% en

el grupo naproxeno y significativamente inferiores del 2,1% en el grupo rofecoxib ($p < 0,001$), ambos grupos con tasas más elevadas que las medias citadas (1,6 y 0,5% respectivamente), ya que casi el 75% de los pacientes incluidos en el estudio eran de riesgo por las circunstancias reseñadas con anterioridad.

El estudio CLASS⁸ compara celecoxib 400 mg/12 h (2-4 veces la dosis recomendada como antiinflamatorio para la artrosis y artritis reumatoide) con diclofenaco 75 mg/12 h e ibuprofeno 800 mg/8 h. El estudio se publicó después de un seguimiento de 6 meses. No se excluyeron los pacientes en tratamiento con aspirinas a dosis bajas (< 325 mg/día). En el grupo celecoxib las complicaciones gastrointestinales serias fueron del 0,6%, inferiores al 1,4% del grupo AINE, aunque esta diferencia no llegó a la significación estadística. En el análisis combinado de úlceras sintomáticas más complicaciones ulcerosas, la diferencia entre celecoxib y los AINE convencionales resultó estadísticamente significativo (2,08 para celecoxib vs 3,5 para los AINE). Se observaron diferencias entre los pacientes tratados concomitantemente con aspirinas (AAS) (Fig. 4).

Un extraordinario estudio observacional de cohortes realizado en Canadá⁹ compara las tasas de hemorragia digestiva alta (HDA) en una cohorte control seleccionada no expuesta a AINE ($n = 100.000$) en pacientes de más de 65 años sin previo tratamiento antiinflamatorio y que inician tratamiento con coxib (rofecoxib = 14.583 o celecoxib = 18.908) o AINE (5.391 pacientes). Los pacientes en tratamiento con AINE tuvieron un mayor riesgo de HDA en comparación con los controles, con una tasa ajustada de 4, los tratados con rofecoxib de 1,9, y no hubo diferencias entre controles y el grupo tratado con celecoxib, lo que muestra el alto grado de seguridad en cuanto a complicaciones gastrointestinales serias de los coxib en general y del celecoxib en particular.

Es necesario señalar que los antiinflamatorios no tan sólo producen síntomas y lesiones en el tracto digestivo superior, sino también en el inferior, sobre todo erosiones y ulceraciones en intestino delgado y colon, por mecanismos obviamente independientes del ácido y la pepsina. Probablemente, estas lesiones están en relación con el aumento de la permeabilidad de la pared intestinal como consecuencia de la inhibición de las PG que provocan los AINE y que condicionan una mayor facilidad para el paso a la pared intestinal de gérmenes, bilis, etc., lo que desencadena una reacción inflamatoria sobre la que se inicia la formación de erosiones que en ocasiones llegan a ser úlceras con capacidad de provocar hemorragia digestiva baja (HDB) o incluso perforación.

Citaremos un trabajo publicado en el año 2003¹⁰, especialmente diseñado para conocer las tasas de complicaciones intestinales importantes en pacientes tratados con rofecoxib 50 mg/día vs naproxeno 500 mg/12 h. Un

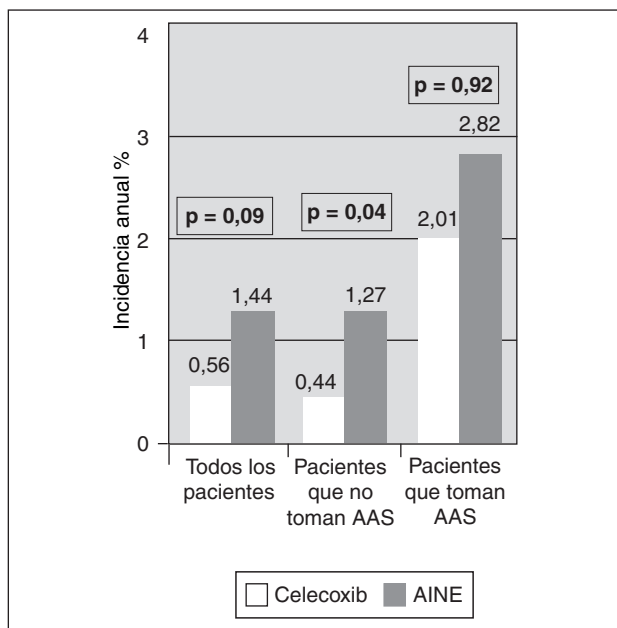


Figura 4. AAS dosis bajas en las complicaciones gastrointestinales.

total de 8.076 pacientes con artritis reumatoide de edad superior a 50 años, que se esperaba requirieran al menos 1 año de tratamiento. Se determinó el porcentaje de efectos secundarios intestinales serios, definidos como HDB con descenso de Hb superior a 2 g/dl, o bien hospitalización por perforación, ulceración, obstrucción o diverticulitis. El porcentaje global de complicaciones bajas con el AINE fue del 0,9% al año y representó el 40% de todas las complicaciones serias. La tasa de estas complicaciones serias del tracto digestivo bajo fue para el coxib de 0,41 por 100 pacientes/año y para el AINE de 0,89 ($p < 0,03$), lo que representa para el coxib una disminución del 54%.

Por tanto y hasta aquí, parece demostrada la menor incidencia de efectos indeseables gastrointestinales serios de los coxib frente a los AINE clásicos. Pero en los estudios reseñados, si bien se observó una menor tasa de dispepsia y otros síntomas gastrointestinales menores, las diferencias no llegaron a tener significación estadística, por lo que quedaba sin esclarecer si los coxib tenían una posibilidad más baja de efectos secundarios menores frente a los AINE.

Para intentar contestar esta cuestión hay 2 amplios estudios realizados en EE.UU. Uno reciente en 5.557 pacientes con osteoartritis¹¹ sobre la eficacia y tolerabilidad de rofecoxib (25 mg/día) vs naproxeno (500 mg/12 h), que demuestra una eficacia similar en ambos grupos de tratamiento, y el porcentaje de pacientes que se retiraron del estudio por efectos indeseables gastrointestinales fue significativamente inferior en el grupo coxib que en el AINE (5,9 vs 8,1%, $p < 0,005$).

Otro muy amplio y excelente estudio¹², en este caso epidemiológico, recoge los síntomas gastrointestinales en pacientes que toman por primera vez celecoxib ($n = 68.939$), ibuprofeno ($n = 71.456$) o naproxeno ($n = 50.014$). La incidencia de síntomas gastrointestinales fue de 0,46 pacientes/día para celecoxib, 0,70 para ibuprofeno y 0,62 para naproxeno. Dicho de otra forma y utilizando la regresión de Poisson, la tasa de incidencia de síntomas para ibuprofeno fue un 48% más alta que celecoxib y para naproxeno un 40% más alta que celecoxib. Por análisis de regresión de COX, ibuprofeno tiene una relación de 1,2 y naproxeno 1,15 vs celecoxib. Es decir, se observa una incidencia discretamente inferior de efectos secundarios gastrointestinales con celecoxib en relación con AINE clásicos, discreta diferencia que llega a ser significativa ($p < 0,001$) por el gran número de pacientes incluidos.

Por todo ello, se puede resumir que los coxib vs AINE tienen un significativo menor número de complicaciones serias de hemorragia y perforación (media de coxib 0,5% vs AINE 1,6%), que son los eventos que más intranquilizan a pacientes y médicos, y también los coxib tienen un discreto pero significativo menor número de efectos secundarios menores (dispepsia, alteraciones intestinales).

El médico, caso de decidirse por un AINE, debe tener presente las recomendaciones emanadas del *Committee on Safety of Medicines* a finales del año 2002 para conseguir una mayor seguridad en su prescripción.

1. Dentro de los AINE se deberían preferir aquellos con riesgo más bajo de complicaciones serias.
2. Se indicará la dosis más baja eficaz posible de AINE.
3. Se debe intentar utilizar un solo fármaco antiinflamatorio.
4. La combinación de 1 AINE + aspirina, incluso a dosis bajas, incrementa el riesgo de complicaciones gastrointestinales.

¿CUÁNDO Y CÓMO SE DEBE CONSIDERAR LA GASTROPROTECCIÓN EN PACIENTES QUE PRECISAN AINE?

No es razonable, al menos en términos de coste/eficacia, indicar algún fármaco con efectos gastroprotectores, en todos los pacientes que hayan de ser tratados con AINE, ya que las complicaciones serias gastroduodenales representan tan sólo el 1,6% de los pacientes tratados, y por ello un gran número de pacientes deberían recibir tratamiento gastroprotector para evitar un solo efecto secundario importante. Sin embargo, en colectivos con más riesgo y en términos

de coste/beneficio son necesarios menos tratamientos para prevenir una complicación seria y en ellos estaría indicada la gastroprotección.

Aunque ya se han indicado las **circunstancias que establecen el riesgo**, vale la pena recordarlas, ya que en estos pacientes hay que considerar la gastroprotección cuando se decide utilizar un AINE no específico (inhiben tanto la COX-1 como la COX-2):

1. Pacientes de más de 65 años.
2. Pacientes con antecedentes de úlcera péptica o antecedentes de complicaciones gastrointestinales serias (HDA, HDB, perforación).
3. Pacientes en tratamiento con esteroides, anticoagulantes y aspirinas, aunque sea a dosis bajas, como antiagregante plaquetario.
4. Pacientes con enfermedades importantes hepáticas, cardíacas o renales, diabetes e hipertensión.
5. Pacientes que necesiten altas dosis del fármaco, más de un fármaco antiinflamatorio y durante períodos prolongados⁴.

En consecuencia, pacientes con algunas de las condiciones reseñadas, si se prescribe un AINE, deberían ser tratados con un gastroprotector. Tenemos, por tanto, definido el «cuándo», pero queda el «cómo». La capacidad, seguridad y eficacia de fármacos con pretendidos efectos gastroprotectores ha sido bien estudiada en una revisión de la Cochrane en más de 40 estudios controlados¹³. Se ha demostrado eficacia en 3 fármacos: misoprostol, antagonistas H₂ a doble dosis e IBP.

– *Misoprostol*. La revisión de la Cochrane antes citada encuentra que misoprostol reduce significativamente lesiones ulcerosas tanto gástricas como duodenales en revisiones endoscópicas (5,5% de úlceras en el grupo misoprostol vs 17,0% grupo placebo, es decir, una reducción aproximada del 70%). Sin embargo, en el estudio MUCOSA¹⁴ la reducción de las complicaciones serias no fue tan elevada y tan sólo del 40% (0,57% en el grupo misoprostol vs 0,95% en el grupo placebo), y, además, el número de efectos secundarios del misoprostol (diarrea, dolor abdominal y flatulencia) fue alto y alrededor del 30%. Es decir, misoprostol es un fármaco eficaz como gastroprotector, pero con determinados efectos secundarios y algunas limitaciones.

– *Antagonistas H₂*. Las dosis habituales de estos fármacos no se deben utilizar como gastroprotectores por su ineficacia. Sin embargo, hay algunas evidencias de una reducción de lesiones ulcerosas duodenales, pero no gástricas, cuando se utilizan a dosis dobles. Asimismo, estos fármacos disminuyen sólo de forma muy discreta los síntomas producidos por AINE, tales como la dispepsia.

Por tanto, estos fármacos tienen una eficacia limitada en cuanto a sus efectos sintomáticos sobre la dispepsia producida por AINE y efectos gastroprotectores.

- *IBP (inhibidores de la bomba de protones)*. Los IBP disminuyen de forma significativa las lesiones ulcerosas gástricas y duodenales provocadas por AINE vs placebo y también reducen las complicaciones tanto de dispepsia como las más serias (hemorragia y perforación), aunque en éstas sólo se ha demostrado de forma taxativa en pacientes *Helicobacter pylori* positivos con antecedentes de hemorragia gastroduodenal. En un reciente estudio controlado¹⁵ comparando misoprostol (800 µg/día) vs lansoprazol (15-30 mg/día) vs placebo, en pacientes en tratamiento crónico con AINE, a los 3 meses en el grupo misoprostol se objetivó úlcera gastroduodenal en el 7% de los pacientes, en el grupo lansoprazol en el 20% y en ambos significativamente inferior que en el grupo placebo, que fue del 50% ($p < 0,001$). Es decir, misoprostol fue el fármaco más eficaz, pero con un 31% de efectos secundarios frente a alrededor del 10% de los grupos placebo y lansoprazol.

Por tanto, hay evidencias que demuestran eficacia gastroprotectora de misoprostol e IBP. Considerando los efectos secundarios del misoprostol, la mayoría de revisiones se decantan por la utilización de los IBP. A pesar de todo, los estudios coinciden en que con la gastroprotección hay una disminución de lesiones ulcerosas, pero no es tan evidente la disminución de las complicaciones, sobre todo porque estos fármacos no son capaces de proteger las complicaciones intestinales (el ácido no desempeña ningún papel), que representan el 30% de las complicaciones serias provocadas por AINE.

¿LA ERRADICACIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI* TIENE EFICACIA GASTROPROTECTORA?

La mayoría de úlceras pépticas están relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori* o por AINE, e incluso se sugiere que puede haber un sinergismo entre estos 2 factores¹⁶, lo que a su vez plantea la posibilidad de que la erradicación del germen tuviera efectos protectores frente a AINE. Un reciente estudio endoscópico controlado en 660 pacientes con artritis *Helicobacter pylori* positivos y sin úlcera péptica, se les instauró tratamiento con diclofenaco. A un grupo se le erradicó el germen y al otro grupo se le trató con placebo. Al mes de tratamiento, en el grupo erradicado se objetivaron 2 úlceras en 161 pacientes (1,2%) vs 10 de 171 pacientes (5,8%) en el grupo placebo ($p = 0,03$). Sin embargo, este resultado no se obtuvo en un estudio posterior de similar diseño¹⁷ en que a los

Efectos adversos	Celecoxib (400 mg/día) (n = 144)	Diclofenaco (150 mg) + omeprazol (20 mg/día) (n = 143)
Gastrointestinal		
Recidiva hemorrágica	4,9%	6,4%
Dispepsia	16,0%	9,8%
Cardiovascular		
Angina de pecho	0,7%	1,4%
Infarto de miocardio	0,7%	0,0%
Renal		
Hipertensión	13,9%	18,9%
Edema periférico	4,9%	5,6%

Figura 5. Efectos adversos: celecoxib vs Diclofenaco + omeprazol.

3 meses desarrollaron úlceras por AINE el 7% de los pacientes erradicados frente el 9% de los que recibieron placebo, sin diferencias significativas.

Un limitado pero bien realizado trabajo¹⁸ evalúa la protección del efecto erradicador frente a omeprazol 20 mg/día en la prevención de recidiva hemorrágica por úlcera en pacientes con un episodio previo de HDA y en tratamiento con naproxeno 500 mg/12 h durante 6 meses. La recidiva de la hemorragia se produjo en el 17% del grupo erradicado vs el 4% del grupo omeprazol, con diferencias significativas a favor del tratamiento con omeprazol. Sin embargo, la erradicación fue eficaz y sin diferencias con omeprazol en los pacientes en tratamiento con aspirinas a dosis bajas (recidiva de la hemorragia alrededor del 1% en ambos grupos).

¿CUÁL ES LA MEJOR OPCIÓN COXIB VS AINE + IBP EN PACIENTES DE RIESGO?

Para ayudar a contestar esta pregunta tenemos un excelente estudio¹⁹ de 287 pacientes en tratamiento con AINE por artritis y que habían tenido una úlcera con HDA. Después de la curación de la úlcera todos los pacientes fueron *Helicobacter pylori* negativos y se aleatorizaron para seguir tratamiento antiinflamatorio por su enfermedad de base con celecoxib 200 mg/12 h vs diclofenaco 75 mg/12 h + omeprazol 20 mg/día, durante 6 meses. Se evaluó el porcentaje de recidivas de la hemorragia a los 6 meses, que fue de 7/144 (4,9%) en el grupo celecoxib y de 9/143 (6,4%) en el grupo diclofenaco + omeprazol, sin diferencias significativas. Sin embargo, los efectos secundarios renales (hipertensión, edemas periféricos y fallo renal) fueron frecuentes, 24,3% en el grupo celecoxib y 30,8% en el grupo diclofenaco + omeprazol (Fig. 5).

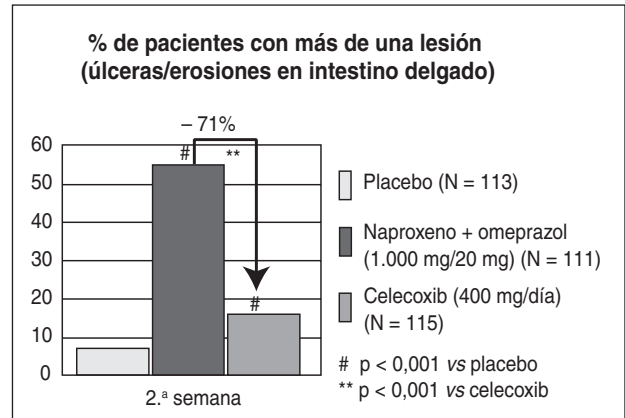


Figura 6. Celecoxib vs AINE + IBP. Tracto digestivo bajo.

Además, hay que considerar la nula eficacia de los IBP en cuanto a la HDB. En el estudio VIGOR⁵ se demostró que el coxib, incluso a dosis altas, reduce el riesgo de HDB en un 54% en comparación con dosis habituales de naproxeno después de 12 meses de tratamiento, y en el estudio comentado anteriormente¹⁹, aunque el objetivo fundamental era la HDA, también se objetivó menor frecuencia de episodios de HDB.

La alternativa coxib presenta ventajas sobre la alternativa AINE + IBP en el colectivo de pacientes de riesgo, ya que se producen:

- **Menos lesiones en el tracto digestivo inferior**, últimamente demostrado de forma objetiva con la cápsula endoscópica en que la opción coxib tuvo una muy significativa disminución de lesiones intestinales en comparación con la opción de AINE + IBP (Fig. 6). Este hecho es lógico, ya que los gastroprotectores (IBP, misoprostol, etc.) no tienen capacidad de reducir las lesiones del tracto digestivo inferior, que representan alrededor del 30% de las complicaciones serias producidas por AINE.
- **Mejor cumplimiento del tratamiento**, ya que es bien conocido que el grado de cumplimiento de una terapia baja de forma proporcional al número de comprimidos que el paciente debe tomar. En la decisión entre coxib o AINE + IBP, la alternativa es muy desigual: el coxib es un comprimido al día con eficacia y seguridad similar o incluso superior a AINE + IBP, que son de 2-6 comprimidos al día, y que con cierta facilidad se «olvida» de tomar algún comprimido y uno de ellos puede ser el gastroprotector.
- **Mejor tolerancia**: los coxib tienen una discreta menor tasa de efectos secundarios menores (dispepsia) y, además, los IBP no siempre son eficaces en aliviar la dispepsia provocada por AINE.

- **La opción coxib no es globalmente más cara que la opción AINE + IBP:** diferentes estudios económicos en los que se deben incluir no sólo los costes directos, sino también los indirectos en ambas opciones, demuestran que no hay incremento significativo de costes con la opción coxib^{21,22}.

Por tanto, y siguiendo las recomendaciones de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG) y de la Sociedad Española de Reumatología²⁰, se considera que en pacientes de riesgo:

1. La utilización de un coxib es igual de seguro para el tracto digestivo alto que la combinación de un AINE clásico + gastroprotector.
2. La frecuencia global de complicaciones de los tractos digestivos alto y bajo es favorable a la opción de coxib frente a AINE + gastroprotector.
3. El paciente en tratamiento con aspirinas a dosis bajas que requiera tratamiento antiinflamatorio con AINE o coxib debe recibir gastroprotección con IBP. De todas maneras, el mejor perfil de seguridad de los coxib en todo el tracto gastrointestinal y la ausencia de interacción con el efecto antiagregante de la aspirina que sí tienen los AINE, hace que la opción del coxib ofrezca ventajas a la opción de los AINE.

BIBLIOGRAFÍA

1. Straus WL, Ofman JJ, MacLean C, et al. Do NSAIDs cause dyspepsia? A meta-analysis evaluating alternative dyspepsia definitions. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1951-8.
2. Hernández Díaz S, García Rodríguez LA. Association between non-steroidal antiinflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation. *Arch Intern Med* 2000;160:2093-9.
3. Laine L, Bombardier C, Hawkey CJ, et al. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 2002;123:1006-12.
4. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of cyclo-oxygenase (COX) II selective inhibitors celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Technology Appraisal Guidance* 2001;25:1-14.
5. 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;343:1520-8.
6. Lanás A, García-Rodríguez LA. "The use of coxibs does not increase the risk of upper gastrointestinal bleeding in common clinical practice". *Digestive Disease Week* 2003.
7. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomized controlled trial. *BMJ* 2002;325:619-23.
8. Silverstein FE, Faich G, Golstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-55.
9. Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, et al. Observational study of upper gastrointestinal hemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal-antiinflammatory drugs. *Br Med J* 2002;325:624-30.
10. Laine L, Connors LG, Reicin A, et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003;124:288-92.
11. Lisse JR, Perlman M, Gunnar J, et al. Gastrointestinal tolerability and effectiveness of rofecoxib versus naproxen in the treatment of osteoarthritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;139:539-46.
12. Goldstein JL, Zhao SZ, Burke TA, et al. Incidence of outpatient physician claims for upper gastrointestinal symptoms among new users of celecoxib, ibuprofen and naproxen in an insured population in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2627-34.
13. Rostom A, Dube C, Wells G, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers (Cochrane review). En: *The Cochrane Library*, issue 4. Oxford: Update Software 2002.
14. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:241-9.
15. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Results of double blind, randomized, multicenter, active and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med* 2002;162:169-75.
16. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH, et al. Role of Helicobacter pylori infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14-22.
17. Lai KC, Lau CS, IP WY, et al. Effect of treatment of Helicobacter pylori on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAIDs: a double blind, placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:799-805.
18. Chan FK, Chung CS, Suen BY, 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.
19. Chan FK, Hung LC, Suen BY, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002;347:2104-10.
20. Lanás A, Martín-Mola E, Ponce J, Navarro F, Piqué JM, Blanco FJ. Estrategia clínica para la prevención de los efectos adversos sobre el tracto digestivo de los antiinflamatorios no esteroideos. *Gastroenterología y Hepatología* 2003;26:485-502.
21. Lee KKC, You JHS, HO JTS, et al. Economic analysis of celecoxib versus diclofenac plus omeprazole for the treatment of arthritis in patients at risk of ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:217-22.
22. Moreno A, et al. Análisis coste-efectividad del empleo de coxib en el tratamiento de la artrosis. *Gac Sanit* 2003; 17(1):27-36.