

Gastroprotección en la era de los coxib

Dr. Guillermo Bastida.

Hospital LA FE. Valencia

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son un grupo farmacológico con beneficios clínicos bien establecidos. Su utilización es muy frecuente tanto en atención primaria como especializada, ya que su uso no se restringe a patología articular inflamatoria o degenerativa, sino que se utilizan asiduamente como analgésicos o antitérmicos. Estos beneficios terapéuticos se encuentran contrarrestados por los inconvenientes que tienen, entre ellos el riesgo gastrointestinal, al ser capaces de generar síntomas o, mucho más problemático, lesiones y/o complicaciones (hemorragia, perforación o estenosis) que podrían llevar incluso a la muerte del paciente.

Se estima que se presentan síntomas en aproximadamente un 25% de los pacientes (que obligan a retirar el fármaco en el 10% de los casos), úlcera en el 15-30 % y complicaciones hasta en un 25%.

No existe buena asociación entre la presencia de síntomas o complicaciones. Tampoco la hay entre la intensidad de los síntomas y la categoría de las lesiones encontradas en un estudio endoscópico.

La aparición de complicaciones durante el tratamiento con AINE se conoce desde hace tiempo. La hemorragia digestiva es la complicación más frecuente y relevante. El riesgo exacto es difícil de conocer ya que la magnitud varía mucho en función del diseño del estudio y/o del AINE estudiado.

Para contrarrestar estos inconvenientes, la primera actitud que hay que tomar es la de realizar una indicación racional de estos fármacos, pero de existir una indicación formal de su uso, la opción lógica es aplicar las medidas disponibles para prevenir posibles complicaciones.

Los datos de una revisión sistemática (1) relativos a la eficacia de distintos fármacos en la prevención de aparición de úlcera muestran la utilidad del misoprostol y de los inhibidores de la bomba de protones en la prevención tanto de la úlcera gástrica como duodenal y de los antagonistas H2 en la prevención de la úlcera duodenal cuando se utilizan a su dosis habitual (también de la gástrica a dosis dobles).

No hay estudios que hayan evaluado la prevención de complicaciones con antiseoretos. Sólo el estudio MUCOSA (2) ha evaluado la prevención de complicaciones con misoprostol, que disminuyó (pero no anuló) el desarrollo de lesiones. Las evidencias con los inhibidores de la bomba de protones en la prevención de complicaciones derivan de estudios observacionales (3) en los que el uso de

inhibidores de la bomba de protones se comportó como protector para la hemorragia digestiva.

Hay que señalar que la prevención de complicaciones no es absoluta y además es costosa, por ello habría que indicar la protección en aquellos grupos de pacientes que presenten un mayor riesgo (4).

A partir del ácido araquidónico y mediante la acción de la COX se generan prostanoïdes con distinta función. Se reconocen dos isoformas (isoenzimas) de la COX. La COX-1 (constitutiva en distintos órganos y tejidos) está implicada en distintos mecanismos fisiológicos de homeostasis, entre ellos la gastroprotección. La COX-2 que es inducible se activa en situaciones de lesión y media diferentes procesos, como la inflamación y el dolor entre otros. Por tanto, de la inhibición de COX-1 podrá derivarse gastrolesividad, mientras que la inhibición de COX-2 tendrá efecto analgésico, antiinflamatorio y antitérmico. Los AINEs son fármacos que inhiben la COX-1 y COX-2, la incorporación de agentes antiinflamatorios inhibidores específicos de la COX-2 (denominados COXIB) ha ampliado la perspectiva terapéutica. Actualmente hay dos moléculas ya comercializadas englobadas dentro del grupo COXIB: rofecoxib y celecoxib.

En su lanzamiento estudios realizados en sujetos sanos señalaron que: a) rofecoxib a las dosis recomendadas para uso clínico no reduce la concentración de prostaglandinas en la mucosa gástrica, b) rofecoxib y celecoxib no incrementan la permeabilidad intestinal ni provocan la eliminación de sangre oculta en heces en tratamientos prolongados hasta un mes, y c) rofecoxib hasta 10 veces (250 mg/día) la mayor de las dosis recomendadas para el tratamiento de la artrosis (25 mg/día), no produce lesiones agudas en la mucosa gástrica (4).

Los distintos ensayos clínicos controlados realizados con rofecoxib y con celecoxib, se han sintetizado en dos revisiones sistemáticas (5-6). Los revisores concluyeron que el rofecoxib era comparable al naproxeno en el tratamiento de la artritis reumatoide pero con menor tasa de úlceras y de hemorragia. El otro de los COXIB, celecoxib, fue también considerado tan efectivo para el control de los síntomas como diclofenaco, naproxeno o ibuprofeno, con un buen perfil de seguridad a corto plazo, aunque no encontraron evidencias a favor para afirmar su seguridad gastrointestinal a largo plazo. Posteriormente otro metaanálisis (7), más reciente y con un mayor número de pacientes analizados, sí que concluyó que celecoxib es más seguro (menor incidencia de úlcera y complicaciones) que los AINE clásicos.

Estos resultados obtenidos por los distintos metaanálisis han sido corroborados en la práctica clínica diaria y por varios estudios observacionales, ya bien de cohortes (8) o

de casos y controles (3). En ambos, los COXIB se han asociado a menor riesgo de hemorragia que los AINEs convencionales.

Sin embargo, si aceptamos que los COXIB se asocian a una menor tasa de complicaciones gastrointestinales que los AINE clásicos, hay dos cuestiones que debemos de contestar: a) ¿Qué es mejor, un COXIB o un AINE clásico asociado a un antisecretor? y b) ¿es rentable el uso de un COXIB frente a los AINE clásicos?

A la primera pregunta podemos contestar con los resultados de un reciente estudio (9) en el que se comparó en pacientes muy alto riesgo (pacientes con antecedentes de hemorragia digestiva) diclofenaco más omeprazol con celecoxib. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes con hemorragia durante un periodo de seguimiento de seis meses: 4,9 % (7/144) en el grupo de celecoxib frente a 6,4 (9/143) en el grupo de pacientes tratados con diclofenaco-omeprazol.

La contestación a la segunda pregunta es mucho más difícil ya que los resultados de los distintos estudios económicos varían en función del tipo de antisecretor o AINE utilizado y de la población en la que se aplican los distintos modelos matemáticos. Por comentar alguno de ellos, haré referencia a un análisis coste-efectividad realizado por la *Office of Health and Technology Assessment* de Canada (10) en la que se utilizaron los datos de los estudios VIGOR y CLASS. La conclusión de este órgano es que sólo son coste-efectivos cuando son aplicados a pacientes con alto riesgo gastrointestinal (antecedentes de hemorragia o úlcera) y en pacientes de edades superiores a 76 años con rofecoxib u 81 para celecoxib. Además, se añade la posibilidad de que pierdan su coste-efectividad si se dispusiese de precios inferiores de IBP, es decir frente a un AINE clásico con un IBP más barato que el analizado.

Además de las anteriores consideraciones hay que tener en cuenta otros factores que frecuentemente nos encontramos en el día a día y que modifican el escenario clínico anterior. Uno de los factores que modifican este escenario es la prescripción de AAS a dosis bajas.

El empleo de AAS, incluso a dosis bajas, no está exento de riesgos, incrementa el riesgo de hemorragia como se demuestra de varios estudios epidemiológicos. También se reconoce que la AAS interfiere con la efectividad de los COXIB. En el metaanálisis antes citado que valora la eficacia de celecoxib (5), el riesgo de complicaciones se igualaba en aquellos pacientes que tomaban AAS. Estos resultados no se han repetido en los estudios observacionales, si bien en los citados anteriormente (3-8) la AAS disminuye el efecto protector de los COXIB comportándose como un factor de riesgo para la hemorragia digestiva.

Otro factor que también, al igual que la AAS, modifica el escenario clínico es el antecedente de úlcera previa. La historia de úlcera previa aumenta el riesgo de úlcera, con tendencia similar tanto en pacientes sometidos a un tratamiento con un AINE clásico como en pacientes que toma un COXIB. Esto se observa con claridad en el estudio comparativo de rofecoxib con naproxeno. Cuando se analizaron por subgrupos los resultados, se observó que la incidencia de úlcera era mayor en aquellos grupos con antecedentes ulcerosos, tanto en tratamiento con rofecoxib como con un AINE clásico, en este caso el naproxeno. Hablando de úlcera es inevitable hablar también de *Helicobacter Pylori* (HP). Sólo unas consideraciones en relación a la infección por HP y el uso de AINE: a) AINE y HP son factores de riesgo independiente para la aparición de complicaciones, b) la erradicación de HP en un paciente ulceroso no elimina la necesidad de gastroprotección, c) la disminución de complicaciones conseguida por los COXIB es mayor en los pacientes con HP negativo (incluso se ha propuesto que en un paciente con historia ulcerosa, la erradicación de HP podría ser suficiente para prevenir las complicaciones).

Para terminar, ya al margen de las lesiones, debemos de considerar la posible aparición de síntomas gastrointestinales. Como ya se ha comentado, hasta un cuarto de los pacientes sufren síntomas dispépticos mientras son tratados con AINE. Por desgracia estos problemas no han sido totalmente resueltos por los COXIB. Aunque si que se han asociado a una menor incidencia de síntomas, sigue siendo relativamente frecuente la aparición de los mismos. Por tanto, ante un paciente que desarrolle síntomas, tras sopesar la indicación de un AINE, la recomendación de añadir un antisecretores o incluso la opción de cambiar a COXIB, debe de ser interpretada con cautela ya que los estudios que valoran esta situación son escasos y la mayoría de las recomendaciones que se realizan tienen un gran empirismo.

Bibliografía

- 1- Rostom A, Wells G, Tugwell, Welch V et al. Prevention of NSAID-induced gastrointestinal ulcers (Cochrane review). The Cochrane Library, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.
- 2- Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, Geis GS. 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 Aug 15;123(4):241-9
- 3- Grupo para el estudio de la Patología del Tracto Digestivo Superior y Centro Español de Investigación en farmacoepidemiología y L. A García Rodríguez. El

- uso de Coxibs no se asocia a aumento de hemorragia digestiva alta. *Gastroenterología y Hepatología*, 2003; 26 (3) 183.
- 4- A Lanas, JM Piqué y J Ponce. Estrategia clínica para el paciente que precisa antiinflamatorios no esteroideos: posición de los inhibidores de la COX-2. *Gastroenterología y Hepatología*, 2001; 24: 22-36.
 - 5- Garner S, Fidan D, Judd M, Towheed B et al. Celecoxib for rheumatoid arthritis. *The Cochrane Library*, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
 - 6- Garner S, Fidan D, Judd M, Towheed B et al. Rofecoxib for rheumatoid arthritis. *The Cochrane Library*, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
 - 7- Deeks J, Smith L, Bradley M. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* Sep 2002 (325)
 - 8- Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2002 (325): 624- 630.
 - 9- Chan F, Lawrence CT, Hung MD, Suen B et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med*, 2002. Vol 37, 26.
 - 10- Maetztl A, Krahm M, Naglie G. The cost-effectiveness of celecoxib and rofecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2001, Technology report no 23.