

# Sangrado intestinal asociado al empleo de los inhibidores de la cox-2 (coxib-2).

Dr. Héctor A. Baptista González\*

## Resumen

Se presenta una revisión sistemática de la literatura, sobre un escenario clínico concreto, que consiste en establecer si los inhibidores de la ciclooxygenasa 2 (coxib-2), representados por el rofecoxib y el celecoxib, presentan las mismas características que los otros analgésicos no esteroideos (AINEs), para producir sangrado intestinal.

Los efectos benéficos de los AINEs están asociados con la inhibición de la cox-2, mientras que sus efectos adversos están asociados con la inhibición de la cox-1. Los argumentos a favor de los coxib-2 señalan que son tan efectivos como los AINEs, pues inhiben la cox-2 que produce el dolor y sus efectos secundarios son menores, pues no inhiben la enzima ciclooxygenasa-1 (cox-1). La inhibición de la cox-1 es responsable de las úlceras gastrointestinales producidas por los AINEs. Los AINEs convencionales inhiben tanto la cox-1 como la cox-2, no obstante rofecoxib y celecoxib demuestran una inhibición mucho mayor de la cox-2 que de la cox-1.

En un estudio con voluntarios sanos, asignados durante siete días con placebo, rofecoxib, ibuprofeno o aspirina, se documentó en el examen endoscópico de estómago y duodeno, que el número de erosiones o úlceras fue inferior para placebo o rofecoxib, que con ibuprofeno y aspirina. Igualmente, se ha demostrado que los coxib-2, muestran menor prevalencia de úlceras gastroduodenales, luego de 3-12 meses de tratamiento, al compararse con otros AINEs (12 vs. 46%, respectivamente).

A pesar de la información con balance favorable hacia los coxib-2, la cantidad de información sobre la eficacia aún no es completa. Tanto en dolor agudo como crónico, los coxibs han igualado a los AINEs convencionales, lo que les concede un valor añadido es su capacidad de provocar menor sangrado gastrointestinal.

**Palabras clave:** analgésicos no esteroideos, inhibidores de la ciclooxygenasa, ciclooxygenasa, úlceras gástricas, úlceras duodenales.

## Abstract

*We showed a systematic review of literature, on a concrete clinical scene, that consists of establishing if the inhibitors of cyclooxygenase 2 (coxib-2), represented by rofecoxib and celecoxib, present with the same characteristics that the other analgesic nonsteroidal (NSAIDs), to produce intestinal hemorrhage. The beneficial effects of the NSAIDs, are associate with the inhibition of the cox-2 whereas their adverse effects, are associate with the inhibition of the cox-1. The arguments in favor of the coxib-2 indicate that they are as effective as the NSAIDs, because they inhibit cox-2 that produces the pain and their secondary effects are smaller, because they do not inhibit the enzyme cyclooxygenase-1 (cox-1).*

*The inhibition of cox-1 is responsible for the gastrointestinal ulcers produced by the NSAIDs. The conventional NSAIDs inhibit so much the cox-1 as the cox-2, despite rofecoxib and celecoxib demonstrates a much greater inhibition of the cox-2 than of the cox-1.*

*In a study with healthy volunteers, assigned during seven days with placebo, rofecoxib, ibuprofen or aspirin. One documented that in the endoscopic examination of stomach and duodenum, that the number of erosions or ulcers was lower for placebo or rofecoxib, that with ibuprofen and aspirin. Also, the coxib-2 has been demonstrated that show to minor prevalence of gastroduodenal ulcers, after 3-12 months of processing, when comparing themselves with other NSAIDs (12 versus 46 %, respectively).*

*In spite of the information with favorable balance towards coxib-2, the amount of information on the effectiveness not yet is complete. As much in acute pain as chronic, coxibs has even to the conventional NSAIDs, which grants an added value to them is its capacity to cause smaller gastrointestinal bleed.*

**Key words:** nonsteroidal analgesic, inhibitors of the cyclooxygenase, cyclooxygenase, gastric ulcers, duodenal ulcers.

## Ciclooxygenasas y los analgésicos no esteroideos (AINEs).

Las ciclooxygenasas (cox) son enzimas que catalizan la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas biológicamente activas gracias a su actividad ci-

clooxygenasa y peroxidasa. Las prostaglandinas activas tienen una diversa variedad de funciones fisiológicas, entre las que se incluyen, la protección del tracto gastrointestinal, la homeostasis renal, la función uterina, la implantación del embrión y el parto, la regulación del ciclo vigilia-sueño y de la temperatura corporal.<sup>1,2</sup>

La ciclooxygenasa-1 (cox-1) se encuentra en la mayoría de los tejidos, particularmente en plaquetas, estómago y riñón. La localización y el patrón de expresión de la cox-1 indican que son importantes en las

\* Hematólogo. Médica Sur. Instituto Nacional de Perinatología.

respuestas periféricas de las hormonas circulantes, en el mantenimiento de la integridad de la mucosa gástrica y de la función plaquetaria. Los niveles de la cox-1 se incrementan de dos a cuatro veces en respuesta al estímulo inflamatorio.

La ciclooxigenasa-2 (cox-2) es parte integrante del riñón, cerebro, testículos y epitelio traqueal. Así, la cox-2 es responsable de la biosíntesis de las prostaglandinas inflamatorias. Sus niveles pueden incrementarse de diez a veinte veces durante la inflamación, especialmente en macrófagos, monocitos, membrana sinovial, condrocitos, fibroblastos y células endoteliales.

Los efectos benéficos de los analgésicos no esteroides (AINEs), están asociados con la inhibición de la cox-2 mientras que los efectos adversos perjudiciales están asociados con la inhibición de la cox-1. Los argumentos a favor de los coxibs (inhibidores de la cox-2) señalan que son tan efectivos como los AINEs, pues inhiben la enzima ciclooxigenasa-2 que produce el dolor y sus efectos secundarios son menores, ya que no inhiben la enzima ciclooxigenasa-1. La inhibición de la enzima ciclooxigenasa-1 es responsable de las úlceras gastrointestinales producidas por los AINEs.

Los AINEs convencionales inhiben tanto la cox-1 como la cox-2. Esto se puede demostrar en una gran variedad de sistemas biológicos. En un consenso internacional<sup>1</sup> se ha definido la especificidad de la cox-2 y se ha propuesto una definición para los inhibidores específicos de la cox-2. Se concluyó que tanto rofecoxib como celecoxib cumplen con los criterios de definición de la especificidad de la cox-2 en el humano.

Diversos protocolos sobre AINEs y algunos inhibidores de la cox-2 han sido examinados y comparados en un amplio estudio.<sup>2</sup> El cual demuestra que estos compuestos presentan un amplio abanico de potencia relativa para inhibir la cox-2 con respecto a la cox-1.

No obstante rofecoxib y celecoxib demuestran una inhibición mucho mayor de la cox-2 que de la cox-1.

Durante la inflamación se produce un aumento en la síntesis de ARNm y de proteína de la cox-2, esto se ha podido observar en el cartílago artroscópico y crea como consecuencia un gran incremento de la producción de prostaglandina E2. La cox-2 se ha observado también en el tejido sinovial de pacientes con artrosis, pero no en el de sujetos sanos. La prostaglandina E2 está involucrada en la inflamación, pirosis y en la hiper-sensibilidad al dolor. La cox-2 es inhibida por los AINEs clásicos y por los inhibidores específicos de la cox-2.

Esta inhibición reduce el dolor y la inflamación.

### Inhibidores de la cox-2 y úlceras detectadas por endoscopia

La cox-1 parece ser esencial en la síntesis de prostaglandinas que se ocupan de ciertas funciones fisiológicas como la protección gastrointestinal. Los AINEs clásicos inhiben la cox-1 a dosis normales, pero no así los inhibidores de la cox-2. Esta inhibición reduce la capacidad del estómago para protegerse a sí mismo, de su contenido ácido y como consecuencia de ello tiene una mayor propensión a la erosión y ulceración. Esto es un proceso que comprende la capacidad de los AINEs para interrumpir la fosforilación oxidativa en la mitocondria de la mucosa.<sup>3,4</sup>

Si unas sustancias inhiben la cox-2 pero no la cox-1, en teoría se podría predecir que tendrían efecto analgésico y antiinflamatorio pero sin los efectos adversos gastrointestinales asociados con los AINEs convencionales. Rofecoxib, por ejemplo, no pudo inhibir la cox-1 a dosis de 1,000 mg, de 20 a 80 veces mayores que las dosis clínicas convencionales.<sup>5</sup>

En un estudio aleatorio doble ciego con voluntarios sanos, fueron asignados durante un periodo de siete días a placebo o a dosis diarias de 250 mg de rofecoxib (10-20 veces la dosis diaria), 2,400 mg de ibuprofeno o 2,600 mg de aspirina.<sup>6</sup> Se les realizó un examen endoscópico de estómago y duodeno al séptimo día. El número de erosiones o úlceras fue inferior para placebo o rofecoxib pero alto para ibuprofeno y aspirina (*Cuadro I*).

En un par de estudios aleatorios doble ciego,<sup>17,18</sup> se investigó, mediante endoscopia, las úlceras gastroduodenales en pacientes con artrosis. Los pacientes fueron asignados a placebo, a 25 o 50 mg de rofecoxib diario, o a 2,400 mg de ibuprofeno diariamente durante seis meses con tratamiento y tres meses con placebo. El análisis de los resultados mostró que la incidencia acumulada de úlceras mayores o iguales a 3 mm no era diferente para el grupo placebo y para el grupo con rofecoxib a los tres meses. A los seis meses, la inci-

Cuadro I. Más de tres erosiones o una úlcera en estómago y duodeno en voluntarios sanos después de una semana de tratamiento (6).

	Placebo	Refecoxib 250 mg	Ibuprofeno 2400 mg	Aspirina 2600 mg
Número	50	49	51	17
Erosiones gástricas (%)	0	0	37	82
Erosiones duodenales (%)	0	6	16	24

**Cuadro II. Estudios comparando úlceras diagnosticadas endoscópicamente en pacientes con osteoartritis o artritis reumatoide tratados durante 12 semanas, con úlcera endoscópica > de 3 mm.**

Tratamiento	Pacientes (n)	Número con úlceras > 3 mm	Porcentaje (95% IC)
Placebo	439	29	6.6 (4.3 a 8.9)
Coxib	1,156	69	6.0 (4.6 a 7.3)
AINEs	491	137	28 (24 a 32)

dencia era mucho mayor con ibuprofeno (46%) que con rofecoxib (12%), con un NNT de 2.9 (95% IC 2.5 a 3.4) para rofecoxib. Esto significa que por cada tres pacientes tratados con rofecoxib 25/50 mg diarios en vez de con 2,400 mg de ibuprofeno durante seis meses, una úlcera mayor o igual a 3 mm detectada endoscópicamente podría ser preventida.<sup>9</sup>

Un ensayo clínico doble ciego en pacientes con artritis reumatoide,<sup>7</sup> no encontró incremento en la incidencia acumulada de úlceras mayor o igual a 3 mm a las 12 semanas para cualquier dosis de celecoxib (200-800 mg diarios) comparados con placebo. La incidencia para naproxeno 1,000 mg diarios fue de 26%, similar a la encontrada para ibuprofeno (2,400 mg diarios) y que fue del 28% en pacientes con artrosis.<sup>8</sup>

En otro estudio aleatorio doble ciego en pacientes con artritis reumatoide<sup>10</sup> se encontró que el 4.2% tenían una úlcera mayor o igual de 3 mm en la endoscopia a las 24 semanas con celecoxib 400 mg diarios, comparados con el 15.5% con diclofenaco a 150 mg diarios.

Al combinar los datos de las úlceras diagnosticadas endoscópicamente a las doce semanas,<sup>7,8,11</sup> no hay diferencias en la incidencia tras este periodo de tratamiento con placebo o con las diferentes pautas de inhibidores de la cox-2 en pacientes que tomaron estos fármacos (*Cuadro II*).

### Coxibs y sangrado gastrointestinal

Un metanálisis sobre perforaciones, úlceras y sangrados en la fase II/III de los ensayos con rofecoxib estudiaron las hemorragias digestivas graves.<sup>12</sup> Un comité externo ciego para el estudio valoraba las úlceras. Los criterios eran rigurosos. Perforación o úlcera tenían que ser confirmadas por endoscopia, cirugía, radiografía o autopsia. A los pacientes se les administró placebo durante cuatro meses. A los cuatro meses, las tasas de PUB por 100 pacientes año fueron idénticas para rofecoxib (dosis media de 25 mg) y para placebo, con un riesgo relativo de 0.94 (95% IC 0.25 a 3.6) (*Cuadro III*). La incidencia acumulada de úlceras a los 12 meses con rofecoxib fue aproximadamente la mitad que con los clásicos AINEs, con un riesgo relativo de 0.51 (0.26 a 1.0).

Dado que los AINEs producían mucho más altas tasas de úlceras endoscópicas que lo que producía el placebo o el rofecoxib, era más probable que se produjera un sesgo contra rofecoxib pues los pacientes con úlceras endoscópicas tenían más probabilidades de desarrollar perforación, úlcera o sangrado.

### Conclusiones

Diversos autores<sup>13-15</sup> señalan que los inhibidores de la cox-2 suponen un avance, pero la cuestión fundamental es el lugar que ocupan en nuestra práctica. Aunque la cantidad de información sobre la eficacia ha quedado limitada, este no es el tema fundamental. Sobre eficacia, tanto en dolor agudo como crónico, los coxibs han igualado a los AINEs convencionales. Lo que verdaderamente les concede un valor añadido es su capacidad de hacer un menor daño, particularmente, un sangrado gastrointestinal. Las evidencias disponibles parecen favorables. Los coxibs no producen las úlceras endoscópicas encontradas con los AINEs y

**Cuadro III. Perforaciones, úlceras y hemorragias en un metanálisis en ocho estudios aleatorios de rofecoxib.<sup>12</sup>**

Tratamiento	Paciente/año de exposición	Úlceras	Exposición media (años)	Riesgo (%)	Porcentaje por 100 pacientes/año	
					4 meses	12 meses
Placebo	112	3	0.22	0.58	2.7	
Rofecoxib	1,428	19	0.43	0.57	2.5	1.3
AINEs	615	16	0.39	1.02	7.2	2.6

**Cuadro IV. Riesgo de sangrado gastrointestinal y muerte secundaria a AINEs.<sup>19</sup>**

Rango de edad (años)	Pacientes (n)	HGI	Probabilidad de HGI	Probabilidad de muerte por HGI
El riesgo anual es de 1 por cada:				
16-45	2,100	1	2,100	12,353
45-64	3,230	5	646	3,800
65-74	2,280	4	570	3,353
> 75	1,540	14	110	647

HGI: hemorragia gastrointestinal

el balance de la evidencia es que las hemorragias importantes no son más frecuentes que con el placebo. Una advertencia es que la cantidad de información para basar esta última afirmación es muy limitada. Las evidencias sobre los efectos secundarios de los AINEs clásicos continúan aumentando.<sup>16-18</sup>

En promedio, uno de cada 1,200 pacientes tomando AINEs al menos durante dos meses fallecerá por causa de complicaciones gastrointestinales, que no fallecerían si no hubiesen tomado AINEs. El uso preventivo de los antiácidos tiene sus problemas,<sup>17</sup> incluyendo la falta de eficacia de los anti H2. Los inhibidores de la bomba de protones y el misoprostol que son eficaces, caros y tienen sus propias limitaciones.

En cuestión de riesgo y beneficio, en pacientes de bajo riesgo; en los que el riesgo de desarrollar una complicación ulcerosa secundaria a AINEs, se ha estimado<sup>14</sup> en un 0.4 %. El riesgo de hemorragia digestiva y de mortalidad por su causa, en un gran grupo de población, aumenta con la edad.<sup>19</sup> Si creemos que las úlceras relacionadas con ingesta de AINEs son precursoras de complicaciones aún más serias, la identificación de los pacientes con úlcera podría ser útil (*Cuadro IV*).

Es importante recordar que los inhibidores de la cox-2 no tienen efecto sobre la agregación plaquetaria y no es sustituto de la aspirina para esta indicación.

**Referencias**

1. Brookes P. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Brit J Rheumatol* 1999; 38: 779-87.
2. Warner TD et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclooxygenase-1 rather than cyclooxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full *in vitro* analysis. *Proc Nat Acad Sci* 1999; 96: 7563-68.
3. Somasundaram S. The biochemical basis of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced damage to the gastrointestinal tract: A review and a hypothesis. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 289-99.
4. Mahmud T et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and uncoupling of mitochondrial oxidative phosphorylation. *Arthritis & Rheumatism* 1996; 39: 1998-2003.
5. Ehrich EW, Dallob A, De Lepeleire I, Van Hecken A, Riendeau D, Yuan W, Porras A, Wittreich J, Selbold IR, De Schepper P, Mehlisch DR, Gertz BI. Characterization of rofecoxib as a cyclooxygenase-2 isoform inhibitor and demonstration of analgesia in the dental pain model. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 336-47.
6. Lanza FL, Rack MF, Simon TJ, Quan H, Bolognese JA, Hoover ME, Wilson FR, Harper SE. Specific inhibition of cyclooxygenase-2 with MK-0966 is associated with less gastroduodenal damage than either aspirin or ibuprofen. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 761-67.
7. Laine L, Harper S, Simon T, Bath R, Johanson J, Schwartz H, Stern S, Quan H, Bolognese J. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Gastroenterology* 1999; 117: 776-83.
8. Hawkey C, Laine L, Simon T, Beaulieu A, Maldonado-Cocco J, Acevedo E, Shahane A, Quan H, Bolognese J, Mortensen E. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2000; 43: 370-77.
9. Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JI, Zhao WW, Yu SS, Woods EM, Hubbard RC, Isakson PC, Verburg KM, Gels GS. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: A randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 1095-05.
10. Emery P et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: Randomized double-blind comparison. *Lancet* 1999; 354: 2106-11.
11. Simon LS et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1921-28.
12. Langman MJ et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999; 282: 1929-38.
13. Beejay U, Wolfe MM. Cyclooxygenase 2 selective inhibitors: Panacea or flash in the pain? *Gastroenterology* 1999; 117: 1002-05.
14. Peterson WL, Cryer B. Cox-1 sparing NSAIDs - is the enthusiasm justified? *JAMA* 1999; 282: 1961-63.
15. Hawkey C. Cox-2 specific inhibitors. *Lancet* 1999; 353: 307-14.
16. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol* 1999; 26 (Supp 56): 18-24.
17. Wolfe MM et al. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *NEJM* 1999; 340: 1888-99.
18. Tramer MM et al. Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression: A new model applied to chronic NSAID use. *Pain* 2000; 85: 169-82.
19. Blower AL, Brooks A, Fenn CG et al. Emergency admissions for upper gastrointestinal disease and their relation to NSAID use. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 283-91.