

Revista Médica del Hospital General de México

Volumen
Volume 64

Suplemento
supplement 1

Julio-Septiembre
July-September 2001

Artículo:

Epidemiología y manejo de los efectos adversos de los antiinflamatorios no esteroides a nivel gastroduodenal

Derechos reservados, Copyright © 2001:
Sociedad Médica del Hospital General de México, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.medigraphic.com



Epidemiología y manejo de los efectos adversos de los antiinflamatorios no esteroides a nivel gastroduodenal

Francisco Ramos Niembro*

INTRODUCCIÓN

Actualmente los beneficios de los antiinflamatorios no esteroides (AINE) en el manejo de la inflamación están fuera de toda duda.¹⁻⁴ No obstante, cada día es más evidente que el potencial de este tipo de fármacos para producir efectos colaterales es múltiple, muy importante y muy frecuente;⁵⁻¹² su mecanismo principal precisamente el mismo por el cual ejercen sus efectos antiinflamatorios y analgésicos benéficos, es decir, la administración de AINE por cualquier vía inhibe de manera generalizada la producción de prostaglandinas, tanto aquellas involucradas en el proceso inflamatorio, como aquellas relacionadas con diversos procesos fisiológicos a nivel gastroduodenal (GD), renal, plaquetario, etc., y de ahí los efectos adversos observados con su empleo a dichos niveles.¹³⁻¹⁸

Respecto a los múltiples efectos colaterales adversos de los AINE, indudablemente los más importantes por su elevada morbilidad son los observados a nivel del tubo digestivo superior, específicamente la mucosa GD,¹³⁻¹⁶ en donde los AINE producen erosiones y ulceración de la mucosa, situaciones que eventualmente evolucionan a complicaciones severas, muchas de ellas mortales, como hemorragia, perforación u obstrucción, y que auténticamente, como se menciona más adelante, hoy en día han alcanzado dimensiones epidémicas.^{17,19} Así, y como lo ha señalado acertadamente James Fries²⁰ la secuencia epidemiológica en este tipo de situaciones tiene tres etapas fundamentales que son las siguientes; primero, identi-

ficación del problema; segundo, cuantificación del problema y tercero, implementación de estrategias para prevenirlo, abordaje que será seguido en este texto. Por cierto, dado que la literatura al respecto es extraordinariamente extensa y en ocasiones no del todo concluyente, a continuación se presentan para cada una de las diferentes etapas las evidencias más sólidas y de menor controversia.

IDENTIFICACIÓN DE LA GASTROPATÍA POR AINE

La primera evidencia de los eventos adversos de los AINE en el tubo digestivo alto fue presentada por Douthwaite y Lintott en 1938, quienes informaron el daño producido por la aspirina en el estómago.²¹ No obstante, el reconocimiento sobre la importancia de los efectos deletéreos de los AINE a nivel GD se hizo plenamente evidente en el transcurso de las décadas de los 70-80's. Actualmente, dentro de la identificación del problema que representa la administración AINE a nivel GD, particularmente por periodos prolongados, como lo es precisamente el caso de la gran mayoría de las enfermedades reumáticas, es conveniente enfatizar al menos los siguientes aspectos:

Primero, el informe del Comité de Seguridad de Medicamentos del Reino Unido publicado en 1986, ha revelado que el 25% de todas las reacciones adversas secundarias a la administración de medicamentos en la práctica clínica, están relacionadas y/o son secundarias al empleo de AINE, situación que tiene mayor relevancia ante el hecho de que los AINE sólo representaron en el mismo estudio el 5% de todas las prescripciones médicas.²²

Segundo, el consumo de AINE se ha incrementado de manera sustancial en las últimas dos décadas, fundamentalmente por los siguientes tres motivos: a) envejecimiento continuo de la población; b) empleo

* Jefe del Servicio de Reumatología. Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas.
Universidad Veracruzana, Veracruz, Ver.

frecuente de la aspirina y otros AINE como antitrombóticos y c) mayor disponibilidad de productos de venta libre al público (OTC: over the counter), situaciones que en conjunto han contribuido a elevar su consumo, tanto por prescripción médica, como de *motu proprio*. Lo anterior, expresado en cifras, implica que a nivel mundial diariamente más de 30 millones de personas consumen AINE^{7,23} y que se extienden entre 500 y 700 millones de prescripciones de AINE cada año, 70 millones en los Estados Unidos de Norteamérica,²⁴ 20 millones en el Reino Unido²² y 10 millones en Canadá.²⁵

Tercero, desde el punto de vista clínico existen por lo menos tres hechos de gran relevancia que deben ser ampliados y son los siguientes: a) ni la dispepsia ni ningún otro síntoma gastrointestinal representa ser un buen predictor para el desarrollo de daño orgánico grave, particularmente úlcera péptica y sus complicaciones;^{26,27} b) hasta el 81% de los pacientes hospitalizados por complicaciones gastrointestinales secundarias al consumo de AINE, han cursado previamente asintomáticos, es decir, la primera manifestación de intolerancia a los AINE fue precisamente la complicación de una úlcera péptica;¹⁹ c) aunque parezca paradójico, las complicaciones más graves ocurren precisamente en aquellos pacientes que han estado tomando terapia "preventiva" a base de antiácidos, sucralfato o inhibidores H₂,^{27,28} fármacos que como se menciona más adelante no han mostrado ser realmente muy eficaces para prevenir eventos GD graves, y que al menos en el estudio de Tamblyn y col,²⁹ representaron entre ambos más del 75% de la estrategia de manejo terapéutico de la gastropatía por AINE; e) por último, y con el objeto de enfatizar la complejidad que existe entre la presencia de síntomas y daño orgánico, vale la pena agregar que hasta el 40% de los pacientes que toman AINE en quienes mediante endoscopia se demuestra la presencia de gastritis erosiva, generalmente han cursado asintomáticos; a la inversa, hasta el 50% de aquellos que refieren dispepsia de diverso grado, endoscópicamente no es posible demostrar alteración alguna en la mucosa GD.¹⁷

CUANTIFICACIÓN DE LA GASTROPATÍA POR AINE

Los efectos colaterales indeseables de los AINE pueden aparecer prácticamente en todo el aparato digestivo.¹³ Ahora bien, si el compromiso a nivel GD lo dividimos de manera arbitraria en dos grandes categorías, sintomático y orgánico propiamente dicho, te-

nemos que la primera categoría, evaluada a través de la presencia de "dispepsia", ocurre con una frecuencia que varía en los diferentes estudios desde 5% hasta el 50% de todos los consumidores de AINE.¹⁷ Con relación al daño orgánico, aunque se considera que sólo una minoría de los pacientes que consumen AINE de manera crónica -calculada en 1 de cada 10,000 prescripciones de AINE en personas mayores de 65 años- desarrollan úlcera,³⁰ la gran mayoría de los consumidores crónicos de AINE tienen lesiones orgánicas asintomáticas a nivel GD, mismas que en la experiencia de Jaszewski³¹ ocurrieron en el 94% de los individuos que tomaban aspirina y en el 74% de los que recibían otros AINE.

Respecto a la prevalencia de úlceras GD secundarias al consumo de AINE la información existente es muy extensa; por ello, como dato representativo mencionaremos el metaanálisis publicado por Raskin en 1999,³² autor que encontró que de un total de 3,846 pacientes que tomaban AINE y que fueron incluidos en 11 estudios, la prevalencia de úlcera gástrica fue de 21% (rango de 12-30%) en tanto que la prevalencia de úlcera duodenal fue de 9.18% (rango de 5-19%).

En el mismo orden de ideas, quizás hoy en día la información más valiosa y precisa respecto al potencial de gastropatía severa complicada en la población de pacientes con enfermedades reumáticas, es decir, sangrado, perforación, obstrucción y/o muerte secundaria al consumo crónico de AINE, deriva de la base de datos del ARAMIS (Arthritis, Rheumatism and Aging Medical Information System) sistema encaminado a definir al menos cinco dimensiones (muerte, discapacidad, eventos adversos por medicamentos y costos) del curso de las enfermedades reumáticas en los Estados Unidos de Norteamérica (EUA). Así, al analizar las hospitalizaciones por problemas GD en pacientes con artritis reumatoide, Fries²⁰ ha informado una tasa de 1.6 paciente-año, cifra que extrapolada a la población total de pacientes con artritis reumatoide en los EUA arroja la cantidad de 26,000 hospitalizaciones al año por eventos gastrointestinales graves, tan sólo en este padecimiento; además, si la estimación se extiende a todos los consumidores de AINE en los EUA, la cifra se eleva a 80,000 hospitalizaciones/año, de los cuales fallecen anualmente aproximadamente el 10%, es decir, 2,600 de los pacientes con artritis reumatoide y 8,000 de los consumidores de AINE. Como punto de comparación cabe mencionar que las cifras de la FDA sobre el riesgo de úlcera sintomática o complicada secundaria al consumo de AINE son aún más altas, del orden de 2-4% por paciente-año, en tanto que las hospitalizaciones por este concepto ascienden de 100,000 a 200,000

por año y de las cuales aproximadamente el 10%, es decir, entre 10,000 a 20,000 terminan en fallecimientos.^{33,34} Más recientemente Wolfe y col,¹⁷ al analizar de manera conjunta los datos de mortalidad para siete entidades seleccionadas en el año de 1997 en los Estados Unidos de Norteamérica con algunos de los datos publicados sobre el impacto de los efectos adversos gastrointestinales de los AINE^{19,35} han concluido que la cifra de 16,500 muertes por efectos adversos GD en pacientes con artritis reumatoide y osteoartritis producidas por el consumo de AINE: a) es semejante a la mortalidad observada en ese país por la epidemia del SIDA, donde ocurrieron en 1997 un total de 16,885 defunciones por dicho padecimiento; b) causa el mismo número de muertes por asma, cáncer de cérvix y melanoma maligno combinados y c) produce más muertes que todos los accidentes automovilísticos, accidentes en el hogar y accidentes aéreos juntos, situación que ha llevado a dichos autores a proponer que auténticamente nos encontramos ante una "epidemia silenciosa", insospechada por miles de médicos³⁶ y por ende, desconocida por miles de consumidores de AINE a nivel mundial.³⁷ Por último, cabe recordar que actualmente hasta el 80% de todas las defunciones secundarias a úlceras sangrantes son secundarias precisamente al consumo previo de AINE.^{26,35}

IMPLEMENTACIÓN DE ESTRATEGIAS PARA EVITAR LA GASTROPATÍA POR AINE

Las estrategias terapéuticas para el manejo del daño GD producido por AINE podemos dividir las en dos grandes grupos de acciones: primero, aquellas medidas que están encaminadas a definir el empleo óptimo de los AINE y que por lo tanto implican acciones clínicas preventivas y segundo, aquellas que están dirigidas al manejo farmacológico de los efectos adversos de los AINE a nivel GD.

En el grupo de medidas clínicas preventivas, las 10 acciones que pueden ser utilidad en la práctica cotidiana pueden resumirse de la siguiente manera:^{11,16} 1o. Definido el objetivo terapéutico, indique AINE exclusivamente cuando el paciente curse con inflamación; en cambio, cuando el objetivo sea controlar dolor, use analgésicos como acetaminofén, tramadol, hidrocodona, etc. a dosis útiles. 2o. Identifique a todos los pacientes que tengan uno o más de los factores de riesgo anotados en el *cuadro I* y que inequívocamente se han asociado con incremento de los eventos adversos gastrointestinales de los AINE. 3o. Advierta invariablemente a su paciente sobre posibles efectos colaterales de los AINE, particu-

larmente úlcera péptica y sangrado. 4o. Evite el empleo de AINE en pacientes con historia de úlcera o sangrado; de no ser posible, indique desde el inicio un inhibidor específico de COX-2 o bien considere desde el inicio la administración profiláctica de omeprazol o misoprostol como se indica más adelante. 5o. No prescriba AINE a dosis mayores de las recomendadas. 6o. Revise de manera periódica la administración de fármacos con los cuales los AINE tienen interacciones medicamentosas bien conocidas. 7o. Dado que el empleo simultáneo de dos o más AINE clínicamente no se traduce en un incremento de su eficacia, en tanto que se elevan de manera considerable los efectos gastrointestinales adversos, evite siempre la combinación de AINE entre sí. 8o. Evite cuantas veces sea posible la combinación de AINE con corticoesteroides. 9o. Dado que la mayoría de los antiinflamatorios -en diverso grado- alargan los tiempos de coagulación, evite administrar simultáneamente AINE y anticoagulantes. Cuando la administración de AINE y corticoesteroides, así como, AINE y anticoagulantes sea muy necesaria o indispensable, intente desde el inicio un inhibidor selectivo de COX-2. 10o. Controlado el proceso que originó la prescripción del AINE, máxime si el paciente ha estado asintomático, intente siempre emplear la dosis mínima eficaz, incluso, considere su suspensión.

En relación con el manejo farmacológico preventivo, los recursos ampliamente investigados son los

Cuadro I. Factores de riesgo identificados y asociados de manera inequívoca con incremento de úlcera péptica y sus complicaciones secundario al empleo de antiinflamatorios no esteroideos*

Factores	RR ‡
Consumo de AINE	2.74
Edad	
25-49 años	1.0
50-59 años	1.6
60-69 años	3.1
70-80 años	5.6
Consumo regular de AINE + aspirina	3.6
Antecedentes de empleo de inhibidores H ₂	3.9
Uso concomitante de corticoesteroides y AINE	4.4
Historia de sangrado previo	6.7
Dosis de AINE mayor que la recomendada	7.7
Historia de úlcera péptica	9.5
Uso concomitante de anticoagulantes	15
Uso concomitante de ≥ 2 AINE	23

* Tomada de Ramos-Niembro F (31). ‡ RR = riesgo relativo. Otros factores de riesgo no anotados en el cuadro por ser motivo de controversia son los siguientes: enfermedad cardiovascular o artritis reumatoide preexistentes, consumo de alcohol y tabaco e infección por *H. Pylori*.

siguientes: a) antiácidos; b) sucralfato; c) inhibidores H₂; d) prostaglandinas sintéticas del tipo del misoprostol; e) inhibidores de la bomba de ácido y f) antiinflamatorios más seguros, vgr. empleo de los inhibidores específicos de COX-2.

Respecto al empleo de antiácidos y sucralfato, se ha informado que ambos productos carecen de valor para la prevención del desarrollo de úlcera péptica y sus complicaciones.^{19,27,38} En lo referente a los inhibidores H₂, centraremos nuestra discusión en los dos derivados de este grupo con los que existe mayor experiencia, la ranitidina y la famotidina. Respecto a la primera, si bien es cierto que se ha demostrado que su empleo reduce de manera significativa la aparición de erosiones y úlceras a nivel duodenal³⁹ desafortunadamente la ranitidina no tiene el mismo efecto a nivel gástrico, que es precisamente el sitio de mayor prevalencia del daño causado por los AINE.^{17,32} Por su parte la famotidina, a dosis de 40 mg diarios, al igual que la ranitidina es efectiva en la prevención de úlceras duodenales, pero no para las úlceras de localización gástrica; no obstante, cuando la dosis de famotidina se duplica a 80 mg/día, sí se observa una reducción importante de la incidencia acumulativa de úlceras duodenales y gástricas en pacientes que reciben AINE.⁴⁰ Además, si a lo expresado previamente agregamos que de acuerdo con Singh y col²⁷ y Avorn y col²⁸ las complicaciones más graves ocurren precisamente en los pacientes asintomáticos que reciben AINE y tratamiento profiláctico a base de antiácidos, sucralfato y/o inhibidores H₂, y segundo, que precisamente el empleo de este tipo de productos es una de las prácticas médicas más frecuentes en el manejo de la gastropatía por AINE²⁹ no es difícil proponer que en buena medida estos dos factores contribuyen a la frecuencia tan elevada de gastropatía por AINE que se observa actualmente.

Ahora bien, una vez definido y aclarado que el mecanismo fundamental del daño GD de los AINE era precisamente la inhibición generalizada de la síntesis de prostaglandinas,^{17,18} se probó con gran éxito la hipótesis de que la administración externa de prostaglandinas, específicamente el misoprostol, podría prevenir el desarrollo de daño GD grave por AINE.^{38,41} En efecto, el estudio que ha definido claramente el papel protector del misoprostol en la gastropatía secundaria al empleo crónico de AINE es el estudio MUCOSA (por sus siglas en inglés: Misoprostol Ulcer Complications Outcomes and Safety Assessment) publicado por el grupo de Silverstein *et al* en 1995,⁴³ trabajo donde se incluyeron 8,843 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide con

edad promedio de 67.6 ± 7 años, y que recibían tratamiento continuo con 10 tipos diferentes de AINE, solos o asociados con corticoesteroides, los cuales fueron asignados de manera aleatoria a recibir placebo o misoprostol; al término del estudio al sexto mes, se encontró que 4 dosis diarias de 200 µg de misoprostol cada una, fueron capaces de disminuir de manera estadísticamente significativa, del orden del 40%, alteraciones gastrointestinales serias, tanto úlceras gástricas como úlceras duodenales y sus complicaciones potenciales como sangrado, perforación, obstrucción y muerte, beneficios que se incrementan hasta el 87% en un subgrupo de pacientes con riesgo muy elevado de presentarlas,⁴⁴ cifra incluso mayor a la de 80% de disminución de incidencia de úlcera péptica mediante el empleo de misoprostol informada por Graham y col.⁴² No obstante lo anterior, es necesario enfatizar que aún existen algunos inconvenientes con el manejo rutinario del misoprostol en la prevención de la gastropatía por AINE como son: primero, su empleo no exento de efectos colaterales, dado que, hasta el 20% de los enfermos que reciben misoprostol refieren diarrea, dolor abdominal, flatulencia, sensación de llenura, etc., situación que incluso hace necesaria su suspensión en un buen número de pacientes; segundo, el misoprostol no es un fármaco del todo efectivo para el control de la dispepsia y tercero, su costo es elevado,^{45,46}

Respecto a los inhibidores de la bomba de ácido, dos estudios recientes han venido a definir de manera apropiada el papel potencial individual de la ranitidina, el misoprostol y el omeprazol en el manejo y prevención de las complicaciones GD graves de los AINE.^{47,48} El primero de ellos denominado estudio ASTRONAUT (por sus siglas en inglés: Acid Suppression Trial: Ranitidine *versus* Omeprazole for NSAID-Associated Ulcer Treatment) ha informado que en pacientes con antecedentes de úlcera péptica duodenal o gástrica, complicada o no, o bien con alteraciones endoscópicas comprobadas mediante endoscopia (> 10 erosiones a nivel gástrico o duodenal) y que requirieron el uso continuo de AINE (naproxen, indometacina, etc.) solos o asociados a prednisona, la administración de omeprazol a dosis de 20 mg/día cicatrizó y previno las úlceras más efectivamente que 300 mg de ranitidina diarios en dos dosis.⁴⁷ El segundo estudio denominado OMNIUM (por sus siglas en inglés: Omeprazole *versus* Misoprostol for NSAID-Induced Ulcer Management) informó que la tasa global de tratamiento exitoso de úlceras, erosiones y síntomas asociados al empleo de AINE fueron similares para 20 ó 40 mg diarios de omeprazol y 800 mg/día de misoprostol en

cuatro dosis durante 8 semanas; así mismo, la terapia de mantenimiento con omeprazol durante seis meses mantuvo en remisión un número mayor de pacientes en comparación con misoprostol o placebo (61 vs 48% vs 27%, respectivamente) en tanto que la frecuencia de úlceras duodenales fue de 3, 10 y 12% y la recurrencia de úlceras gástricas de 13, 10 y 32% para los grupos de omeprazol, misoprostol y placebo, respectivamente.⁴⁸

Ante el panorama presentado previamente, una alternativa al gravísimo problema que representa actualmente la gastropatía inducida por AINE es precisamente el empleo de AINE más seguros, es decir, medicamentos que conserven su potencial antiinflamatorio y analgésico sin producir los efectos colaterales tantas veces mencionados. En este sentido, el descubrimiento y caracterización de las dos isoformas de ciclooxigenasas humanas, la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2),^{49,50} definitivamente han abierto una nueva modalidad terapéutica con la disponibilidad de medicamentos que inhiben de manera selectiva y específica la COX-2, es decir, la enzima relacionada fundamentalmente con la síntesis de prostaglandinas que participan en el proceso inflamatorio, respetando simultáneamente la COX-1, enzima relacionada fundamentalmente con la producción de prostaglandinas con actividades fisiológicas y protectoras, lográndose de esta manera disminuir los efectos adversos de los AINE causados por el bloqueo de prostaglandinas que regulan diversas funciones homeostáticas a nivel gastrointestinal.¹¹ Así, hoy en día existen en México como en muchos otros países alrededor del mundo los dos inhibidores específicos de la COX-2 disponibles, el celecoxib y el rofecoxib, fármacos que han mostrado, por un lado tener una eficacia antiinflamatoria y analgésica comparable a los AINE no específicos como naproxen, diclofenaco, ibuprofen, ketoprofen, indometacina, sulindac y otros más, y por otro, brindar una mayor seguridad a nivel del aparato digestivo, sistema de coagulación y riñón.

En el caso del celecoxib, se ha informado que 200 mg/día en pacientes con enfermedad articular degenerativa y 400 mg/día en pacientes con artritis reumatoide durante 2 semanas, tienen una eficacia comparable a dosis terapéuticas de naproxen 500 mg dos veces al día;⁵¹ en otro estudio donde se analizó la eficacia del mismo fármaco durante 6 meses en 655 pacientes con artritis reumatoide que fueron asignados a recibir 400 mg/día de celecoxib vs 150 mg/día de diclofenaco, los dos medicamentos fueron igualmente eficaces respecto a la actividad antiinfla-

matoria y analgésica evaluada a través del número de articulaciones inflamadas y dolorosas, respectivamente.⁵² En relación con el rofecoxib, Ehrlich *et al*⁵³ han informado que 25 mg/día de rofecoxib fueron significativamente superiores a placebo en un estudio de seis semanas de duración en pacientes con enfermedad articular degenerativa. Respecto a la seguridad GD del celecoxib, en los dos estudios mencionados previamente, Simon *et al*⁵¹ informaron que el 19% de los pacientes que recibieron naproxen desarrollaron úlceras gástricas, mientras que ello no ocurrió en ninguno de los pacientes que recibieron celecoxib. Por su parte Emery *et al*⁵² al comparar los efectos adversos gastrointestinales en pacientes con artritis reumatoide que recibieron celecoxib o diclofenaco durante 6 meses, informaron úlceras GD en el 15% de los pacientes que tomaron o en comparación con 4% de los que recibieron celecoxib, independientemente de la presencia o ausencia de *H. pylori*, siendo la tasa de suspensión del diclofenaco por efectos gastrointestinales adversos casi tres veces mayor en comparación con celecoxib (16% vs 6%). Más recientemente, Goldstein *et al*⁵⁴ han presentado el análisis de 14 estudios en los que se incluyeron un total de 11,008 pacientes con osteoartritis o artritis reumatoide tratados con placebo (n = 1,864), celecoxib a dosis de 25-400 mg (n = 6,376) y diversos AINE no específicos del tipo del naproxen 500 mg dos veces al día, diclofenaco 50 o 75 mg dos veces al día o ibuprofen 2.4 g al día (n = 2,768) durante 2 a 24 semanas y en quienes se investigó el desarrollo de eventos gastrointestinales graves como perforación, sangrado u obstrucción de una úlcera. El meta-análisis reveló una incidencia anual de eventos gastrointestinales graves (perforación, sangrado u obstrucción) del orden de 0%, 0.2% y 1.68% para placebo, celecoxib y otros AINE (naproxen, diclofenaco e ibuprofen) respectivamente, cifras estadísticamente significativas (p < 0.05) al comparar placebo y celecoxib con otros AINE no específicos y sin significado estadístico entre celecoxib y placebo. Así mismo, en otro estudio⁵⁵ donde se analizó la seguridad gastrointestinal de 25 y 50 mg diarios de rofecoxib vs 2.4 g diarios de ibuprofen o placebo en 775 pacientes con osteoartritis evaluados a 12 y 24 semanas de tratamiento, la presencia de úlceras fue significativamente menor en los pacientes tratados con rofecoxib que ibuprofen (5.3 %, 8.8% y 29.2%; 9.9%, 12.4% y 46.8%, a las 12 y 24 semanas, para 25 o 50 mg de rofecoxib y 2.4 g de ibuprofen, respectivamente). Recientemente Alarcón y Barreda⁵⁶ han publicado un estudio multicéntrico realizado en Méxi-

co, mismo que investigó la eficacia y seguridad gastrointestinal de celecoxib vs naproxen, en 422 pacientes con enfermedad articular degenerativa, los cuales fueron asignados aleatoriamente a recibir celecoxib 100 mg dos veces al día vs naproxen 500 mg dos veces al día. Al término del estudio al tercer mes, la eficacia de ambos fármacos, medida mediante la evaluación global de la osteoartritis por el paciente y el médico, así como, a través de una escala visual análoga del dolor y la capacidad funcional, fue comparable para los dos medicamentos. Respecto a la seguridad gastrointestinal evaluada mediante endoscopia en 114 de los 422 pacientes, de los cuales 56 recibieron naproxen y 58 celecoxib, la incidencia acumulada de úlceras gástricas y duodenales a las 12 semanas fue de 14.3 % (8/56 pacientes) en el grupo de naproxen, en comparación con 0% (0/58 pacientes) en el grupo de celecoxib; además, el desarrollo de erosiones gástricas y duodenales comprobadas mediante endoscopia se documentó en el 25.8% de los pacientes que recibieron celecoxib, en comparación con el 58.9% de los enfermos que recibieron naproxen, siendo ambas cifras estadísticamente significativas en favor del celecoxib. Por último, un estudio reciente de farmacovigilancia relacionado con informes adversos recibidos por la FDA sobre la seguridad gastrointestinal del celecoxib, reveló que el producto es notablemente seguro.⁵⁷

Para concluir, mencionaremos los dos estudios más recientes de la ya extensa información existente sobre los inhibidores específicos de COX-2, el denominado estudio CLASS (Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study)⁵⁸ y el denominado estudio VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research)⁵⁹ proyectos multicéntricos y multinacionales, en los cuales se investigó nuevamente la seguridad y eficacia clínica del celecoxib y rofecoxib, respectivamente. Respecto al estudio CLASS, se incluyeron un total de 7,968 enfermos con osteoartritis o artritis reumatoide que fueron asignados a recibir al azar celecoxib 800 mg/día vs dosis terapéuticas de diclofenaco (150 mg/día) o ibuprofen (2.4 g/día). Al término del estudio al sexto mes, no se encontraron diferencias significativas en lo que se refiere a eficacia de ninguno de los tres fármacos, en tanto que al comparar los efectos adversos de los mismos, se encontró una incidencia significativamente menor de úlceras sintomáticas y/o complicaciones de las mismas con el empleo de dosis supratrapéuticas de celecoxib -el doble de la dosis recomendada para la artritis reumatoide y 4 veces la dosis recomendada para la osteoartritis- en comparación con las dosis

terapéuticas de diclofenaco o ibuprofen, disminución que incluso fue mayor en los pacientes que no tomaban aspirina a dosis bajas de manera concomitante para prevenir eventos tromboembólicos.⁵⁸

Por su parte, en el estudio VIGOR, publicado prácticamente de manera simultánea, se incluyeron 8,076 pacientes con artritis reumatoide que recibieron en forma ciega durante 9 meses en promedio, rofecoxib 50 mg/día vs naproxen 1 g/día. Durante el seguimiento se observaron 2.1 eventos gastrointestinales confirmados por 100-años-paciente en el grupo de rofecoxib en comparación con 4.5 eventos gastrointestinales confirmados por 100-años-paciente en el grupo de naproxen; respecto a las complicaciones confirmadas como sangrado masivo, perforación u obstrucción, nuevamente la tasa fue significativamente inferior en el grupo que recibió rofecoxib que en los pacientes que recibieron naproxen, con cifras de 0.6 eventos confirmados por 100-años-paciente vs 1.4 eventos confirmados por 100-años-paciente, respectivamente. Cabe agregar que en este estudio no se permitió el empleo concomitante de aspirina, aun en aquellos pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, y si bien no se encontró significancia estadística, la incidencia de infarto del miocardio fue mucho menor en los pacientes que recibieron naproxen que en aquellos que recibieron rofecoxib, aunque, la mortalidad global durante el periodo de estudio fue semejante para ambos fármacos.⁵⁹

En resumen, y de conformidad con los datos mencionados previamente, se pueden elaborar las siguientes conclusiones:

1. La administración de AINE que inhiben tanto la COX-1 como la COX-2, particularmente por periodos prolongados, se asocia de manera inequívoca a morbilidad elevada, tan sólo por lo que toca a sus efectos colaterales adversos a nivel del tubo digestivo superior.
2. Potencialmente -en mayor o menor grado- todos los AINE no específicos pueden producir el mismo tipo de daño a nivel gastroduodenal.
3. La información referida previamente justifica ampliamente la denominación de "epidemia silenciosa" expresada por Wolfe *et al*¹⁷ para referirse a la gastropatía por AINE, así como el concepto expresado por James Fries⁶⁰ en el sentido de que la "gastropatía por AINE es la segunda enfermedad "reumática" de mayor mortalidad".
4. Aunque la identificación de factores de riesgo y particularmente las estrategias terapéuticas a base de misoprostol e inhibidores de la bomba de

ácido pueden disminuir de manera importante el desarrollo de úlcera y sus complicaciones, definitivamente ambas conductas no son suficientes para abatir la gastropatía secundaria al empleo de AINE no específicos.

5. Aunque el desarrollo de daño gastroduodenal orgánico grave secundario a la administración AINE como úlceras, perforación, hemorragia, etc., no se ha eliminado al 100%, su frecuencia sí se ha logrado disminuir de manera estadísticamente significativa con el empleo de los inhibidores específicos de COX-2, lo cual apoya el concepto de que una de las soluciones para este gravísimo problema, es precisamente el empleo de antiinflamatorios más seguros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hart FD, Huskisson EC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Current status and rational therapeutic use. *Drugs* 1984; 27: 232-255.
2. Brogden RN. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics other than salicylates. *Drugs* 1986; 32: (Suppl 4) 27-45.
3. Clements PJ, Paulus HE. Nonsteroidal antirheumatic drugs. In: *Textbook of Rheumatology*. Fifth Edition. Kelly WN, Harris DE, Ruddy S, Sledge CB, Editors. W. B. Saunders Co. Philadelphia 1997: 707-740.
4. Furst DE, Paulus HE. Aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: *Arthritis and allied conditions*. 12th Edition. McCarty DJ & Koopman WJ. Editors. Lea & Febiger. Philadelphia 1993: 567-602.
5. Rainsford KD. Mode of action, uses, and side effects of anti-inflammatory drugs. *Advances in Anti-Rheumatic Therapy*. Rainsford KD, Ed. CRC Press. Boca Raton 1995: 59-95.
6. Velo GP, Milanino R. Nongastrointestinal adverse reactions to NSAID. *J Rheumatol* 1990; 17: (Suppl 20) 42-45.
7. O'Brien WM, Bagby GF. Rare adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol* 1985; 12: 13-20.
8. O'Brien WM, Bagby GF. Rare adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol* 1985; 12: 347-353.
9. O'Brien WM, Bagby GF. Rare adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol* 1985; 12: 562-567.
10. O'Brien WM, Bagby GF. Rare adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol* 1985; 12: 785-790.
11. Ramos Niembro F. Antiinflamatorios no esteroideos (Parte I). Del ácidoacetilsalicílico (1899) a los inhibidores selectivos de COX-2 (1999). *Rev Mex Reumatol* 2000; 15: 142-159. (Parte II) *Rev Mex Reumatol* 2000; 15: 170-182.
12. Abramson SB, Weissmann G. The mechanism of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1-9.
13. Cryer B, Kimmey MB. Gastrointestinal side effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Med* 1998; 105 (1B): 20S-30S.
14. Lichtenstein DR, Syngal S, Wolfe MM. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 5-18.
15. Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ *et al*. Gastrointestinal damage associated with use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Eng J Med* 1992; 327: 749-754.
16. Ramos-Niembro F. Gastropatía producida por antiinflamatorios no esteroideos. Una epidemia silenciosa? *Rev Universitaria (Mex)* (En prensa).
17. Wolfe M, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Eng J Med* 1999; 340: 1888-1899.
18. Schoen RT, Vender RJ. Mechanism of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced gastric damage. *Am J Med* 1989; 86: 449-458.
19. Singh G, Ramey DR. NSAID induced gastrointestinal complications: The ARAMIS perspective-1997. *J Rheumatol* 1998; 25: (Suppl 51) 8-16.
20. Fries J. Toward an understanding of NSAID-related adverse events: the contribution of longitudinal data. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: (Suppl 102) 3-8.
21. Douthwaite AH, Lintott GAM. Gastroscopic observations of effect of aspirin and certain other substances on stomach. *Lancet* 1938; ii: 222-225.
22. Committee on the Safety of Medicines. CSM update: nonsteroidal antiinflammatory drugs and serious gastrointestinal adverse reactions-1. *BMJ* 1986; 292: 614.
23. Gibson T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: another look. *Br J Rheumatol* 1989; 27: 87-90.
24. Gabriel SE, Jaakkimainen RL, Bombardier C. The cost-effectiveness of misoprostol for nonsteroidal antiinflammatory drug-associated adverse gastrointestinal events. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 447-459.
25. *National Totals for prescriptions of Antiarthritic Drug Therapies in Canada*. Montreal: IMS Canada; 1997.
26. Armstrong CP, Blower AL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulcerations. *Gut* 1987; 28: 257-532.
27. Singh G, Ramey DR, Morfeld D *et al*. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. *Arch Int Med* 1996; 156: 1530-1536.
28. Avorn JU, Solomon D, Levin R *et al*. Epidemiologic analysis of prophylactic drug use and NSAID gastropathy. *Arthritis Rheum* 1996; 39: (Suppl) S185 (Abstract 827).
29. Tamblyn R, Berkson L, Dauphinee D *et al*. Unnecessary prescribing of NSAIDs and the management of NSAID-related gastropathy in medical practice. *Ann Int Med* 1997; 127: 429-438.
30. Langman MJS, Wainwright P, Lawson DH *et al*. Risk of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 1075-1078.
31. Jaszweski R. Frequency of gastroduodenal lesions in asymptomatic patients on chronic aspirin or non steroidal antiinflammatory drugs. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 10-13.
32. Raskin JB. Gastrointestinal effects of nonsteroidal antiinflammatory therapy. *Am J Med* 1999; 106 (5B):3S-12S.
33. Labeling revisions for NSAIDs. *FDA Drug Bull* 1989; 19: 3-4.
34. Paulus HE. FDA Arthritis Advisory Committee Meeting: Post-marketing surveillance of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 1168-1169.
35. Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 1998; 105 (1B) 31S-38S.
36. Rothenberg RJ, Holcomb JP. Guidelines for monitoring NSAIDs. Who listened? *J Clin Rheumatol* 2000; 5: 258-265.
37. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID-induced GI complications. *J Rheumatol* 1999; 26: (Suppl 56) 18-24.
38. Agrawal NM, Roth S, Graham DY *et al*. Comparison of misoprostol and sucralfate in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulcer: a randomized, controlled trial. *Ann Int Med* 1991; 115: 195-200.

39. Ehsanullah RSB, Page MC, Tidesley G *et al*. Prevention of gastroduodenal damage induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: controlled trial with ranitidine. *BMJ* 1988; 297: 1017-1021.
40. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ *et al*. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Eng J Med* 1996; 334: 1435-1439.
41. Walt RP. Misoprostol for the treatment of peptic ulcer and antiinflammatory-drug-induced gastroduodenal ulceration. *N Eng J Med* 1992; 327: 1575-1580.
42. Graham DY, White RH, Moreland LW *et al*. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. *Ann Int Med* 1993; 119: 257-262.
43. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR *et al*. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving non-steroidal antiinflammatory drugs. A randomized double-blind, placebo controlled trial. *Ann Int Med* 1995; 123: 241-249.
44. Simon LS, Hatoum HT, Bittman RM *et al*. Risk factors for serious non-steroidal-induced gastrointestinal complications: regression analysis of the MUCOSA trial. *Fam Med* 1996; 28: 202-208.
45. Gabriel SE, Campion ME, O'Fallon M. Patient preferences for nonsteroidal antiinflammatory drug related gastrointestinal complications and their prophylaxis. *J Rheumatol* 1993; 20: 358-361.
46. Maetzel A, Ferraz MB, Bombardier C. The cost-effectiveness of misoprostol in preventing serious gastrointestinal events associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 16-25.
47. Yeomans ND, Zsolt T, Juhász L *et al*. A comparison of omeprazol with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Eng J Med* 1998; 338: 719-726.
48. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepński L *et al*. Omeprazol compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Eng J Med* 1998; 338: 727-734.
49. Fu J, Masferrer J, Seibert K *et al*. The induction and supresion of prostaglandin H2 synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Clin Invest* 1990; 86: 1375-79.
50. Xie W, Chipman JG, Robertson DL *et al*. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1991; 88: 2692-2696.
51. Simon LS, Lanza FL, Lipsky PE *et al*. Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor: efficacy and safety in two placebo-controlled trials in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, and studies of gastrointestinal and platelet effects. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1591-1602.
52. Emery P, Zeidler H, Kvien TK *et al*. Celecoxib versus diclofenac in long term management of rheumatoid arthritis: randomized double-blind comparison. *Lancet* 1999; 354: 2106-2111.
53. Ehrlich EW, Schnitzer T, McIlwain H *et al*. Effect of specific COX-2 inhibitor in osteoarthritis of the knee: a 6 week double blind, placebo controlled pilot study of rofecoxib. *J Rheumatol* 1999; 26: 2438-2447.
54. Goldstein JL, Silverstein F, Agrawal NM *et al*. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1679-1690.
55. Hawkey C, Laine L, Simon T *et al*. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 370-377.
56. Alarcón-Ginori A, Barreda-Abascal R. Celecoxib vs Naproxeno, eficacia y tolerabilidad en osteoartritis. Estudio multicéntrico comparativo, doble ciego aleatorizado. *Rev Mex Reumatol* 2000; 15: 95-105.
57. Singh G, Ramey DR, Triadafilopoulos G. Early experience with selective COX-2 inhibitors: safety profile in over 340,000 patient years of use. *Arthritis Rheum* 1999; 42: (Suppl) S296.
58. Silverstein F, Faich G, Goldstein JL *et al*. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1247-1255.
59. Bombardier C, Laine L, Reicin A *et al*. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 2000; 343: 1520-1528.
60. Fries J. NSAID Gastropathy: the second most deadly rheumatic disease? Epidemiology and risk appraisal. *J Rheumatol* 1991; 18: 6-10.