

ACTUALIZACIONES
EL MEDICO

Lesiones gastrointestinales por AINE: lesiones y medidas de prevención

Ángel Lanas y Gianfranco Narduli

Lesiones gastrointestinales por AINE: lesiones y medidas de prevención

ÍNDICE

● Introducción	3
● Puntos Clave	5
EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS AINE A NIVEL GASTROINTESTINAL	6
● Puntos Clave	7
DISPEPSIA Y AINE	8
● Puntos Clave	8
EFFECTOS SECUNDARIOS EN EL TRACTO DIGESTIVO SUPERIOR DE LOS AINE TRADICIONALES (NO SELECTIVOS)	9
● Puntos Clave	9
EFFECTOS ADVERSOS GASTROINTESTINALES Y COXIB	10
● Puntos Clave	11
COMPLICACIONES DEL TRACTO GASTROINTESTINAL INFERIOR POR AINE TRADICIONALES	12
EFFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO CON COXIB EN EL TRACTO DIGESTIVO INFERIOR	13
● Puntos Clave	14
EFFECTOS ADVERSOS NO GASTROINTESTINALES EN EL USO DE AINE	15
● Eventos trombóticos cardiovasculares relacionados al uso de coxib	15
● Eventos cardiovasculares trombóticos relacionados a AINE tradicionales (no selectivos)	16
● Puntos Clave	17
RIESGOS TROMBÓTICOS CON AINE Y COXIB EN UN CONTEXTO GENERAL	18
● Efectos adversos a nivel renovascular	18
● Puntos Clave	19
VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA TERAPIA ACTUAL PARA LA PREVENCIÓN DE LA LESIÓN GASTROINTESTINAL EN PACIENTES QUE PRECISAN AINE	20
● Misoprostol	20
● Inhibidores de la bomba de protones (IBP)	21
● Inhibidores selectivos COX-2 (coxib)	22
● Puntos Clave	23
EFFECTOS GI AL COMPARAR AINE NO SELECTIVOS + IBP CON COXIB	24
● Diferencias en los efectos en el tracto digestivo inferior entre los AINE no selectivos y los coxib	24
● Terapia combinada: coxib+IBP	25
● Papel de la erradicación del <i>H. pylori</i>	25
● Puntos Clave	27
LA MEJOR ESTRATEGIA PARA CADA PACIENTE	28
● Tratamiento de las lesiones y de la dispepsia	30
● Puntos Clave	31
ENTEROPATÍA POR AINE: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO	32
BIBLIOGRAFÍA	33

Lesiones gastrointestinales por AINE: lesiones y medidas de prevención

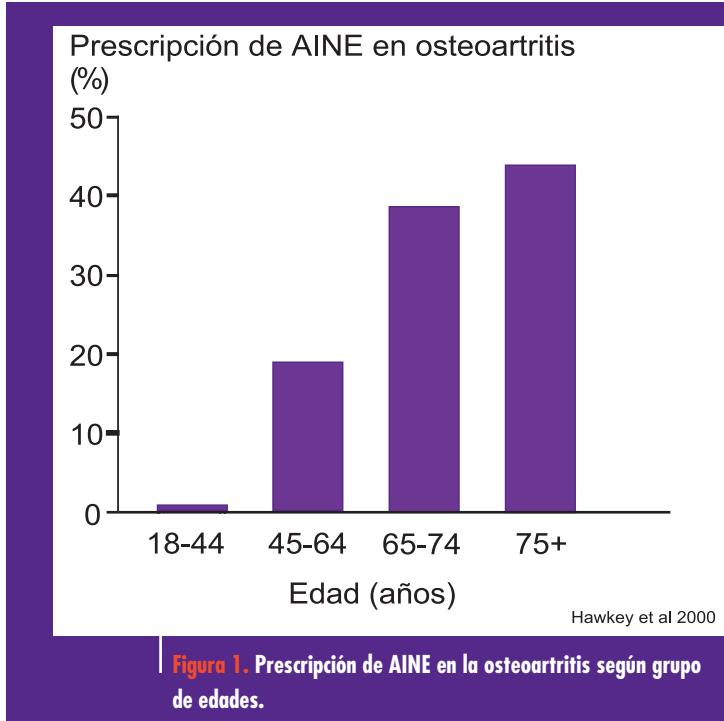
Ángel Lanas* y Gianfranco Narduli**

*Profesor de Medicina. Universidad de Zaragoza. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Hospital Clínico Universitario.

**Especialista de Aparato Digestivo. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son unos de los medicamentos más usados para el control del dolor y la inflamación a nivel mundial. Su elevado uso en patologías como las osteoarticulares (1,2) (**figura 1**) explica en parte el incremento de su prescripción en España, dado el progresivo envejecimiento de nuestra población. En el año 2005 se prescribieron en España más de 40 millones de unidades de AINE y en el 2006 esta cifra se acercó a los 44 millones, con un incremento del 9,2%. En un estudio que utilizó información global del Sistema Sanitario Español, se señala que el alcance del consumo de AINE en España es de al menos el 20% de la población adulta (3). Este dato es aún más relevante al conocer el hecho de que el uso de AINE y aspirina (ASA) fuera de prescripción puede superar en varias veces dicha cifra. También en Europa los AINE son uno de los medicamentos más usados y representan menos del 7,7% de todas las prescripciones médicas (4).

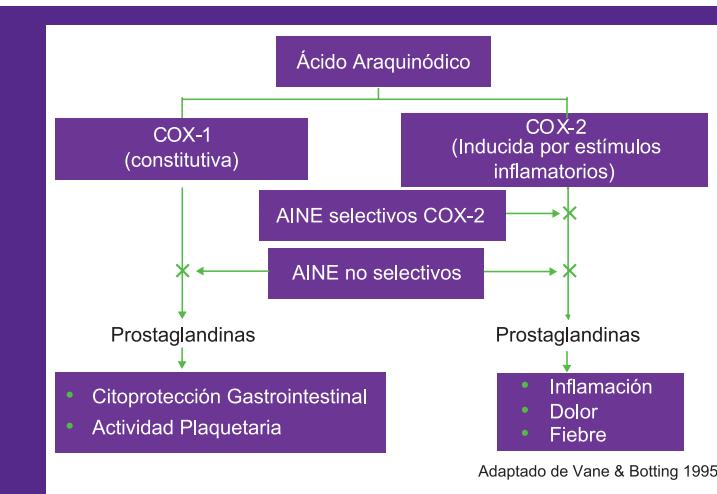


| **Figura 1.** Prescripción de AINE en la osteoartritis según grupo de edades.

Los AINE tradicionales inhiben las dos isoenzimas de la ciclooxigenasa (COX), encargadas de actuar sobre el ácido araquidónico para su transformación en prostaglandinas y tromboxanos, los cuales a su vez están involucrados en los fenómenos de inflamación, dolor y la agregación plaquetaria. La COX-1 se expresa constitutivamente en muchos tejidos produciendo prostanoides que están envueltos en la defensa y reparación de la mucosa gastrointestinal, en la agregación plaquetaria y la trombosis, y en algunas vías de la regulación del dolor en el Sistema Nervioso Central. La COX-2 también se expresa constitutivamente en tejidos como el endotelio vascular, el riñón y algunas zonas del Sistema Nervioso Central, pero además puede ser inducida en muchos tejidos y en los leucocitos como respuesta a un estímulo inflamatorio (5-7) (**figura 2**).

El principal beneficio en los AINE tradicionales (inhibidores no selectivos de la COX) deriva de su efecto antiinflamatorio y analgésico, pero su uso también trae consigo un efecto adverso gastrointestinal (GI) en muchos pacientes. Los inhibidores selectivos COX-2 (también llamados coxib) tienen un perfil de seguridad GI significativamente mejor, sin embargo, datos recientes señalan que su uso prolongado se puede asociar a un incremento del riesgo a sufrir eventos cardiovasculares de origen trombótico. Los inhibidores de la COX comparten entre sí otros efectos beneficiosos (por ejemplo, el efecto preventivo sobre algunos tipos de cáncer, sobre todo cancer gastrointestinal y en especial cáncer de colon), así como efectos adversos en común (por ejemplo, la inducción de hipertensión) (8). Además, la aspirina (ASA) tiene un efecto único y específico dentro de este grupo de AINE tradicionales a través de la inhibición selectiva e irreversible a la COX-1 y por tanto sobre la agregación plaquetaria. La aspirina a dosis < 300 mg/día actúa inhibiendo selectivamente a la COX-1 que trae consigo un efecto cardioprotector, pero que también se acompaña de un riesgo de complicaciones GI que es claramente dosis dependiente (9) (**figura 3**).

Los diferentes perfiles de estos medicamentos, así como las recientes evidencias de sus efectos colaterales no sólo a nivel GI sino también a nivel cardiovascular (CV), hace más complejo el tomar una decisión de cuál es la mejor estrategia para un paciente en quien se desee un tratamiento antiinflamatorio o analgésico.



| **Figura 2.** Subtipos de COX y su inhibición por AINE tradicionales y selectivos de COX-2

Adaptado de Vane & Botting 1995

Los objetivos en esta revisión serán:

a) Analizar la evidencia clínica actual de los efectos adversos asociados al uso de AINE.

b) Analizar la evidencia clínica de las terapias para la prevención de los efectos colaterales a nivel GI.

c) Señalar, en base a la evidencia, el mejor tratamiento de prevención para cada paciente individualmente y en los diferentes escenarios posibles.

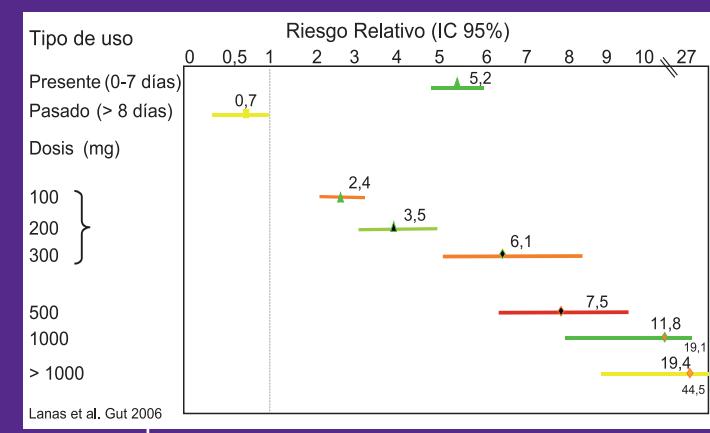


Figura 3. Riesgo de sangrado GI superior y uso de aspirina.

Puntos Clave

- Los AINE son medicamentos indicados hasta en un 20% de los adultos para el control del dolor y la inflamación a través de su efecto inhibitorio de la ciclooxigenasa (COX).
- La COX tiene dos isoenzimas (COX1 y COX2) que son inhibidas en forma global por los AINE no selectivos (tradicionales), mientras que los AINE selectivos (también conocidos como coxib) inhiben selectivamente a la COX2.

Efectos secundarios de los AINE a nivel gastrointestinal

El principal mecanismo causante de los efectos secundarios del tracto GI superior asociados a los AINE es la inhibición sistémica de la síntesis de prostaglandinas, que están implicadas en la reparación y defensa de la mucosa intestinal (5-7), aunque hay otros mecanismos asociados (11). El efecto neto de los efectos de los AINE en la mucosa gastroduodenal es alterar la barrera mucosa protectora frente al ácido gástrico. Este ácido, junto con la acción corrosiva de la pepsina, exacerba y potencia el daño mucoso gástrico iniciado por el efecto de la inhibición de prostaglandinas. El ácido gástrico desempeña así un papel fundamental en el daño gastroduodenal asociado a los AINE. La elevación del pH intragástrico por encima de 4 es, por tanto, clave en el tratamiento y prevención de los efectos secundarios del tracto GI superior vinculados al uso de AINE (12).

Hasta un 50-60% de los pacientes tratados con AINE pueden desarrollar algún tipo de efecto secundario gastrointestinal. La toxicidad gastrointestinal de los AINE puede categorizarse en tres grupos diferenciados con repercusiones clínicas diferentes: 1. lesiones de la mucosa diagnosticadas mediante endoscopia, aún siendo asintomáticas; 2. síntomas como dispepsia, pirosis, náuseas, vómitos y dolor abdominal; y 3. complicaciones serias que precisan hospitalización, tales como hemorragia, perforación, obstrucción o el sangrado (10). La frecuencia de las lesiones endoscópicas es alta pero la relevancia clínica de ellas es limitada y dudosa. Se estima que entre 15 a un 40% de los pacientes que toman AINE experimentan dispepsia (13). Sin embargo, este frecuente efecto adverso no es un buen indicador de la posibilidad de desarrollar complicaciones gastrointestinales serias, tales como las hemorragias digestivas. De hecho, el 50-60% de los pacientes que desarrollan una úlcera o una complicación grave no presentan ningún síntoma ni signo previo (13,14). Finalmente, hasta un 1,5% de los pacientes que toman AINE tradicionales desarrollarán una complicación grave y un 5% de ellos fallecerán por esta causa, lo que en España se traduce en 15 casos por cada 100.000 pacientes que utilizan AINE durante al menos un mes (3,9).

El riesgo relativo de hemorragia digestiva (HD) varía entre los diversos AINE, apreciándose que en el caso del celecoxib (selectivo) es comparable al de aquellos pacientes sin tratamiento y, mientras productos como aceclofenaco, diclofenaco e ibuprofeno tienen un bajo riesgo relativo de HD, otros productos como el piroxicam y el ketorolaco tienen un riesgo alto al compa-

rarlo con pacientes sin tratamiento. Muchas de estas diferencias encontradas en práctica clínica se deben a las diferentes dosis utilizadas. Así, mientras ibuprofeno se utiliza en dosis analgésicas (menor o igual a 1200 mg/día), piroxicam se utiliza a dosis máximas. La vida media de los fármacos en plasma también influye (larga para piroxicam), al igual que la relativa selectividad para COX-2 (diclofenaco) (13) (**figura 4**).

AINE	Adjusted conditional RR (95% CI)	
Celecoxib	1,0 (0,4–2,1)	Bajo
Aceclofenaco	2,6 (1,5–4,6)	
Diclofenaco	3,1 (2,3–4,2)	
Ibuprofeno	4,1 (3,1–5,3)	
Naproxeno	7,3 (4,7–11,4)	
Lornoxicam	7,7 (2,4–24,4)	
Ketoprofeno	8,6 (2,5–29,2)	
Indometacina	9,0 (3,9–20,7)	
Meloxicam	9,8 (4,0–23,8)	
Piroxicam	12,6 (7,8–20,3)	
Ketorolaco	14,4 (5,2–39,9)	

Lanas A, et al. Gut 2006;55(12):1731-8

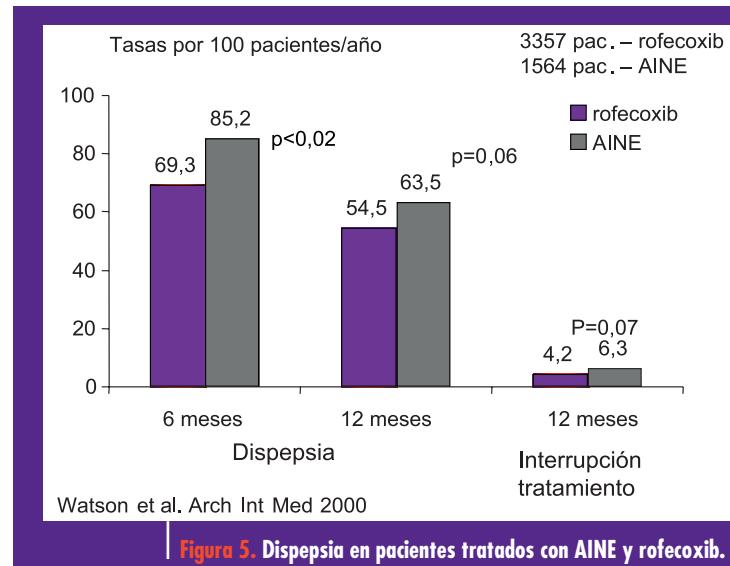
Figura 4. Riesgo relativo (RR) de sangrado GI superior para distintos AINE, comparado con no uso.

Puntos Clave

- Los efectos secundarios de los AINE a nivel gastrointestinal pueden clasificarse en: a) lesiones de la mucosa; b) síntomas; c) complicaciones serias a nivel gastrointestinal.

Dispepsia y AINE

La dispepsia relacionada con AINE tradicionales es frecuente (15 a 40% de los pacientes) y es el efecto adverso que más encuentra el médico que prescribe AINE (13). La dispepsia por sí sola es un efecto secundario con repercusión clínica. De hecho, puede ser un problema importante para el médico el manejo de pacientes que precisan AINE y refieren dispepsia. Ya se ha señalado que *per se* no predice la aparición de complicaciones o lesiones gastrointestinales, pero algunos estudios estiman que la historia previa de dispepsia por AINE aumenta discretamente el riesgo de complicaciones. El tratamiento con coxib se asocia a menor frecuencia de dispepsia frente a AINE tradicionales, aunque en algunos estudios esta diferencia desaparece en tratamientos a largo plazo (16) (**figura 5**).



| **Figura 5.** Dispepsia en pacientes tratados con AINE y rofecoxib.

Puntos Clave

- Un 15 a 40% de los pacientes que reciben AINE presentan dispepsia.
- La dispepsia no predice el desarrollo de otro tipo de complicaciones por AINE.

Efectos secundarios en el tracto digestivo superior de los AINE tradicionales (no selectivos)

Ya se ha comentado que los síntomas digestivos superiores se manifiestan en más de un 50% de los pacientes que reciben AINE tradicionales (17) y entre 5-15% de los pacientes con artritis reumatoidea y bajo tratamiento con AINE tradicionales abandona el tratamiento a causa de la dispepsia (17).

Los efectos secundarios graves incluyen la hemorragia digestiva superior, la perforación y la estenosis pilórica, que ocurren en aproximadamente 1-1,5% de los pacientes dentro de los primeros 12 meses de tratamiento con los AINE tradicionales (18-21). Si en estas complicaciones incluimos las úlceras sintomáticas, este porcentaje sube a 4-5% de los pacientes tratados en un año (22). El uso de ASA está asociado tanto a úlcera gástrica como a úlcera duodenal y a sus complicaciones y esto puede verse con dosis tan pequeñas de ASA como 75 mg/día (20). La mortalidad relacionada a un efecto colateral de los AINE es difícil de precisar (21). Un extenso estudio de metaanálisis concluyó que uno de cada 1.200 pacientes que reciben tratamiento al menos por dos meses con AINE, muere por una complicación gastroduodenal (22). Sin embargo, en los últimos 5-10 años (23) se ha visto un descenso en la incidencia de mortalidad y del porcentaje de complicaciones a la previamente publicada, y parece estar en relación con el incremento en el uso de estrategias para la prevención de dichas complicaciones, así como a un descenso en la prevalencia de infección por *H. pylori* (23,24).

Puntos Clave

- Alrededor del 1,5% de los pacientes tratados con AINE desarrollan complicaciones del tracto digestivo superior. Esta proporción puede ser superior al 10% en pacientes con factores de riesgo.
- Aspirina a dosis de 75 mg/día puede provocar también complicaciones de úlcera duodenal y gástrica.
- Se ha estimado que más de 15 pacientes de cada 100.000 que consumen AINE durante un mes podrían fallecer por complicaciones gastrointestinales.

Efectos adversos gastrointestinales y coxib

En dos trabajos con dosis altas de rofecoxib (19) y lumiracoxib (21) se ha demostrado que hay una reducción de las complicaciones en la mucosa gastrointestinal de entre 50 y 70% al ser comparados con AINE tradicionales y, aunque en aquellos grupos de pacientes con mayor riesgo (19) mostraron un incremento en el porcentaje de sus efectos en la mucosa gastrointestinal, dichos porcentajes se mantuvieron siempre francamente menores a los que mostraron los AINE tradicionales en grupos similares de pacientes, ratificando de esta forma que a pesar de que su uso no es inocuo para el tracto gastrointestinal (GI), el posible daño que producirán será siempre menor al que produciría un AINE tradicional en ese mismo paciente (20).

El estudio CLASS no confirmó los beneficios en altas dosis de celecoxib (800 mg/día) al compararlo contra AINE tradicionales, esto debido probablemente al uso concomitante de bajas dosis de ASA en un 22% de los pacientes (20). Sin embargo, un metaanálisis reciente confirmó que celecoxib en cualquier dosis se asocia a un porcentaje significativamente menor de pacientes con úlcera y hemorragia, al compararlo con AINE tradicionales (24). En el estudio SUCCESS I, se demostró un perfil de seguridad significativamente mejor en el celecoxib en dosis de 200-400 mg/día, comparándolo con diclofenaco y naproxeno, en un grupo de 13.274 pacientes con osteoarthritis. En ellos se presentaron complicaciones gastrointestinales graves en solo 0,1/100 pacientes/año, comparado con 0,8/100 pacientes/año en el grupo de los que recibieron AINE no selectivos (25). En cualquier caso el bajo seguimiento llevado a cabo en los pacientes en este estudio (3 meses) hace que los datos extrapolados a tasas anuales deban ser tomados con cautela.

Los coxib de segunda generación, como el lumiracoxib y el etoricoxib, tienen una mayor selectividad por la COX-2 y también muestran un mejor perfil de tolerancia GI al compararlo con los AINE no selectivos en pacientes con artritis reumatoidea u osteoarthritis (21,26,27). Un estudio epidemiológico reciente también confirmó que el uso de los coxib (celecoxib) aumenta muy poco o incluso no aumenta el riesgo relativo (RR) de hemorragia digestiva superior (29-31) (**figura 4**).

El uso concomitante de ASA y AINE tradicionales o coxib trae consigo un incremento en el riesgo de presentar efectos adversos GI propios a cada grupo de drogas. Además de la evidencia aportada por el estudio CLASS (20), tam-

bién hay evidencia proveniente de los estudios TARGET y SUCCESS I (21,25), así como de un estudio endoscópico (29) y otros epidemiológicos (31,32) que indican que una dosis baja de aspirina incrementa el riesgo futuro de hemorragia digestiva superior en pacientes que ingieren AINE e incluso reduce el perfil de seguridad de los coxib (**figura 6**).

Fármaco	R.R.	IC 95%
Sólo ASA	3,6	2,9–4,3
Sólo AINE	5,0	4,3–5,9
Combinado	10,2	6,2–16,7
Sólo ASA	3,3	2,8–4,0
Sólo coxib	1,1	0,7–1,9
Combinado	9,5	2,5–36,2

Lanas A, et al. Gut 2006;55(12):1731-8

| **Figura 6.** Aspirina a dosis bajas combinado con AINE o coxib.

Puntos Clave

- Los coxib tienen menor riesgo de provocar dispepsia, daños mucosos o complicaciones GI al ser comparados con los AINE tradicionales.
- La asociación de ASA al tratamiento con AINE tradicionales o coxib incrementa claramente los efectos deletéreos asociados a ellos.

Complicaciones del tracto gastrointestinal inferior por AINE tradicionales

El tratamiento con AINE tradicionales también se ha asociado a efectos secundarios del tracto GI inferior, cuya frecuencia puede estar entre el 12 y el 30% de todas las complicaciones del tracto GI (9,22). Clínicamente van desde los de leve o moderada intensidad, como pérdidas insensibles de sangre en heces, malaabsorción o pérdidas de proteínas, hasta lesiones más graves que en muchos casos requieren hospitalización del paciente, como casos de hemorragias GI bajas, perforaciones intestinales, estenosis y otras (33). La frecuencia de estos eventos no ha sido bien estudiada, sin embargo, se estima que representan entre el 35 y el 50% de todas las complicaciones GI causadas por AINE (33-35). Aún cuando un estudio español reciente, que incluyó a 197 hospitalares (6), reportó cifras más discretas de complicaciones GI altas y bajas, la mortalidad a consecuencia de las mismas fue similar a la reportada anteriormente. Otro efecto adverso GI inferior como es la anemia, fue un hallazgo común y clínicamente importante, siendo una consecuencia de una escasa pero persistente pérdida de sangre más allá del duodeno (20,27-29).

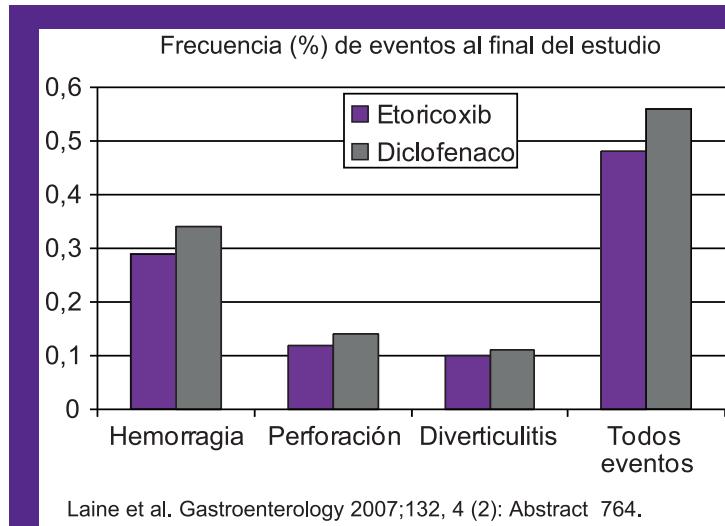
El difícil abordaje del intestino delgado explica que tradicionalmente este tipo de efectos adversos de los AINE fuesen poco diagnosticados, pero entre otras razones el advenimiento de nuevos sistemas para su valoración, como la cápsula endoscópica o la enteroscopia, han permitido su diagnóstico más preciso (22).

Dos estudios epidemiológicos han demostrado que dosis habituales o incluso bajas (75 mg/día) como las usadas de ASA en la terapia antiagregante, son capaces de causar lesión del tracto gastrointestinal inferior (9,20).

Finalmente los datos disponibles sugieren que los AINE pueden inducir una activación de la enfermedad inflamatoria intestinal (29,34).

Efectos adversos del tratamiento con coxib en el tracto digestivo inferior

Los coxib han mostrado en diversos estudios un mejor perfil de seguridad en el tracto digestivo inferior al compararlo con los AINE tradicionales. Algunos de estos trabajos han mostrado que los coxib no producen anemia con sangre oculta positiva ni aumento de la permeabilidad intestinal o malabsorción (24,25). En estudios con cápsula endoscópica donde se comparó AINE + IBP con el uso de celcoxib, se encontró un riesgo relativo (RR) de lesión menor con celecoxib, asociado a un menor número de lesiones en la mucosa intestinal y menor proporción de anemia en el grupo que recibió celecoxib al compararlo con el grupo que recibió AINE (10,27). El análisis *post hoc* del estudio VIGOR reveló una menor incidencia de efectos adversos severos en el tracto digestivo inferior con celecoxib al compararlo con naproxeno (0,41 vs 0,89 por 100 pacientes/año; RR 0,46; 95% CI 0,22–0,93) (17). Un metaanálisis sobre los efectos en el tracto gastrointestinal inferior mostró un resultado que favoreció el perfil de seguridad de rofecoxib/etoricoxib al contrastarlo con AINE (RR=0,55, 95% CI 0,36–0,84) (38). Sin embargo, ninguno de estos trabajos fue diseñado especialmente para evaluar los efectos adversos en el tracto digestivo inferior de los AINE o los coxib. Los datos más recientes, incluidos el estudio MEDAL que comparó etoricoxib frente a diclofenaco, señalan que la ventaja que los coxib en el tracto gastrointestinal superior e inferior tienen sobre AINE tradicionales podría ser cuestionada (38) (**figura 7**).



| **Figura 7.** Frecuencia de complicaciones del tracto gastrointestinal inferior en el estudio MEDAL.

Puntos Clave

- De un 30% hasta un 50% de las complicaciones GI por AINE tradicionales pueden originarse en el tracto digestivo inferior.
- Los efectos adversos digestivos inferiores de los AINE tradicionales van desde la pérdida insensible de sangre o la malaabsorción, hasta la hemorragia activa y la perforación.
- Los coxib se asocian a menos efectos secundarios en el tracto gastrointestinal inferior cuando se comparan con AINE clásicos. Se precisan más estudios para determinar la magnitud real de este beneficio.

Efectos adversos no gastrointestinales en el uso de AINE

EVENTOS TROMBÓTICOS CARDIOVASCULARES RELACIONADOS AL USO DE COXIB

La evaluación del perfil de seguridad de los antiinflamatorios también incluye los posibles efectos adversos a nivel renal y cardiovascular. El estudio del posible riesgo cardiovascular de los coxib y de los AINE tradicionales ha motivado una preocupación creciente. En septiembre de 2004, rofecoxib fue retirado del mercado mundial voluntariamente tras haberse detectado un incremento en el riesgo de accidentes cardiovasculares en un estudio prospectivo, randomizado y controlado, que estaba destinado a evaluar su utilidad en la prevención de recurrencia de adenomas colorrectales (36). En el estudio APPROVe, la incidencia de acontecimientos cardiovasculares trombóticos confirmados del rofecoxib fue 1,50 por cada 100 pacientes/año con 25 mg/día frente a 0,78 acontecimientos por 100 pacientes/año con placebo (RR: 1,92 CI del 95%: 1,19-3,11), encontrándose estas diferencias como estadísticamente significativas después de 18 meses del tratamiento. Los resultados reflejaron una diferencia en la cantidad de infartos del miocardio y de acontecimientos cerebrovasculares isquémicos a pesar de lo cual la mortalidad cardiovascular total fue similar entre ambos grupos del tratamiento. En los otros tres ensayos principales de fase III del rofecoxib, sólo en el VIGOR (16) el rofecoxib fue asociado a un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares (2,38, CI = 1,39-4,00) comparándolo con naproxeno, pero esto no se evidenció en el estudio ADVANTAGE (16) o el estudio de Alzheimer (40) con este fármaco. Otro metaanálisis de ensayos randomizados y controlados con pacientes que tomaban el rofecoxib por períodos más cortos no encontró diferencias en riesgo cardiovascular entre el rofecoxib y los AINE tradicionales (diferentes al naproxeno) (41). Los estudios con otros coxib demuestran resultados similares. En un ensayo randomizado y controlado para evaluar la prevención de adenomas usando dosis de celecoxib de 200-400 mg/día, se encontró un aumento similar en el riesgo de acontecimientos cardiovasculares (44), pero tales resultados no fueron confirmados en un estudio similar con celecoxib 400 mg una vez al día y que aún no ha sido publicado. En el estudio CLASS (20), se comparó el celecoxib en una dosis alta con ibuprofeno y diclofenaco, no apreciándose ninguna diferencia significativa en la incidencia de los acontecimientos CV entre celecoxib y los AINE tradicionales, independiente del uso de la aspirina. Valdecoxib dado para el tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio después de la cirugía del injerto de puente de la

arteria coronaria (43) también fue asociado a un riesgo creciente de acontecimientos CV. Sin embargo, los datos de eventos CV en cerca de 8.000 pacientes con osteoartritis (OA) y artritis reumatoidea (AR) en ensayos randomizados y controlados, en el tratamiento a corto y mediano plazo con las dosis terapéuticas y supratherapéuticas de valdecoxib, no demostraron una incidencia mayor de eventos trombóticos que en los que recibieron AINE tradicionales, ni tampoco al compararlo con los del grupo placebo (44). En el estudio TARGET, aunque la incidencia de los acontecimientos adversos CV observada fue numéricamente más alta cuando el lumiracoxib se comparó a naproxeno, esta diferencia no fue estadísticamente significativa y no había diferencias con ibuprofeno (45). Los pacientes que tenían alto riesgo para la enfermedad cardíaca coronaria eran elegibles para entrar en el estudio y habían estado recibiendo aspirina en bajas dosis (75-100 mg/día) por un mínimo de 3 meses antes de su randomización. En el caso del lumiracoxib todavía no hay evidencias de sus posibles efectos cardiovasculares en su uso continuo por más de 1 año. Los datos más recientes sin embargo señalan que la potencial toxicidad hepática podría condicionar su uso y su aprobación en algunos países.

Un metaanálisis reciente de todos los ensayos clínicos disponibles señala que el uso de coxib frente a placebo se asocia a un incremento del riesgo cardiovascular del 46% frente a placebo (46) (**figura 8**).

Comparador activo	Riesgo Relativo (IC 95%)
Coxib vs placebo	1,42 (1,13–1,78)
Coxib vs AINE	1,16 (0,97–1,38)
Naproxeno vs placebo	0,92 (0,67–1,26)
Ibuprofeno vs placebo	1,51 (0,96–2,37)
Diclofenaco vs placebo	1,63 (1,12–2,37)

Kearney PM, et al. BMJ 2006;332(7553):1302-8

| Figura 8. Coxib y AINE: eventos vasculares.

EVENTOS CARDIOVASCULARES TROMBÓTICOS RELACIONADOS A AINE TRADICIONALES (NO SELECTIVOS)

Aún cuando ningún ensayo clínico prospectivo se ha diseñado específicamente para evaluar los eventos adversos CV relacionados a los AINE tradicionales, hay varios estudios epidemiológicos (47-51) y un metaanálisis reciente de ensayos clínicos randomizados (47) que indican un incremento en el riesgo de eventos CV trombóticos en pacientes que reciben AINE tradicionales. La suspensión prematura del estudio "AINE y prevención de la enfermedad de Alzheimer (ADAPT)" resultó de una incidencia mayor (no significativa) de los acontecimientos CV con naproxeno (250 mg cada 12 horas), lo que va en contra de otros estudios epidemiológicos (40). El uso de aspirina pudo haber conducido a una

conclusión errónea de los efectos cardiovasculares adversos asociados a naproxeno en el ensayo del ADAPT (47). Sin embargo, en ADAPT el naproxeno fue administrado en una dosis baja, que no es capaz de inhibir la COX-1 plaquetaria al mismo nivel que la aspirina, pues solamente con naproxeno a dosis de 500 mg cada 12 horas se logra un efecto similar a la aspirina (52). Varios estudios epidemiológicos con AINE, coxib e incluso paracetamol, han señalado un aumento del riesgo a sufrir acontecimientos serios CV (48-51). Estos datos desafían de alguna manera la hipótesis de que solamente la selectividad de la COX determina los efectos nocivos cardiovasculares de estas drogas. La opinión común es que la inhibición selectiva de la COX-2 por los coxib aumenta el riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares debido al bloqueo en la formación del prostaciclinas vasodilatadores, dejando normal la síntesis en la plaqueta del tromboxano inducido por la COX-1, la cual es en cambio afectada reversible por los AINE no selectivos (6). Aunque los coxib pueden, a través de su acoplamiento covalente e irreversible con la COX-2, disminuir intensamente la síntesis del prostaciclinas y así modificar la homoeostasis a favor de la trombogénesis y de la vasoconstricción, se debe tener en cuenta que muchos otros factores, incluyendo el óxido nítrico, la adiponectina, el factor tisular, el óxido nítrico, etc. juegan un papel en el complejo equilibrio cardiovascular (53,54). Muchos de estos factores son afectados por AINE no selectivos y coxib, lo cual puede explicar no solamente un efecto común sobre el sistema cardiovascular sino también algunas de las diferencias observadas entre estas drogas en el riesgo cardiovascular (48,51). Además, el riesgo vascular asociado al uso a largo plazo de la terapia con AINE se puede mediar por un aumento en la presión arterial, que es afectada por ambos inhibidores, tanto selectivos como no selectivos (AINE tradicionales y coxib) (55). Incluso los aumentos o las disminuciones modestas en la presión arterial tienen un impacto rápido en el riesgo cardiovascular y cerebrovascular (56).

Puntos Clave

- Los coxib se asocian a incremento del riesgo cardiovascular cuando se comparan con placebo.
- Aunque menos documentado, el tratamiento con AINE clásicos también se asocia a incremento del riesgo cardiovascular, siendo el naproxeno a dosis de 500 mg/12 horas el que parece ofrecer un perfil más neutro en este aspecto.

Riesgos trombóticos con AINE y coxib en un contexto general

Varios estudios epidemiológicos han encontrado diferencias en el riesgo CV entre diferentes AINE y entre rofecoxib y celecoxib. El aumento del riesgo de eventos CV con el rofecoxib fue observado principalmente en una dosis 25 mg/día comparada con 200 mg/día del celecoxib (48-51). Aunque estos datos se obtuvieron en estudios epidemiológicos tienen su interés a la hora de valorar el riesgo cardiovascular de estos compuestos de una manera global. El infarto agudo de miocardio (IM) y la enfermedad arterial coronaria son la causa principal de muerte entre los hombres mayores de 40 años y entre las mujeres por encima de los 60 años (57). Por otra parte, diversas poblaciones tienen diversos riesgos de IM; así los pacientes con AR y los pacientes mayores con enfermedad de Alzheimer pueden tener un riesgo CV más alto (57,58). El riesgo CV basal en pacientes del OA se parece al de los controles. La edad del paciente, los antecedentes CV, el uso de la aspirina etc., así como el riesgo de IM agudo se deben considerar en todos los pacientes en forma individual. El porcentaje de prevención primaria del IM con el uso de la aspirina en 4 ensayos controlados varió entre 0,36 y 1,33% (59), mientras que las frecuencias anuales de IM en los estudios VIGOR y CLASS fue de 0,74 y 0,8%, respectivamente. La adición de la aspirina a un coxib o a un AINE debería reducir la incidencia o el riesgo de los acontecimientos CV pero no se ha diseñado ningún estudio que evalúe exactamente esto. El análisis *post-hoc* de los ensayos APPROVe (39) y del APC (42) no demuestra que la aspirina a bajas dosis se asocie a un riesgo más bajo de eventos CV, pero los números eran demasiado pequeños para sacar conclusiones razonables. Además, los estudios epidemiológicos indican que la aspirina no reduce el riesgo CV asociado al rofecoxib tomado en dosis altas (60) y los AINE tradicionales tomados por más de 3 meses aumentan el riesgo de IM en los pacientes que toman la aspirina a bajas dosis (61).

EFFECTOS ADVERSOS A NIVEL RENOVASCULAR

La retención del sodio, el edema y la hipertensión ocurren con los inhibidores selectivos de la COX-2 y con los AINE tradicionales (no selectivos). Ocasionalmente se ha reportado insuficiencia renal aguda con su uso (62). Este riesgo es dosis dependiente y relacionado con la inhibición eficaz de COX. El

riesgo de la insuficiencia renal asociada a AINE es bajo en la mayoría de los pacientes y esta complicación es generalmente reversible con la retirada del AINE. Sin embargo, en la presencia de la enfermedad renal preexistente, o la terapia concomitante con algunos fármacos (diuréticos, inhibidores de la ECA, antihipertensivos, aminoglicósidos, la ciclosporina A, etc.) el riesgo de la toxicidad renal inducida por AINE puede ser mucho más alto (67). Los metaanálisis de estudios controlados y randomizados, así como de estudios de observación han demostrado que tanto AINE tradicionales como coxib pueden elevar la presión arterial en individuos normotensos e hipertensos, y en general el aumento (3-7 mmHg) se manifiesta más en la presión arterial sistólica que en la presión arterial diastólica. Entre el 7 y el 16% de los pacientes expuestos a coxib tienen un aumento en la presión arterial, que se ha detectado con más frecuencia con el rofecoxib que con el celecoxib (54). En un estudio reciente con dosis igualmente efectivas de rofecoxib, celecoxib y naproxeno para el tratamiento de la osteoartritis, el rofecoxib provocó un aumento significativo en la presión arterial sistólica durante 24 horas, no apreciándose un efecto tan prolongado con las otras dos drogas. Sin embargo, la desestabilización del control de la hipertensión ocurrió en alguna medida en los 3 grupos del tratamiento (64).

Puntos Clave

- La retención del sodio, el edema y la hipertensión ocurren con los inhibidores selectivos de la COX-2 y con los AINE tradicionales (no selectivos).
- En la presencia de la enfermedad renal preexistente o la terapia concomitante con algunos fármacos (diuréticos, inhibidores de la ECA, antihipertensivos, aminoglicósidos, ciclosporina A, etc.) el riesgo de la toxicidad renal inducida por AINE pueden ser mucho más alto.
- Tanto AINE tradicionales como coxib incrementan la tensión arterial; con estos últimos sucede entre un 7% y 16% de los pacientes.

Ventajas y desventajas de la terapia actual para la prevención de la lesión gastrointestinal en pacientes que precisan AINE

Actualmente existen cuatro posibles estrategias para reducir el riesgo de efectos adversos asociados al uso de AINE:

- Uso simultáneo de un medicamento gastroprotector, como un inhibidor de la bomba de protones (IBP) o misoprostol.
- Uso simultáneo de un coxib y un agente gastroprotector en pacientes de alto riesgo para desarrollar lesión gastrointestinal (GI).
- Tratamiento de erradicación de *H. pylori* con historia de úlcera (con o sin complicaciones).
- Combinación de las estrategias anteriores.

MISOPROSTOL

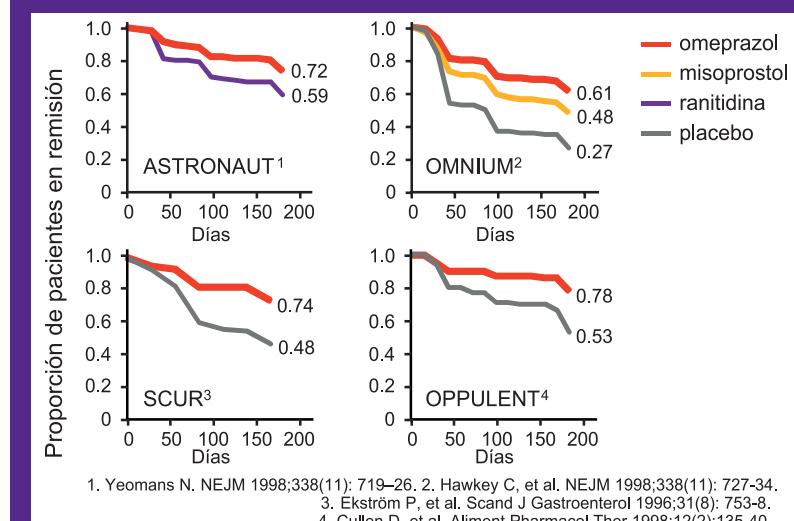
Es una prostaglandina sintética análoga a la PGE1, que ejerce su efecto protector en el tracto GI superior a través de un incremento en el flujo sanguíneo de la submucosa y un aumento en la secreción de bicarbonato. Estudios en animales y algunos estudios clínicos sugieren que el misoprostol puede proteger contra el daño GI provocado por los AINE. Sin embargo, lo amplio de sus efectos colaterales tales como dolor abdominal, diarrea y náuseas en número significativo de pacientes al usarlo a las dosis necesarias para su efecto benéfico (800 mcg/día) ha limitado su uso (9,65,66).

Un metaanálisis confirmó que el misoprostol reduce el riesgo de úlcera gástrica en 74% y la duodenal en 53%, comparándolo con placebo (9). Sus amplios efectos colaterales presentes en las dosis necesarias para ejercer su efecto protector GI (200 mcg cada 6-8 horas) han hecho que su uso sea restringido sólo a los pacientes con necesidad de tratamiento crónico con AINE.

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBP)

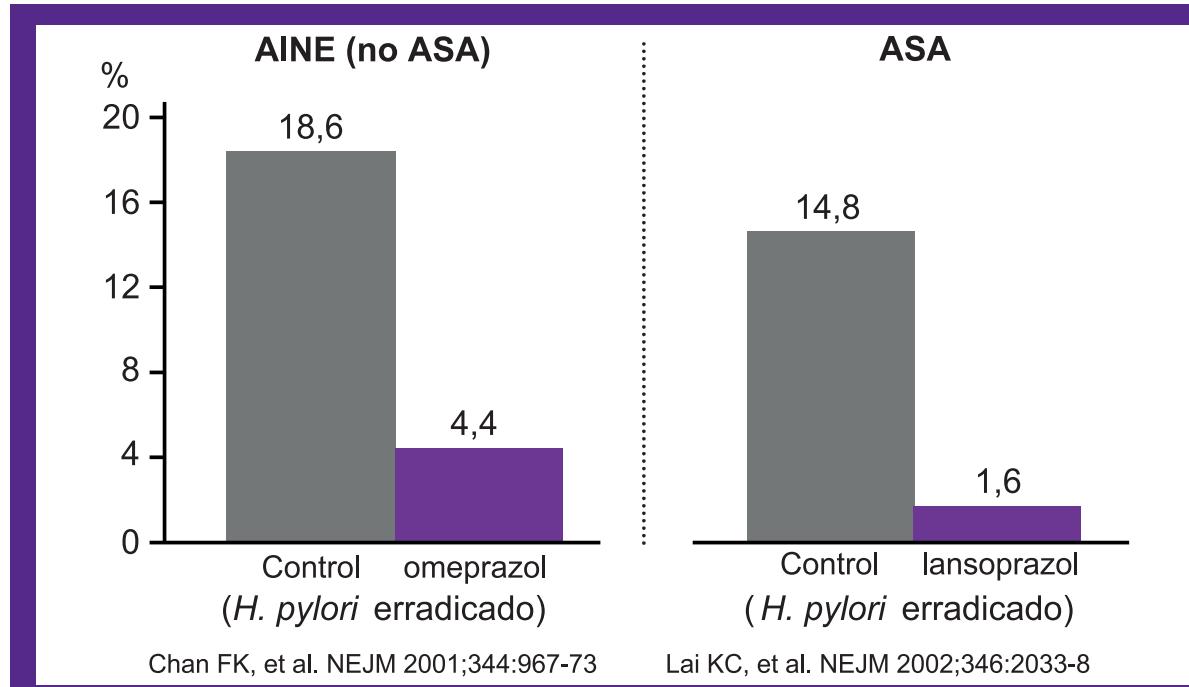
Los IBP provocan un intenso bloqueo de la secreción ácida a través de la inhibición del la hidrógeno-potasio trifosfatasa, siendo mucho más efectivos en suprimir la producción de ácido que el tratamiento con bloqueadores H₂ (9). De entre los agentes antiulcerosos, los agentes que han demostrado mayor eficacia en la prevención de complicaciones en pacientes de riesgo son los IBP. En estudios endoscópicos, lansoprazol, omeprazol o esomeprazol reducen de manera significativa el riesgo de lesiones gastroduodenales (**figura 9**). Estudios epidemiológicos señalan que los IBP se asocian a reducción significativa del riesgo relativo de sangrado del trato GI superior entre pacientes que estaban recibiendo aspirina a dosis bajas o AINE (67,69).

En ensayos clínicos pequeños en pacientes de alto riesgo, lansoprazol y omeprazol han demostrado ser eficaces a dosis de 30 y 20 mg/día respectivamente (24,25). Un análisis *post-hoc* de los estudios clínicos demostró que el lansoprazol era superior al placebo en la prevención de recurrencias de úlceras gástricas en pacientes que estaban recibiendo aspirina a dosis bajas u otro AINE (68) (**figura 10**). Más recientemente, el esomeprazol asociado a la aspirina se ha mostrado superior al clopidogrel en la prevención del sangrado recurrente de la úlcera en pacientes con historia previa de sangrado ulceroso asociado a la toma de aspirina (69) (**figura 11**). Estos resultados coinciden con los datos epidemiológicos españoles recientes que sugieren que los agentes antiplaquetarios distintos de la aspirina, como el clopidogrel o la ticlopidina, tienen el mismo riesgo de sangrado del trato GI superior que el observado en los tomadores de aspirina a dosis bajas (**figura 12**). Estos hallazgos contradicen las actuales guías de EE.UU. que recomiendan el uso de clopidogrel en pacientes con intolerancia mayor a la aspirina.



1. Yeomans N. NEJM 1998;338(11): 719–26. 2. Hawkey C, et al. NEJM 1998;338(11): 727–34.
3. Ekström P, et al. Scand J Gastroenterol 1996;31(8): 753–8.
4. Cullen D, et al. Aliment Pharmacol Ther 1998;12(2):135–40.

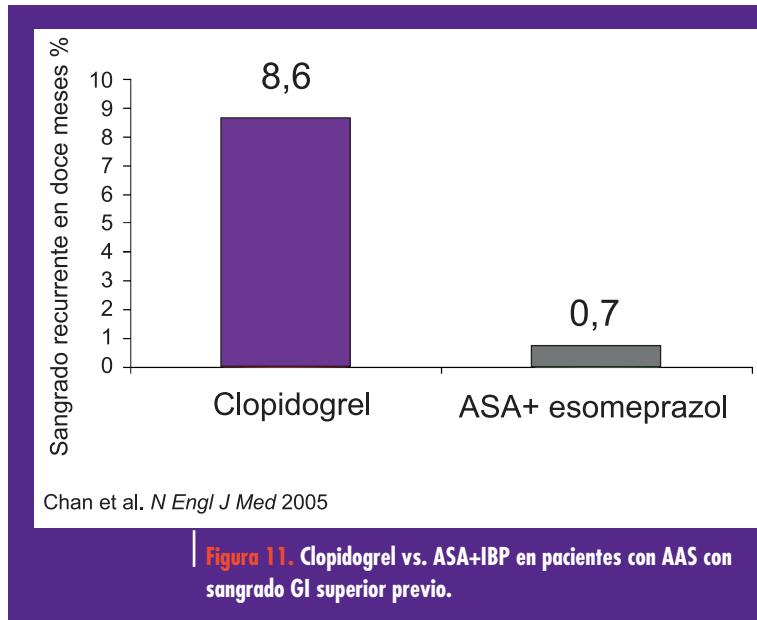
Figura 9. Omeprazol y AINE: estudios de prevención.



| Figura 10. Prevención de eventos: sangrado por úlcera recurrente en pacientes de alto riesgo.

INHIBIDORES SELECTIVOS COX-2 (COXIB)

El superior perfil de seguridad de los coxib ha sido demostrado en estudios endoscópicos y de seguimiento (19-21,24,70,75). En el tubo digestivo inferior los coxib tienen un mejor perfil de seguridad que los AINE clásicos (33,34,36). Asimismo los coxib tienen un mejor perfil de tolerancia con una baja incidencia de náuseas al ser comparados con los AINE, lo cual se asocia a excelente cumplimiento del tratamiento, mayor eficacia y satisfacción por parte del paciente (16). Además hay estudios que sugieren que tanto la estrategia de los AINE+IBP y los coxib son igualmente efectivas así como con igual perfil costoefectividad (76). Frecuentemente, la principal causa de



| Figura 11. Clopidogrel vs. ASA+IBP en pacientes con AAS con sangrado GI superior previo.

abandono de la terapia con coxib es la información de que su uso se puede asociar a un mayor riesgo cardiovascular.

(2.777 casos, 5.532 controles)		
Fármaco	R.R.	95% IC
Sólo aspirina	3,6	2,9-4,3
Sólo AINE	5,0	4,3-5,9
Combinado	10,2	6,2-16,7
Sólo Clopid/Ticl	3,1	2,2-4,4
Sólo AINE	5,0	4,3-5,8
Combinado	15,5	4,7-50,4

Lanas A, et al. Gut 2006

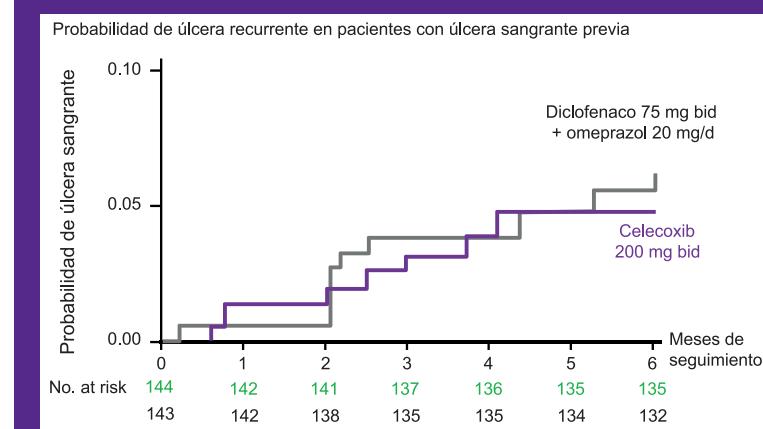
| Figura 12. Aspirina o clopidogrel combinado con AINE.

Puntos Clave

- El misoprostol puede proteger la mucosa digestiva de los efectos negativos de los AINE, pero su uso se ve limitado en la clínica debido a sus efectos colaterales, náuseas, diarrea y dolor abdominal.
- Los agentes que han demostrado mayor eficacia en la prevención de úlceras pépticas y complicaciones ulcerosas en pacientes de riesgo son los IBP.
- El esomeprazol asociado a la aspirina se ha mostrado superior al clopidogrel en la prevención del sangrado recurrente de la úlcera en pacientes con historia previa de sangrado ulceloso asociado a la toma de aspirina.
- Los agentes antiplaquetarios distintos de la aspirina, como el clopidogrel o la ticlopidina, tienen el mismo riesgo de sangrado del tracto GI superior que el observado en los tomadores de aspirina a dosis bajas.
- Con igual eficacia antirreumática, los coxib tienen mejor perfil de seguridad GI que los AINE clásicos y han demostrado seguridad similar a la combinación AINE+IBP.

Efectos GI al comparar AINE no selectivos + IBP con coxib

Solo un pequeño estudio comparó AINE+IBP con los coxib. Este estudio se llevó a cabo con pacientes de alto riesgo a sufrir eventos GI al uso de terapia antiinflamatoria, y demostró que ambas estrategias tenían un efecto similar en prevención de complicaciones (68,77) (**figura 13**). Sin embargo, la incidencia de complicaciones en ambos brazos del estudio fue superior al 5% a los 6 meses, lo cual lo sitúa en cifras 3-4 veces superiores a la esperada en la población que no presenta factores de riesgo. El estudio también demostró una diferencia numérica a favor de la combinación AINE+IBP en el caso de la dispepsia.



| Figura 13. IBP: estudio clínico.

DIFERENCIAS EN LOS EFECTOS EN EL TRACTO DIGESTIVO INFERIOR ENTRE LOS AINE NO SELECTIVOS Y LOS COXIB

Hay evidencia razonable que sugiere que los coxib tienen un mejor perfil en el tracto digestivo inferior que los AINE solos o acompañados del uso de IBP. En estudios con cápsula endoscópica donde se comparó AINE + IBP con el uso de celcoxib se encontró un menor número de lesiones en la mucosa intestinal en el grupo que recibió celecoxib (70). Más aún, no hay evidencia que apoye la eficacia de los IBP para la prevención de lesiones del tracto digestivo inferior, y no se conoce un mecanismo básico para que los IBP provoquen un efecto protector a ese nivel. Estos datos se han visto cuestionados en el estudio MEDAL donde se ha observado que etoricoxib y diclofenaco presentaban la misma tasa de complicaciones en el tracto digestivo superior e inferior (**figura 7**).

TERAPIA COMBINADA: COXIB+IBP

Existe evidencia que en pacientes con antecedente de hemorragia digestiva por una úlcera, que recibieron AINE+IBP o un coxib, presentaron una mayor incidencia de hemorragia digestiva después de 6 meses de tratamiento (76) que la esperada en pacientes sin factores de riesgo

(figura 14). Un pequeño estudio randomizado y controlado, realizado recientemente, evaluó la combinación de un coxib y un IBP para prevenir eventos adversos GI en pacientes de alto riesgo con historia previa de úlcera. Después de 12 meses de tratamiento, los pacientes que recibían celecoxib (200 mg cada 12 horas) más esomeprazol (20 mg/día) no tuvieron recurrencia de la hemorragia digestiva, comparado con el 8,9% ($p<0,001$) de los pacientes que tomaron la misma dosis de celecoxib y placebo (78) (figura 15).

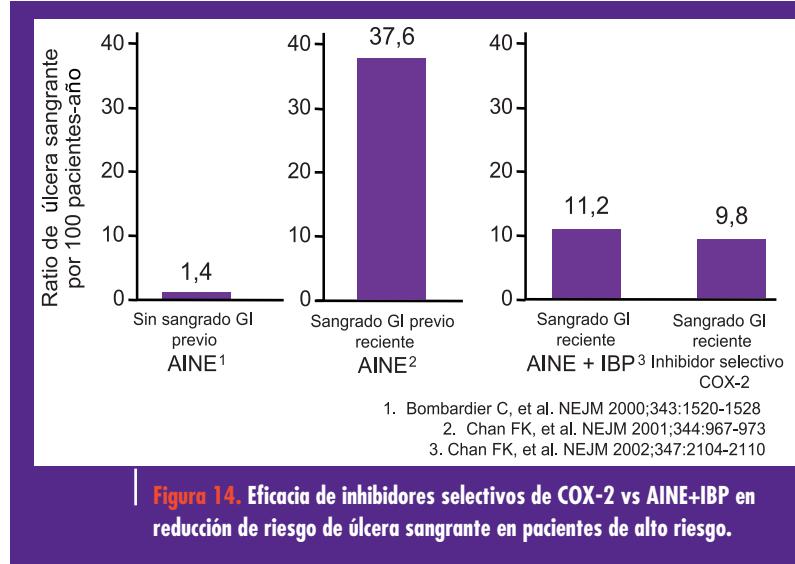


Figura 14. Eficacia de inhibidores selectivos de COX-2 vs AINE+IBP en reducción de riesgo de úlcera sangrante en pacientes de alto riesgo.

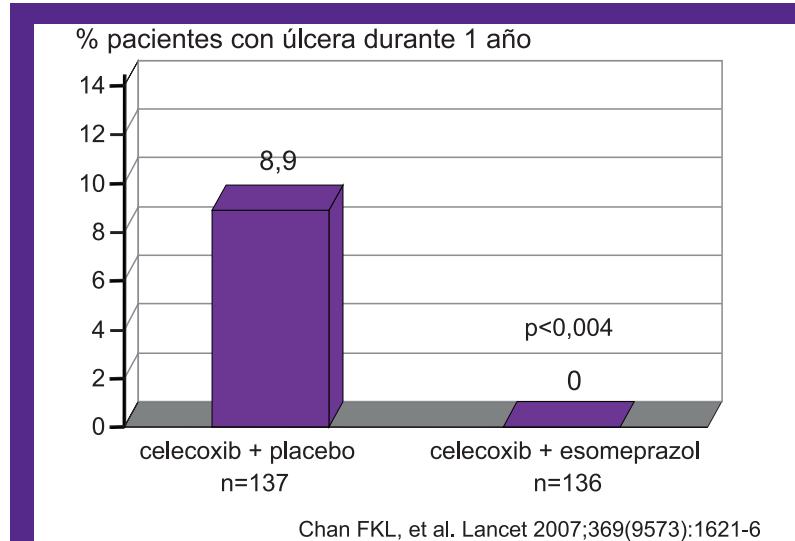


Figura 15. Recurrencia de úlcera sangrante en pacientes de alto riesgo. Celecoxib 200 mg/12 horas ± esomeprazol 20 mg/día.

PAPEL DE LA ERRADICACIÓN DEL *H. pylori*

La presencia de la infección por *H. pylori* es un factor de riesgo controvertido, pero requiere especial atención debido a su frecuencia y a su riesgo intrínseco de aumentar por sí mismo el riesgo de úlcera y de complicación ulcerosa. Diversos estudios epidemiológicos y de intervención han coincidido en

señalar que *H. pylori* es un factor de riesgo para el desarrollo complicaciones de la úlcera gastroduodenal y varios estudios han señalado que *H. pylori* y AINE son factores de riesgo independientes para estas complicaciones. La discusión se ha centrado en si existe sinergia entre ambos factores a la hora de determinar el riesgo de complicaciones en un paciente infectado que toma AINE. Un metaanálisis que incluía 16 estudios de cohortes y 5 estudios controlados, concluyó que la infección por *H. pylori* aumenta en 3,53 veces el riesgo de desarrollar úlcera en los pacientes que toman AINE. Además, el estudio señaló que el riesgo independiente para *H. pylori* (1,9) y para AINE (4,81) subió a 6,13 cuando ambos factores estaban presentes (79). Otro metaanálisis más reciente que incorporó 21 ensayos realizados sobre 10.146 pacientes y publicados en MEDLINE entre enero de 1989 y junio de 2004 señala que la infección por *H. pylori* y el uso de AINE constituyen factores de riesgo sinérgicos en la úlcera péptica con y sin complicaciones (80). Estos estudios, no obstante, no señalan en qué casos la eliminación de la infección por *H. pylori* constituye una estrategia coste-efectiva. Algunos estudios pequeños en pacientes de alto riesgo señalan que en este grupo la erradicación de la infección no es suficiente, mientras que en aquellos que inician tratamiento con AINE tradicionales y no tienen factores de riesgo pueden beneficiarse de la misma. Varios estudios han demostrado que la infección por *H. pylori* es un factor de riesgo para el desarrollo de úlcera o hemorragia gastroduodenal. Los datos en pacientes de riesgo que toman aspirina a dosis bajas durante 6 meses señalan que la erradicación de *H. pylori* puede ser tan eficaz como omeprazol en la prevención de recurrencia hemorrágica (68). Otro estudio señala que la erradicación de la infección *per se* reduce la incidencia de hemorragia por úlcera péptica en este subgrupo de pacientes de alto riesgo, hasta hacerla similar a la que presentan los pacientes sin factores de riesgo. El beneficio de la erradicación del *H. pylori* es claro en los pacientes que toman dosis bajas de aspirina, en los cuales la presencia del *H. pylori* representa un factor de riesgo (81). La erradicación de *H. pylori* fue igual de efectiva al omeprazol en la prevención de úlcera después de 6 meses de tratamiento (68), y en otro trabajo, 12 meses de tratamiento con lansoprazol redujo la incidencia de complicaciones GI en pacientes que tomaban bajas dosis de aspirina después de haber realizado la terapia de erradicación del *H. pylori* (69). Finalmente, la erradicación del *H. pylori* disminuye la incidencia de complicaciones GI en pacientes de alto riesgo, hasta niveles similares a los pacientes que no tienen dichos factores de riesgo (82).

El análisis *post hoc* del estudio VIGOR reveló que los beneficios GI del uso de los coxib fue mayor en los pacientes en los que se erradicó primero el *H. pylori* que en aquellos donde no se hizo.

Puntos Clave

- El tratamiento con IBP es la terapia de elección en el tratamiento de la dispepsia en pacientes tratados con AINE o coxib.
- En pacientes con antecedente de hemorragia digestiva, la asociación de coxib + IBP es la mejor estrategia.
- El beneficio de la erradicación del *H. pylori* parece claro en los pacientes que toman dosis bajas de aspirina y posiblemente con los coxib. En cualquier caso en los pacientes de riesgo la erradicación de *H. pylori* no es terapia suficiente para prevenir complicaciones.

La mejor estrategia para cada paciente

Los factores de riesgo GI para lesión por AINE son bien conocidos (83) (**figura 16**), pero no todos ellos son de igual importancia. Los pacientes sin factores de riesgo se consideran pacientes con bajo riesgo gastrointestinal. Aquellos que presentan uno o dos (como por ejemplo edad >65 años o uso de corticoides, etc.) puede considerarse que presentan riesgo intermedio aunque aumentado.

Por el contrario los pacientes con varios factores de riesgo o aquellos que presente historia ulcerosa de hemorragia por úlcera o tomen anticoagulantes se consideran pacientes de alto riesgo. Los pacientes con historia de úlcera sangrante tienen el mayor riesgo de eventos GI producto del uso de AINE, estimándose el mismo en unos 37,6 casos por 100 pacientes/año (67,84). Las estrategias actuales de prevención (coxib vs AINE+ IBP) pueden ser insuficientes para reducir en forma razonable los niveles de riesgo, cuando un estudio comparó los resultados fueron una incidencia de 9,8-11,2 eventos de hemorragia digestiva superior en 100 pacientes/año (67,68). En estos casos la estrategia apropiada es combinar coxib con IBP. Para el resto de las situaciones con riesgo aumentado gastrointestinal, la estrategia AINE tradicional + IBP es la más utilizada, pero una alternativa es la de prescribir un coxib sin otras medidas adicionales. En pacientes sin factores de riesgo, la estrategia apropiada es la de prescribir un AINE tradicional. Sin embargo, en el momento actual a la hora de las recomendaciones de prescripción, debemos tener en cuenta también la existencia de factores de riesgo cardiovascular. La existencia de un evento cardiovascular previo (por ejemplo haber sufrido un infarto de miocardio) contraindica la prescripción de coxib en Europa y se debe optar por un AINE tradicional con IBP. Debe sin embargo recordarse que los AINE tradicionales también incrementan el riesgo y su uso en este tipo de pacientes debe limitarse al máximo con la menor dosis posible. De todos los AINE tradicionales, el naproxeno parece asociarse al menor riesgo cardiovascular y por ello podría ser el fármaco de mejor perfil en estas situaciones. En Estados Unidos tanto AINE como coxib pueden prescribirse en estas condiciones, pero es importante señalar que dado que los pacientes con riesgo cardiovascular llevan habitualmente tratamien-

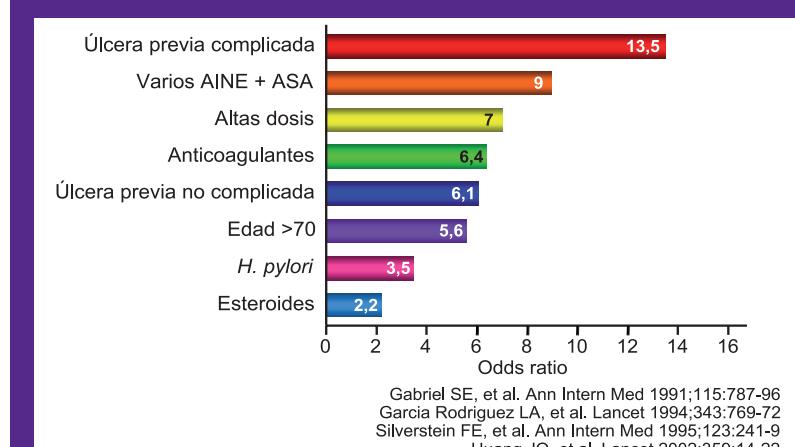
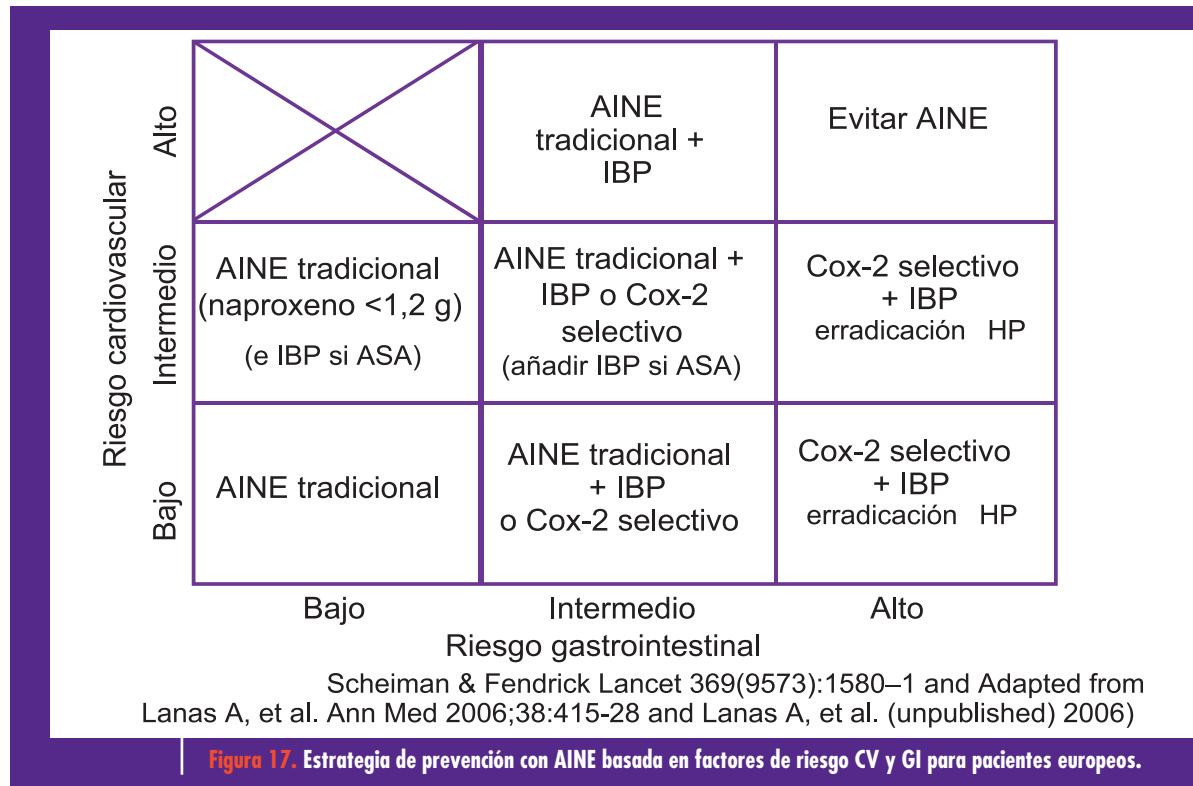
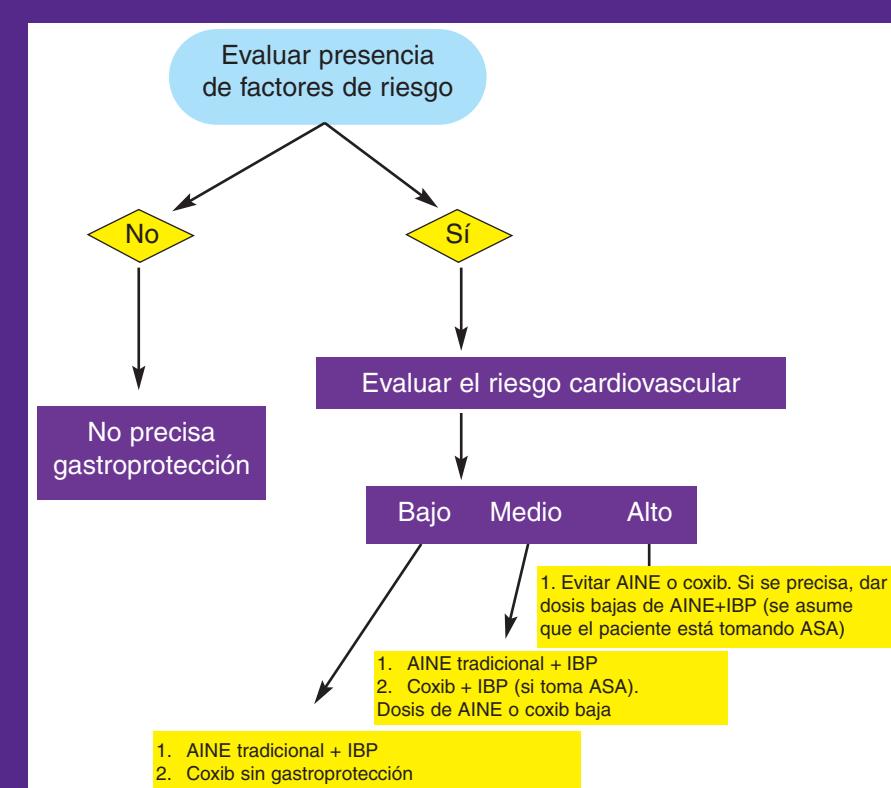


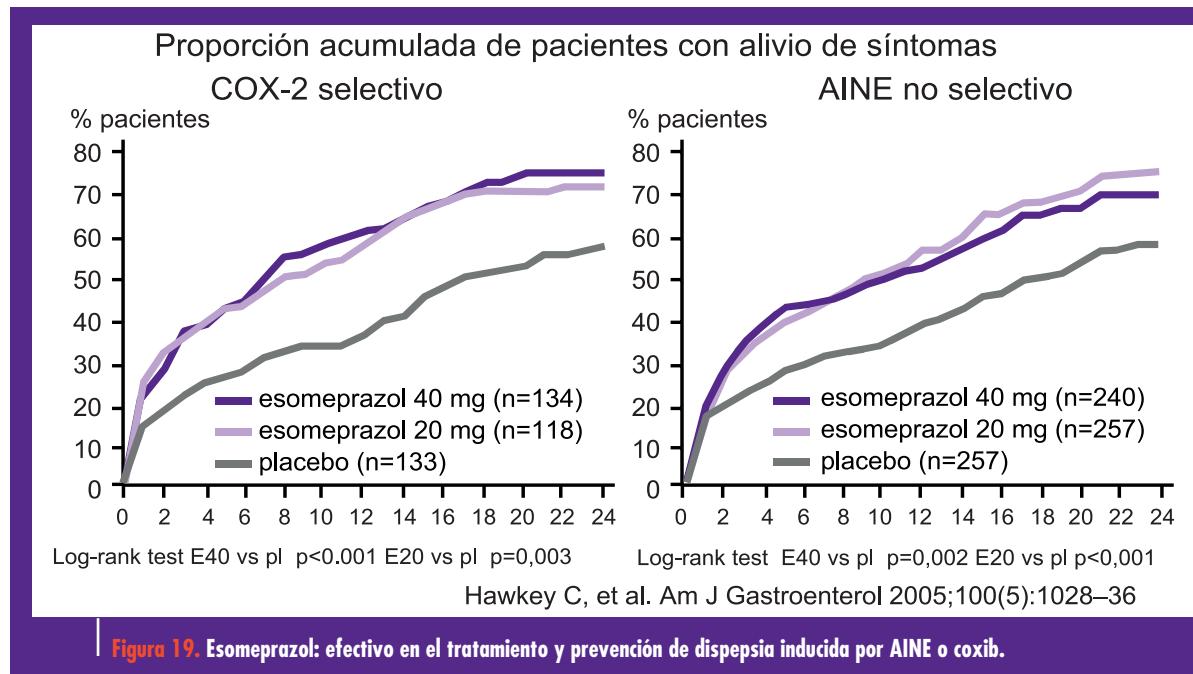
Figura 16. Lesiones ulcerosas asociadas al consumo de AINE: factores de riesgo.



to concomitante con aspirina, la coprescripción con AINE o coxib debe ir asociada a prescripción de IBP. Finalmente en situaciones de riesgo alto cardiovascular y gastrointestinal alto debe evitarse en la medida de lo posible la prescripción de AINE y optar por medidas alternativas. En las **figuras 17 y 18** se resumen estas recomendaciones.

Dado la potencial ventaja del coxib sobre el AINE+IBP en el tracto digestivo infe-



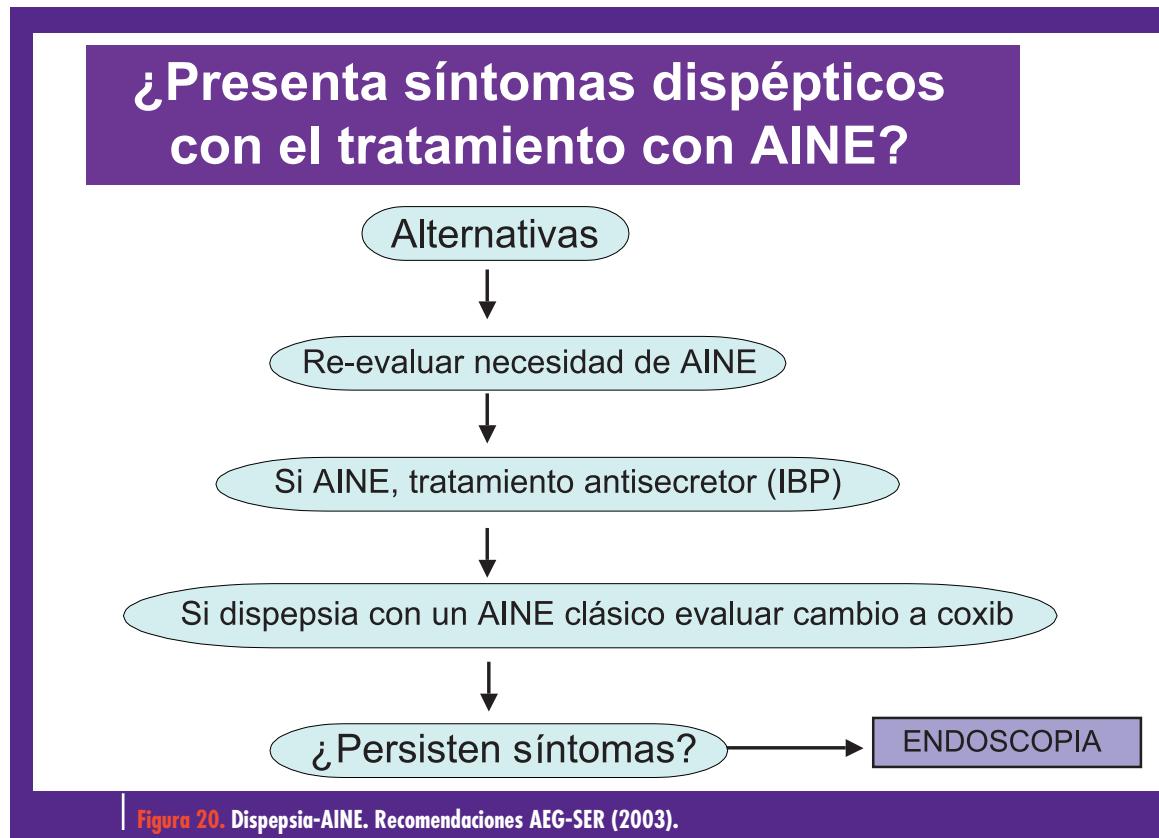


rior, debería indicarse un coxib en pacientes con historia de complicaciones GI bajas o anemia en donde la fuente de pérdida de sangre se sospeche sea el tracto digestivo inferior.

TRATAMIENTO DE LAS LESIONES Y DE LA DISPEPSIA

La aparición de una úlcera péptica en un paciente que toma AINE o coxib obliga a reconsiderar la necesidad de la toma del fármaco, ya que la úlcera cicatrizará con rapidez si se retira éste. La úlcera péptica cicatrizará también en la mayor parte de los casos aun manteniendo el AINE o coxib si se asocia el tratamiento con IBP o misoprostol (85,86).

Como ya se ha señalado la dispepsia relacionada con AINE tradicionales es frecuente. Los IBP parecen ser la opción ideal para el tratamiento de la misma. Esomeprazol ha demostrado en dos estudios eliminar y prevenir el desarrollo de dispepsia en pacientes que la desarrollan al ser tratados con AINE o coxib (**figura 19**). Igualmente el algoritmo descrito en la **figura 20** describe los pasos a seguir en el paciente que desarrolla dispepsia.



Puntos Clave

- En pacientes sin factores de riesgo, la estrategia apropiada es la de prescribir un AINE tradicional.
- En pacientes con factores de riesgo gastrointestinal las estrategias AINE+IBP o coxib solo, son adecuadas y coste-efectivas.
- En pacientes con alto riesgo gastrointestinal se debe indicar coxib+IBP.
- En pacientes con riesgo cardiovascular se evitará el uso de coxib y los AINE tradicionales con mayor riesgo gastrointestinal (ej. diclofenaco). En cualquier caso en estas condiciones cualquier prescripción debe hacerse a la dosis más baja posible y el menor tiempo posible.
- En situaciones de riesgo cardiovascular y gastrointestinal alto debe evitarse en la medida de lo posible la prescripción de AINE y optar por medidas alternativas.
- Debería indicarse un coxib en pacientes con historia de complicaciones GI bajas o anemia en dónde la fuente de pérdida de sangre se sospeche sea el tracto digestivo inferior.
- Esomeprazol ha demostrado en dos estudios eliminar y prevenir el desarrollo de dispepsia en pacientes que la desarrollan al ser tratados con AINE o coxib.

Enteropatía por AINE: prevención y tratamiento

No existen estudios diseñados para evaluar el efecto de terapias encaminadas a la prevención de complicaciones del tracto digestivo inferior. Pequeños estudios en voluntarios sanos han demostrado reducción de lesión evaluadas mediante marcadores subclínicos con antibióticos como metronidazol o 5-ASA (33). Estudios de permeabilidad intestinal y excreción de hematíes marcados han señalado que rofecoxib, celecoxib y eterocoxib no aumentan estos parámetros en voluntarios sanos, mientras que sí se afectan de forma significativa con AINE clásicos. Más recientemente estudios con cápsula endoscópica han demostrado que la administración de AINE+IBP se asocia a lesión mucosa de intestino delgado en proporción significativamente mayor que la observada con celecoxib (87). Finalmente en el estudio VIGOR se observó que el uso de rofecoxib se asociaba a una reducción del 50% en la incidencia de eventos digestivos serios en el tracto gastrointestinal inferior frente a los observados con naproxeno.

ACTUALIZACIONES EL MEDICO

Bibliografía

- (1) Hawkey CJ, Cullen DJ, Pearson G, Holmes S, Doherty M, Wilson JV et al. Pharmacoepidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drug use in Nottingham general practices. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:177-85.
- (2) Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999; 353:307-14.
- (3) Lanas A, Perez-Aisa MA, Feu F, Ponce J, Saepuras E, Santolaria S, Rodrigo L, Balanzo J, Bajador E, Almela P, Navarro JM, Carballo F, Castro M, Quintero E; Investigators of the Asociación Española de Gastroenterología (AEG). A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with non-steroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1685-1693.
- (4) Jones R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing: past, present, and future. *Am J Med* 2001;110(1A):4S-7S.
- (5) Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345(6):433-42.
- (6) Bolten WW. Scientific rationale for specific inhibition of COX-2. *J Rheumatol Suppl* 1998;51:2-7.
- (7) Vane JR, Botting RM. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res* 1995;44:1-10.
- (8) Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003;348(10):891-9.
- (9) Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4 (CD002296):1-111.
- (10) Lanas A, Hunt R. Prevention of anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal damage: benefits and risks of therapeutic strategies. *Ann Med* 2006;38(6):415-28.
- (11) Wallace JL, McKnight W, Reuter BK, Vergnolle N. NSAID-induced gastric damage in rats: requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2. *Gastroenterology* 2000;119:706-14.
- (12) Elliott SL, Ferris RJ, Giraud AS, Cook GA, Skeljo MV, Yeomans ND. Indomethacin damage to rat gastric mucosa is markedly dependent on luminal pH. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996;23:432-4.
- (13) Gupta S, McQuaid K. Management of nonsteroidal, anti-inflammatory, drug-associated dyspepsia. *Gastroenterology* 2005;129(5):1711-9.
- (14) Lanas A, Hirschowitz BI. Toxicity of NSAIDs in the stomach and duodenum. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:375-381.
- (15) Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006; 55(12):1731-8.
- (16) Watson DJ, Harper SE, Zhao PL, Quan H, Bolognese JA, Simon TJ. Gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor rofecoxib compared with nonselective COX-1 and COX-2 inhibitors in osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2000;160(19):2998-3003.
- (17) Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP; MEDAL Steering Committee. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2007;369(9560): 465-73.
- (18) Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, 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(4):241-9.

ACTUALIZACIONES EL MEDICO

- (19) Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(21):1520-8.
- (20) Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA* 2000;284(10):1247-55.
- (21) Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehrtson E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9435):665-74.
- (22) Tannenbaum H, Bombardier C, Davis P, Russell AS; Third Canadian Consensus Conference Group. An evidence-based approach to prescribing nonsteroidal antiinflammatory drugs. Third Canadian Consensus Conference. *J Rheumatol* 2006;33(1):140-57. Epub 2005 Dec 1. Erratum in: *J Rheumatol* 2006;33(4):829. *J Rheumatol* 2006;33(2):440.
- (23) Weil J, Colin-Jones D, Langman M, Lawson D, Logan R, Murphy M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995; 310(6983):827-30.
- (24) Moore RA, Derry S, Makinson GT, McQuay HJ. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports. *Arthritis Res Ther* 2005;7(3):R644-65.
- (25) Singh G, Fort JG, Goldstein JL, Levy RA, Hanrahan PS, Bello AE, et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESSION-I Study. *Am J Med* 2006;119(3):255-66.
- (26) Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, Kopp A, Anderson GM, Naglie G, Austin PC, Laupacis A. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2002; 325(7365):624.
- (27) Hawkey C, Smalley W, Ehrtson E, Hoexter G, Richard D, Krammer G, et al. Therapeutic arthritis research and gastrointestinal event trial (TARGET) of lumiracoxib vs naproxen and ibuprofen: incidence of anemia. *Gastroenterology* 2005;128(4, part 2):W1567.
- (28) Bowen B, Yuan Y, James C, Rashid F, Hunt RH. Time course and pattern of blood loss with ibuprofen treatment in healthy subjects. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(11):1075-82.
- (29) Lanas A, Serrano P, Bajador E, Esteva F, Benito R, Sainz R. Evidence of aspirin use in both upper and lower gastrointestinal perforation. *Gastroenterology* 1997;112:683-689.
- (30) Laine L, Maller ES, Yu C, Quan H, Simon T. Ulcer formation with low-dose enteric-coated aspirin and the effect of COX-2 selective inhibition: a double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;127(2): 395-402.
- (31) Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MA, Gomollón F, Zapata E, Bujanda L, et al. Coxibs, NSAIDs, aspirin, IBPs and the risks of upper GI bleeding in common clinical practice. *Gastroenterology* 2005;128(4, part 2):629.
- (32) Rahme E, Dasgupta K, Toubouti Y, Barkoun AN, Bardou M. GI effect of rofecoxib and celecoxib versus NSAID in patients on low dose aspirin, a population-based retrospective cohort study. *Gastorenterology* 2004;126 (4 Suppl 2), A1 abstract no.17.
- (33) Lanas A, Panes J, Pique JM. Clinical implications of COX-1 and/or COX-2 inhibition for the distal gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des* 2003; 9(27):2253-66.
- (34) Laine L, Connors LG, Reicin A, Hawkey CJ, Burgos-Vargas R, Schnitzer TJ, et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003; 124(2):288-92.

ACTUALIZACIONES EL MEDICO

- (35) Lanas A, Sekar MC, Hirschowitz BI. Objective evidence of aspirin use in both ulcer and non-ulcer upper and lower gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 1992;103:862-869.
- (36) Hunt RH, Bowen B, Mortensen ER, Simon TJ, James C, Cagliola A, et al. A Randomized Trial Measuring Fecal Blood Loss after treatment with rofecoxib, ibuprofen, or placebo in healthy subjects. *Am J Med* 2000;109:201-206.
- (37) Garner SE, Fidan DD, Frankish R, Maxwell L. Rofecoxib for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD005115.
- (38) Laine L, Curtis P, Langman M, Jensen D., Cryer B, Zhu H, Cannon CP. Lower GI Clinical Events in a Double-Blind Randomized Comparison of a COX-2 Selective Inhibitor (Etoricoxib) and a Traditional NSAID (Diclofenac) in 34,701 Arthritis Patients. *Gastroenterology* 2007;132,4(2): Abstract 764).
- (39) Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines C, Riddell R, Morton D, Lanas A, Konstam MA, Baron JA; Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352(11):1092-102.
- (40) Reines SA, Block GA, Morris JC, Liu G, Nessly ML, Lines CR. Rofecoxib: no effect on Alzheimer's disease in a 1-year, randomized, blinded, controlled study. *Neurology* 2004;62(1):66-71.
- (41) Konstam MA, Weir MR, Reucin A, et al, Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001;104(19): 2280-8.
- (42) Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, Anderson WF, Zauber A, Hawk E, Bertagnolli M; Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352(11):1071-80.
- (43) Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;352:1081-1091.
- (44) White WB, Strand V, Roberts R, Whelton A. Effects of the cyclooxygenase-2 specific inhibitor valdecoxib versus nonsteroidal antiinflammatory agents and placebo on cardiovascular thrombotic events in patients with arthritis. *Am J Ther* 2004; 11(4):244-50.
- (45) Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, Rueland S, Verheugt FW, Schnitzer TJ, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9435):675-84.
- (46) Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006;332(7553):1302-8
- (47) Konstantopoulos PA, Lehmann DF. The cardiovascular toxicity of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors: comparisons, contrasts, and aspirin confounding. *J Clin Pharmacol* 2005; 45(7):742-50.
- (48) Hilbysley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005;330(7504):1366.
- (49) Ray WA, Stein CM, Hall K, Daugherty JR, Griffin MR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002;359(9301):118-23.
- (50) Chan AT, Manson JE, Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, Curhan GC, Rimm EB, Willett WC, Fuchs CS. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, Acetaminophen, and the Risk of Cardiovascular Events. *Circulation* 2006;113(12):1578-87.

ACTUALIZACIONES EL MEDICO

- (51) Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, Gronroos JM, Klaukka T, Idaanpaan-Heikkila JE, Huupponen R. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J* 2006;27(14):1657-63.
- (52) Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, Grana M, Ricciotti E, Renda G, Di Gregorio P, Merciaro G, Patrignani P. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(8):1295-301.
- (53) Crofford LJ, Strand CV, Rushitzka F, Brune K, Farkouh ME, Simon LS. Cardiovascular Effects of Selective COX-2 Inhibition: Is There a Class Effect? The International COX-2 Study Group. *J Rheumatol* 2006;33(7):1403-8.
- (54) Fosslien E. Cardiovascular complications of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Clin Lab Sci* 2005;35(4):347-85.
- (55) Pham K, Hirschberg R. Global safety of coxibs and NSAIDs. *Curr Top Med Chem* 2005;5(5):465-73.
- (56) Staessen JA, Li Y, Thijs L, Wang JG. Blood pressure reduction and cardiovascular prevention: an update including the 2003-2004 secondary prevention trials. *Hypertens Res* 2005;28(5):385-407.
- (57) Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005; 52(2):402-11.
- (58) Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, et al. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001;85(3):265-71.
- (59) Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286(8):954-9.
- (60) Johnsen SP, Larsson H, Tarone RE, et al. Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2005;165(9):978-84
- (61) Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, Chan KA, Buring JE, Hennekens CH, et al. Inhibition of Clinical Benefits of Aspirin on First Myocardial Infarction by Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *Circulation* 2003;108:1191-1195.
- (62) Cheng HF, Harris RC. Renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Curr Pharm Des* 2005; 11(14):1795-804.
- (63) Harley C, Wagner S. The prevalence of cardiorenal risk factors in patients prescribed nonsteroidal anti-inflammatory drugs: data from managed care. *Clin Ther* 2003;25(1):139-49.
- (64) Sowers JR, White WB, Pitt B, Whelton A, Simon LS, Winer N, et al. The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165(2):161-8. Erratum in: *Arch Intern Med* 2005;165(5):551.
- (65) Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Gastroduodenal ulcers associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review of preventive pharmacological interventions. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2004 Feb. Report No. 12.
- (66) Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterology* 2000;119(2): 521-35.
- (67) Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, 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(26):2104-10.
- (68) Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346(26):2033-8.

ACTUALIZACIONES EL MEDICO

- (69) Chan F, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NM, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352(3):238-44.
- (70) Laine L, Harper S, Simon T, Bath R, Johanson J, Schwartz H et al. 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;117:776-783.
- (71) Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R, Stead H, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999;354:2106-2111.
- (72) Goldstein JL, Silverstein FE, Agrawal NM, Hubbard RC, Kaiser J, Clement JM et al. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1681-1690.
- (73) Hawkey CJ, Laine L, Simon T, Quan H, Shingo S, Evans J; Rofecoxib Rheumatoid Arthritis Endoscopy Study Group. Incidence of gastroduodenal ulcers in patients with rheumatoid arthritis after 12 weeks of rofecoxib, naproxen, or placebo: a multicentre, randomised, double blind study. *Gut* 2003;52(6):820-6. Erratum in: *Gut* 2003;52(12):1800.
- (74) Yuan Y, Hunt RH. Assessment of the safety of selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors: where are we in 2003? *Inflammopharmacology* 2003;11(4):337-54.
- (75) Hooper L, Brown TJ, Elliott R, Payne K, Roberts C, Symmons D. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ* 2004;329(7472):948-57.
- (76) Lanas A. Economic analysis of strategies in the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced complications in the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(3):321-31.
- (77) Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wong VW, Hui AJ, Wu JC, et al. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;127(4):1038-43.
- (78) Chan FK, Wong VW, Suen BY, Wu JC, Ching JY, Hung LC, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007;369(9573):1621-6.
- (79) Huang JQ, Sridhar L, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359(9300):14-22.
- (80) Labenz J, Blum AL, Bolten WW, Dragosics B, Rosch W, Stolte M, et al. Primary prevention of diclofenac associated ulcers and dyspepsia by omeprazole or triple therapy in Helicobacter pylori positive patients: a randomised, double blind, placebo controlled, clinical trial. *Gut* 2002;51(3):329-35.
- (81) Lanas A, Fuentes J, Benito R, Serrano P, Bajador E, Sainz R. Helicobacter pylori increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(4):779-86.
- (82) Chan F, Ching J, Suen B, Wong V, Hung L, Hui A, et al. Eradication of *H. pylori* for the prevention of recurrent ulcer bleeding in high-risk aspirin users: a 4-year prospective cohort study. *Gastroenterology* 2005;128(4, part 2):835.
- (83) Laine L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs-nice or necessary? *Rev Gastroenterol Disord* 2004;4 Suppl 4:S33-41.
- (84) Laine L, Bombardier C, Hawkey CJ, Davis B, Shapiro D, Brett C, Reisin A. 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(4):1006-12.

ACTUALIZACIONES EL MEDICO

(85) Lanas A, Pique JM, Ponce J. Clinical approach for the patient requiring non-steroid anti-inflammatory agents: role of COX-2 inhibitors. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24(1):22-36.

(86) Lanas A, Martin-Mola E, Ponce J, Navarro F, Pique JM, Blanco FJ. Clinical strategy to prevent the gastrointestinal adverse effects of nonsteroidal

anti-inflammatory agents. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26(8):485-502.

(87) Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Zlotnick S, Fort JG. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(2):133-41.

Webs de interés

Asociación Española de Gastroenterología

www.aegastro.es

Atlas de anatomía humana

www.anatomyatlases.org/atlasofanatomy/index.shtml

Atlas de anatomía en secciones transversales

www.anatomyatlases.org/HumanAnatomy/CrossSectionAtlas.shtml

Atlas de imágenes radiológicas

www.radiologico.org/archivo/index.php

Atlas de interacciones

www.iqb.es/cbasicas/farma/farma05/atlas/indicea.htm

Calculadora de riesgo CV ATP III

<http://hp2010.nhlbihin.net/atpiii/riskcalc.htm>

Profilaxis en las lesiones gastrointestinales por AINE (para pacientes)

www.infogastro.es/aine

Rheumatology web

www.rheumatologyweb.com/

SECOT

www.secot.es/

Sociedad Española Reumatología

www.ser.es/

Tabla score de riesgo CV

www.escardio.org/knowledge/decision_tools/heartscore/

Sociedad Española de Medicina Interna

<http://www2.fesemi.org>

Yahoo Geriatría

<http://dir.yahoo.com/Health/Medicine/Geriatrics/>

Yahoo Reumatología

<http://dir.yahoo.com/Health/Medicine/Rheumatology/>

Yahoo Traumatología (orthopedics)

<http://dir.yahoo.com/Health/Medicine/Orthopedics/>

ACTUALIZACIONES EL MEDICO

Esta actualización refleja las conclusiones propias de los autores, que no son necesariamente las de la compañía patrocinadora y podría contener alguna indicación o pauta posológica de productos no autorizados actualmente en España. Cualquier medicamento mencionado deberá ser prescrito y utilizado de acuerdo con su ficha técnica autorizada.