

## Estrategia clínica para el paciente que precisa antiinflamatorios no esteroides: posición de los inhibidores de la COX-2

A. Lanas, J.M. Piqué y J. Ponce

Asociación Española de Gastroenterología.

La existencia de 2 isoenzimas de ciclooxygenasa (COX), denominadas COX-1 y COX-2, con propiedades diferenciadas en distintos procesos de orden fisiológico y patológico, ha motivado el desarrollo reciente de fármacos que inhiben de manera preferencial (meloxicam, nimesulida, etc.) o específica (rofecoxib, celecoxib) la isoenzima COX-2. La COX-1 es la enzima constitutiva responsable de la producción de las prostaglandinas que, entre otras funciones, ejercen un papel de defensa de la mucosa gastrointestinal. La COX-2, por contra, es la enzima inducible que se activa en situaciones de lesión y media diferentes procesos, como la inflamación y el dolor, entre otros<sup>1</sup>. Éstos son los principales rasgos diferenciales entre ambas isoenzimas, existiendo un buen número de estudios en el hombre que confirman en lo esencial esta diferenciación. No obstante, esta visión es excesivamente simplificadora; hoy día conocemos que no se ajusta de manera exacta a la realidad, pues la COX-2 es constitutiva en algunos tejidos como el riñón y el cerebro, su activación en el tracto gastrointestinal puede también tener efectos beneficiosos<sup>2</sup> y hay evidencias experimentales críticas que sugieren que la COX-1 podría estar también involucrada en la inflamación<sup>3</sup>.

Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) son fármacos ampliamente utilizados que inhiben la COX-1 y la COX-2; la incorporación de nuevos agentes antiinflamatorios, inhibidores específicos de la COX-2 (denominados COXIB) ha ampliado la perspectiva terapéutica. Dada la gran cantidad de información disponible en este campo, muchas veces confusa y contradictoria, y la importancia que tiene para el médico clínico disponer de guías o recomendaciones ajustadas a las evidencias científicas disponibles, la Asociación Española de Gastroenterología (AEG) encargó la elaboración de un informe sobre la estrategia clínica para el paciente que precisa tratamiento con antiinflama-

torios y del posicionamiento de los COXIB, desde la óptica específica de la seguridad gastrointestinal. Este trabajo resume el informe elaborado por el panel designado por la AEG.

### PLANTEAMIENTO DE LOS OBJETIVOS

1. Describir las evidencias actuales en la prevención y tratamiento de las lesiones gastrointestinales relevantes asociadas al tratamiento con antiinflamatorios clásicos (inhibidores no específicos de la COX).
2. Describir las evidencias actuales del tratamiento con COXIB en cuanto al desarrollo de lesiones gastrointestinales clínicamente relevantes.
3. De acuerdo con esas evidencias, elaborar recomendaciones para el manejo de las situaciones clínicas más comunes en la práctica clínica, que interesan particularmente al gastroenterólogo, al reumatólogo, al traumatólogo y al médico de atención primaria.

### METODOLOGÍA DE TRABAJO

Para cumplir con los objetivos planteados se efectuó una estrategia de trabajo que comprendía:

- a) Definición de las variables del análisis.
- b) Búsqueda de la información en la bibliografía científica.
- c) Análisis de los estudios encontrados.
- d) Obtención de conclusiones basadas en la evidencia disponible.

### Definiciones

Con objeto de armonizar la interpretación de los resultados, se establecieron las siguientes definiciones de las variables principales del estudio:

#### *Lesiones gastrointestinales clínicamente relevantes*

Se aceptó la presencia de úlcera gástrica o duodenal y de complicaciones gastrointestinales. También se in-

Correspondencia: Dr. A. Lanas.  
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario.  
50009 Zaragoza.

Recibido el 12-9-2000; aceptado para su publicación el 12-9-2000.

(Gastroenterol Hepatol 2001; 24: 22-36)

cluyó la ulceración del tracto digestivo inferior (intestino delgado y colon), a pesar de que su diagnóstico es raro y más difícil, lo que hace que se haga referencia mayoritariamente a ulceraciones del tracto digestivo superior.

### *Complicaciones gastrointestinales*

Se incluyeron la hemorragia, la perforación aguda y la estenosis pilórica. En cuanto a la hemorragia se consideraron las que ocurren en forma clínicamente manifiesta (hematemesis, melenas o rectorragias) que motivan ingreso hospitalario. La perforación aguda de víscera hueca del tracto digestivo excluye la ocurrida como consecuencia de un proceso inflamatorio (p. ej., apendicitis, diverticulitis, etc.). La presencia de estenosis pilórica o duodenal de origen péptico se acepta como complicación si los estudios la habían valorado conjuntamente con el resto de las complicaciones. La calificación de origen «alto» o «bajo» viene determinada por la presencia o ausencia de lesiones responsables del episodio mediante las técnicas diagnósticas de rutina (endoscopia, radiografía).

### *Úlcera gástrica o duodenal*

Se definen como pérdida de sustancia mucosa de un diámetro de  $\geq 3$  mm y con suficiente profundidad a la interpretación del endoscopista. El calificativo de «activa» refiere simplemente la identificación mediante endoscopia. La presencia de una cicatriz ulcerosa sin pérdida de sustancia define la existencia de una úlcera cicatrizada o inactiva.

### *Fármacos antisecretores*

Aquellos cuya principal acción farmacológica es inhibir la secreción ácida gástrica actuando en la célula parietal. Se excluyen los que de manera fundamental o exclusiva neutralizan la secreción ya producida (p. ej., alcalinos). Integran el grupo, por tanto, cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina, roxatidina, omeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol.

### *Fármacos protectores de la mucosa*

Aquellos cuyo efecto principal no depende de su actividad inhibidora o neutralizadora de la secreción gástrica, sino de la potenciación de los mecanismos que clásicamente se conocen como de defensa de la barrera mucosa gástrica (p. ej., prostaglandinas, moco, flujo mucoso, etc.). Constituyen este grupo misoprostol, acexamato de cinc, dosmalfato y sucralfato.

### *Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)*

Fármacos con actividad antiinflamatoria y analgésica que inhiben, a las dosis terapéuticas recomendadas, las isoenzimas COX-1 y COX-2.

### *COXIB*

Fármacos con actividad antiinflamatoria y analgésica que inhiben a las dosis terapéuticas recomendadas y supratratativas sólo a la isoenzima COX-2.

### **Búsqueda de la información**

*Criterios seguidos para considerar evaluables los estudios disponibles*

*Estudios epidemiológicos.* Los criterios exigidos fueron:

- a) Estudios de casos y controles o de cohortes publicados en revistas con *peer-review*.
- b) Estudios que concretasen el punto final de análisis coincidentes con las definiciones anteriormente mencionadas.
- c) Estudios que determinasen claramente los potenciales factores de riesgo analizados.
- d) Estudios que reflejasen el riesgo asociado a las diferentes variables bien en forma absoluta, bien en forma de riesgo relativo u *odds ratio*.
- e) Estudios que especificasen los cálculos estadísticos utilizados.

Los estudios de metaanálisis y las revisiones también se consideraron como fuente adicional de información.

*Ensayos clínicos:* 1. Tipo de participantes:

Pacientes adultos de 18 años o más que requirieron tratamiento con AINE o COXIB durante 4 semanas o más. Dado que el riesgo puede diferir según poblaciones, se consideró la posibilidad de análisis por subtipos si era factible obtener información apropiada.

2. Tipo de intervenciones:

Para responder al primer objetivo se evaluaron los estudios en los que se administraron antisecretores o fármacos protectores de la mucosa de acuerdo con las definiciones anteriormente reseñadas por vía oral de manera concomitante a AINE (dosis antiinflamatoria  $\geq 4$  días/semana) por problemas reumatólogicos de cualquier índole. Los AINE considerados válidos incluyeron todos aquellos que no inhiben de manera específica la COX-2.

Para responder al segundo de los objetivos se evaluaron los estudios que especificaban la ocurrencia de efectos adversos gastrointestinales, definidos anteriormente, tomando COXIB.

3. Tipo de estudios:

Los estudios debían ser aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo u otro fármaco comparativo y publicados en forma completa en revistas que en su proceso de evaluación exigieran *peer-review*. Se estableció que el período de seguimiento de los pacientes del estudio fuera  $\geq 4$  semanas y que de la información disponible en el artículo fuera posible al menos la extracción de valores absolutos para cada variable analizada, siendo fundamental la relativa a úlcera péptica, gástrica o duodenal y deseable la expresión de la magnitud de efectos secundarios.

**TABLA I. Categoría de evidencias y potencia de recomendación de estrategias terapéuticas**

Categoría de evidencia
Ia. Evidencia obtenida de un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados
Ib. Evidencia obtenida de al menos un ensayo clínico aleatorizado
IIa. Evidencia obtenida de al menos un ensayo clínico controlado bien diseñado pero sin aleatorización
IIb. Evidencia obtenida de al menos un estudio cuasiexperimental bien diseñado*
III. Evidencia obtenida de estudios no experimentales de tipo descriptivo, bien diseñados, tipo estudios comparativos, estudios de cohortes o de casos y controles
IV. Evidencia obtenida de comités de expertos y/o experiencia clínica de personas autorizadas
Clasificación de grados de recomendación
A. Requiere al menos un ensayo clínico aleatorizado como parte de abundante bibliografía de buena calidad y consistencia que responda a recomendaciones específicas (nivel de evidencia Ia, Ib)
B. Requiere la evidencia de estudios clínicos no aleatorizados aunque bien diseñados en el tema específico de la recomendación (nivel de evidencia IIa, IIb, III)
C. Requiere evidencia obtenida de comités de expertos u opiniones y personas de reconocido prestigio y experiencia clínica (nivel de evidencia IV)

Nota: Definiciones de tipos de evidencia y los correspondientes grados de recomendación originales de la US Agency for Health Care Policy and Research.

\*Se refiere a situaciones en las cuales la implementación de un estudio de intervención está fuera del control del investigador pero existen opciones para evaluar el efecto.

Los estudios de metaanálisis y las revisiones también se consideraron como fuente adicional de información.

#### Variables objeto de análisis:

- En primer lugar se valoraron aquellos estudios cuyo objeto fundamental fue la evaluación de *complicaciones*, de acuerdo con la definición reseñada.
- En segundo lugar se evaluaron los estudios que expresaban claramente las cifras de *úlcera gástrica* y *úlcera duodenal* ocurridas durante el período de seguimiento con los diversos tratamientos.

#### Estrategia de búsqueda

Los estudios se identificaron a través del *MEDLINE online* en el período comprendido entre enero 1980 y junio de 2000. La existencia potencial de estudios adicionales se evaluó también consultando libros de resúmenes de congresos relevantes, como la American Gastroenterological Association en los últimos 2 años.

Las *palabras clave* utilizadas en diferentes combinaciones fueron:

- *Risk factors, NSAID, complication, bleeding, perforation, gastrointestinal, ulcer, gastric, duodenal, age.*
- *NSAID, antisecretors, peptic ulcer, duodenal ulcer, gastric ulcer, bleeding, perforation, cimetidine, ranitidine, nizatidine, roxatidine, ebrotidine, famotidine, omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazol.*
- *NSAID, misoprostol, sucralfate, domisulfate, antacids, peptic ulcer, duodenal ulcer, gastric ulcer, bleeding, perforation.*
- *Rofecoxib, celecoxib, complication, bleeding, perforation, gastrointestinal, ulcer, gastric, duodenal, age, risk factors.*

Los idiomas aceptados fueron el inglés, español, francés y alemán, si había disponibilidad del artículo en toda su extensión.

#### Método de revisión y análisis de los estudios encontrados

Se seleccionaron los artículos identificados en MEDLINE que cumplían las normas exigidas.

Los datos seleccionados en los estudios epidemiológicos se obtuvieron a partir de los análisis de regresión logística, si estaban disponibles. En caso contrario la información se obtuvo de los riesgos crudos obtenidos de tablas de contingencia.

Los datos seleccionados para los estudios de intervención o ensayos clínicos se obtuvieron del análisis de *intención de tratar* (si estaba especificado) representados en tablas, texto o figuras.

Para cada cuestión planteada se señalaron los estudios más apropiados y el grado de concordancia entre ellos.

#### Obtención de conclusiones basadas en la evidencia disponible y planteamiento de problemas a resolver

Del análisis de los datos evaluados se obtuvieron las conclusiones y la respuesta a la pregunta planteada, señalando la potencia de la recomendación de acuerdo con el tipo de estudios que la respaldaban. Se utilizó, para ello, la clasificación y metodología descrita por la US Agency for Health Care Policy and Research<sup>4</sup> (tabla I).

En caso de no existir bibliografía que respondiera a la pregunta planteada, se enunció la evidencia indirecta disponible, cuando existía, y la necesidad de estudios precisos para responder apropiadamente a la cuestión.

#### RESULTADOS

##### Evidencias en la prevención y tratamiento de lesiones gastrointestinales relevantes asociadas al tratamiento con AINE clásicos (inhibidores no específicos de la COX)

###### Población diana

Es ampliamente aceptado que el tratamiento preventivo de lesiones clínicamente relevantes debe efectuarse en el paciente de riesgo de sufrir complicaciones (tabla II). La estrategia de búsqueda de factores de riesgo detectó 60 artículos de los que la mayoría eran revisiones. De un total de 26 factores de riesgo propuestos, había acuerdo en que al menos la existencia de una historia previa ulcerosa o de complicación ulcerosa (hemorragia o perforación), la edad superior a 60 años, la utilización concomitante de dos AINE, la administración simultánea de corticoides o de anticoagulantes y la coexistencia de enfermedad grave son claros factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones en el paciente que toma AINE<sup>5-21</sup>.

**TABLA II. Factores de riesgo ampliamente aceptados.**  
**Potencia de la recomendación**

Factor	Evidencia	Recomendación
Historia previa ulcerosa	Ib	A
Historia de hemorragia digestiva previa	Ib	A
Edad (> 60 años)	III	B
Dosis altas de AINE	III	B
Utilización concomitante de 2 AINE, incluida dosis bajas de aspirina	III	B
Utilización conjunta de corticoides	III	B
Utilización concomitante de anticoagulantes	III	B
Enfermedad concomitante grave	III	B

La utilización de dosis altas de AINE y el tipo de AINE utilizado son variables que afectan al riesgo, pero deben ser matizados. En lo referente a las dosis altas, los estudios no concuerdan en las dosis que se consideran estándar, media o alta, y en muchos casos lo que se consideran dosis altas son las habituales utilizadas por los reumatólogos. Lo único claro en todos los estudios es que el riesgo es dependiente de la dosis y, por tanto, las dosis más altas deben de reconsiderarse en el paciente que presenta otros factores de riesgo. En lo que respecta al tipo de AINE, los estudios señalan que algunos fármacos como piroxicam, azapropazona, ketoprofeno, ketorolaco, indometacina, etc., se asocian a mayor riesgo que otros, como por ejemplo, ibuprofeno. Este efecto parece reflejar, al menos en parte, las dosis habitualmente utilizadas en la práctica, pues cuando se evalúan dosis antiinflamatorias equipotentes de todos los AINE las diferencias se reducen considerablemente<sup>5,6,8,9,11,14</sup>. Mención especial merece la asociación de AINE con aspirina a dosis bajas. No existen muchos estudios al respecto, pero datos recientes señalan que aspirina a dosis bajas confiere un riesgo también dependiente de la dosis, si bien es unas tres veces menor que el riesgo estándar de un AINE<sup>15</sup>. La combinación de ambos potencia el riesgo y, por tanto, según los datos más recientes provenientes de nuestro país<sup>15</sup>, el paciente tratado con AINE y aspirina a dosis bajas que además sufre enfermedad cardio o cerebrovascular multiplica su riesgo de hemorragia por un factor de 44,4 ( $7,4 \times 2,4 \times 2,5$ ).

#### *Helicobacter pylori*

Sobre el resto de factores de riesgo no existe consenso, aunque merece especial comentario la infección por *Helicobacter pylori* que afecta en España al menos el 60% de los mayores de 50 años<sup>22</sup>. Una proporción pequeña de los pacientes infectados desarrolla úlcera duodenal o úlcera gástrica y, en ellos, la erradicación de la infección es el tratamiento de elección. Tras la eliminación de la infección no se precisa ningún tratamiento de mantenimiento para evitar la recidiva, pues es muy rara una vez curada la infección. Naturalmente, estas consideraciones hacen referencia a la úlcera péptica, asociada o no a complicación, que se puede calificar de estándar (relacionada con la infección por *H. pylori*).

La úlcera relacionada con AINE tiene una consideración diferente. En este caso, la mayoría de los estudios publi-

**TABLA III. Evidencias en relación con la infección por *H. pylori* y el tratamiento con AINE**

Evidencia	Categoría	Recomendación
<i>H. pylori</i> y AINE son factores independientes para complicación gastrointestinal	III	B
La eliminación de la infección por <i>H. pylori</i> reduce la frecuencia de úlceras gastroduodenales en el paciente que precisa AINE no específicos ( <i>naive</i> ) sin historia ulcerosa previa	Ib	A
La eliminación de la infección por <i>H. pylori</i> no elimina la necesidad de gastroprotección en el paciente que precisa AINE no específicos y ha sufrido previamente de úlcera o de complicación ulcerosa	Ib	A
La erradicación de <i>H. pylori</i> no supone una ventaja adicional en la cicatrización de úlceras activas en el paciente que precisa AINE no específicos	Ib	A
La eliminación de la infección por <i>H. pylori</i> reduce el riesgo de hemorragia en pacientes que toman aspirina a dosis bajas	IIb/III	B

cados en los últimos 2 años se han centrado en determinar si la infección por *H. pylori* es un factor de riesgo para ulceración péptica o complicación gastrointestinal en pacientes que toman AINE (tabla III). Existen dos tipos de estudios: epidemiológicos y de intervención. La conclusión fundamental que se obtiene es que los resultados son contradictorios y, por tanto, ante la ausencia de consenso, *H. pylori* no puede considerarse, por el momento, factor de riesgo para el paciente tratado con AINE<sup>22-42</sup>. Sin embargo, existen algunas consideraciones que merecen la pena resaltar por su implicación terapéutica:

**Complicaciones.** Existe coincidencia en los estudios epidemiológicos en señalar que la infección por *H. pylori* y el consumo de AINE son factores de riesgo independientes para el desarrollo de hemorragia y/o perforación digestiva alta por úlcera péptica. Esto es especialmente cierto para la úlcera duodenal, pero en el caso de la hemorragia por úlcera gástrica, muchos de los estudios encuentran que es un factor de riesgo el consumo de AINE, pero no *H. pylori*<sup>22-31</sup>.

Un estudio de intervención señala que la eliminación de la infección por *H. pylori* no evita la necesidad de gastroprotección en pacientes que han tenido una hemorragia por úlcera péptica y son tratados posteriormente con naproxeno<sup>42</sup>. Por contra, el tratamiento concomitante con omeprazol sin eliminar la infección redujo de manera significativa la recidiva hemorrágica cuando se comparó al tratamiento de erradicación de *H. pylori*<sup>42</sup>.

Se puede concluir:

- a) *H. pylori* y el consumo de AINE son factores de riesgo independientes para el desarrollo de hemorragia digestiva alta.
- b) Aun cuando la infección por *H. pylori* haya sido erradicada con objeto de evitar recidivas de hemorragia digestiva alta, existe necesidad de gastroprotección cuando

se indican AINE clásicos en pacientes con historia previa de hemorragia por úlcera gastroduodenal.

**Úlcera gastroduodenal.** La mayor parte de los estudios referentes a la existencia de interacción entre *H. pylori* y AINE se centran en investigar el desarrollo de úlcera endoscópica (la que se identifica al realizar endoscopia programada por protocolo, con independencia de que sea o no sintomática). El resumen del análisis de los estudios epidemiológicos es la existencia de datos contradictorios, detectando una tendencia para aumento de riesgo para úlcera duodenal, pero no para úlcera gástrica. Un metaanálisis reciente presentado en el Congreso Americano de Gastroenterología (DDW) de 1998, pero no publicado en forma de artículo completo, señalaba que la infección por *H. pylori* aumenta el riesgo de úlcera péptica en el paciente tratado con AINE por un factor de 1,4<sup>24</sup>. Los datos de estudios de intervención podrían resumirse señalando que básicamente se han analizado 3 situaciones:

- a) Paciente que va a iniciar tratamiento con AINE (*naive*), está infectado por *H. pylori* y no presenta historia ulcerosa previa. Dos estudios<sup>38,42</sup> señalan que la erradicación de *H. pylori* reduce la frecuencia de úlcera gastroduodenal endoscópica, al menos en tratamientos de hasta 2 meses.
- b) Paciente con úlcera gastroduodenal activa que toma AINE y es tratado con omeprazol. Dos estudios<sup>40,41</sup>, uno de ellos multicéntrico y con un número amplio de pacientes, señalan que la erradicación no beneficia el proceso de cicatrización y que incluso retrasa el de úlcera gástrica.
- c) Paciente con historia reciente de úlcera gastroduodenal que toma AINE y está infectado por *H. pylori*. Los 2 estudios antes citados<sup>40,41</sup> aportan también datos en este sentido, y concluyen que la eliminación de *H. pylori* no reduce la frecuencia de recidivas ulcerosas ni de síntomas dispépticos.

Otro nivel de evidencia, basado en estudios de intervención, señala que los fármacos antisecretores (no en el caso de misoprostol) tienen mayores niveles de efectividad en el tratamiento de úlceras activas o en la prevención de las mismas en pacientes que toman AINE en presencia de infección por *H. pylori*<sup>43,44</sup>. Este aspecto ha sido puesto en entredicho por otros datos obtenidos con lansoprazol, que señalan igual eficacia que misoprostol en la cicatrización<sup>45</sup> y la prevención de lesiones en pacientes negativos para la infección por *H. pylori*<sup>46</sup>.

**Aspirina a dosis bajas.** Finalmente, los estudios epidemiológicos más recientes y uno de los estudios de intervención antes referidos, publicados en forma de resumen<sup>25,42,47</sup>, señalan que la infección por *H. pylori* podría ser un factor de riesgo para hemorragia digestiva en pacientes que toman aspirina a dosis bajas.

#### *Prevención de lesiones gastrointestinales relevantes asociadas al tratamiento con AINE clásicos (inhibidores no específicos de la COX)*

De todos los fármacos disponibles en gastroprotección, los estudios más completos y en los que las evidencias

**TABLA IV. Nivel de recomendación de los diferentes agentes en la prevención de complicaciones y úlceras en pacientes que reciben AINE**

Agente	Complicaciones		Úlceras gástrica y duodenal	
	Evidencia	Recomendación	Evidencia	Recomendación
Misoprostol (200 µg/6-8 h)	Ib	A <sup>a</sup>	Ib	A
Omeprazol (20 mg/24 h)	Ib	A <sup>b</sup>	Ia	A
Famotidina (40 mg/12 h)	No	—	Ib	A
Ranitidina (150-300 mg/ 12 h)	No	—	Si UD (Ia)	
Acexamato de cinc <sup>c</sup> (150 mg/12 h)	No	—	No UG (Ia)	A
Dosmalfato <sup>d</sup> (1,5 g/12 h)	No	—	Ib	A
Antiácidos	No	—	No	—
Sucralfato	No	—	No	—

<sup>a</sup>Prevención primaria.

<sup>b</sup>Prevención secundaria. Datos disponibles sin publicar (resúmenes, comunicaciones en congresos recientes DDW 1999, 2000).

<sup>c</sup>Un único estudio a 28 días.

<sup>d</sup>Data on file demostrando igual eficacia que misoprostol. Sin comparación con placebo.

son mayores se centran en dos fármacos, misoprostol y omeprazol. En ambos casos los estudios señalan su eficacia en la prevención de complicaciones y en la prevención de úlcera gastroduodenal (tabla IV). De la información disponible también se puede inferir que la demostración de la reducción de incidencia de úlcera gastroduodenal asociada a AINE puede ser un marcador clínico de reducción de complicaciones, pues ambos fármacos demostraron primero su eficacia en este aspecto particular. Está también claro que el grado de reducción en la frecuencia de complicaciones es menor que el grado de reducción de úlcera gastroduodenal<sup>42-59</sup>.

El estudio más completo en lo que respecta a la disminución de complicaciones en prevención primaria es el estudio MUCOSA<sup>50</sup>. En este estudio se investigó la frecuencia de complicaciones durante 6 meses de tratamiento con AINE en pacientes con artritis reumatoide que recibieron, además, placebo o misoprostol (200 µg/6-8 h). La frecuencia de complicaciones en el grupo placebo fue del 0,9%; con misoprostol la reducción del riesgo relativo fue del 40%, la del riesgo absoluto del 0,38% y el número de pacientes necesario a tratar para prevenir un episodio (NNT) fue de 263. La alta tasa de efectos secundarios con misoprostol (diarrea y dolor abdominal) hace que no sea el preferido por los gastroenterólogos. La eficacia de este fármaco parece depender también de la dosis. La frecuencia de recidiva hemorrágica en pacientes *H. pylori* negativos con historia de hemorragia previa tratados con naproxeno (500 mg/12 h) y misoprostol (200 µg/12 h) fue del 20% tras 6 meses de seguimiento, mientras que la frecuencia de recidiva hemorrágica en pacientes similares que tomaron nabumetona a la dosis de 1-1,5 g/día fue del 8,8%<sup>51</sup>.

En cuanto a omeprazol, existen varios estudios que demuestran su eficacia en la prevención de complicaciones y de úlceras gastroduodenales. Un estudio de menor magnitud que el estudio MUCOSA demostró la disminución de complicaciones en prevención secundaria<sup>42</sup>. En este estudio la frecuencia de recidiva hemorrágica en pacientes con historia previa de hemorragia que recibieron naproxeno más omeprazol durante 6 meses fue del 4% frente al 17,7% en los que tomaron naproxeno previa erradicación de *H. pylori* como único acto terapéutico en preventión. La reducción del riesgo relativo para el grupo de omeprazol fue del 77% frente al grupo de erradicación de *H. pylori*. La reducción del riesgo absoluto fue del 13,3% y el NNT de tan sólo de 7,5.

Misoprostol y omeprazol han demostrado reducir la frecuencia de úlcera gastroduodenal. En preventión secundaria, los estudios más recientes con omeprazol (20 mg/día) lo han comparado con placebo y con misoprostol, a dosis no óptimas de 200 µg/12 h. Frente a placebo, la reducción del riesgo relativo fue del 47%, la del riesgo absoluto del 34% y el NNT fue igual a 2,9. Las cifras frente a misoprostol fueron del 25, el 13 y 7,7, respectivamente<sup>43,44</sup>. Una cuestión que se plantea con frecuencia es si los datos observados para omeprazol son extrapolables a otros inhibidores de la bomba de protones (IBP). Aunque las mayores evidencias están centradas sobre omeprazol, los datos disponibles con otros IBP también señalan que son más eficaces que placebo y similares a misoprostol a dosis máximas<sup>45,58,59</sup>.

Otros fármacos, como famotidina (40 mg/12 h)<sup>60,61</sup>, acefamato de cinc (150 mg/12 h)<sup>62</sup> y dosmalfato (1,5 g/12 h)<sup>63</sup> han demostrado también que son eficaces en la reducción de úlceras gástricas y duodenales. Los estudios disponibles son, sin embargo, más limitados o están todavía en fase de publicación (dosmalfato). Otros fármacos como alcalinos, sucralfato, cimetidina, ranitidina, nizatidina, etc. no han demostrado individualmente su efectividad para prevenir úlcera gástrica y/o duodenal<sup>64</sup>. Un metaanálisis que incluye toda la información disponible con antagonistas H<sub>2</sub> demuestra reducción del riesgo de ulceración gastroduodenal<sup>47</sup> o complicación<sup>15</sup>, aunque con menor potencia que omeprazol.

#### *Tratamiento de las lesiones ya establecidas por AINE*

Algunos de los estudios considerados en el apartado de prevención incluyen también estudios de cicatrización en pacientes con úlcera gastroduodenal activa. Los estudios analizados demuestran sin ninguna duda que omeprazol (20 mg/día) es el fármaco de elección, ya que ofrece tasas de cicatrización superiores a cualquier otro agente de entre los que ha sido comparado, tanto en úlcera duodenal como en úlcera gástrica. Los estudios OMNIUM y ASTRONAUT<sup>43,44</sup> demuestran esta superioridad frente a misoprostol (200 µg/6 h) y ranitidina (150 mg/12 h). Un estudio reciente refiere datos similares para úlcera gástrica con lansoprazol<sup>45</sup>. De un análisis conjunto se infiere que las cifras de cicatrización con IBP a las 8 semanas para úlcera gástrica oscilan entre el 73 y el 100% y para úlcera

duodenal entre el 92 y el 95%, mientras que para misoprostol son del 73 y el 77%, respectivamente. La dosis óptima parece ser 20 mg/día para omeprazol y 30 mg/día para lansoprazol. Un estudio preliminar había sugerido, no obstante, superioridad de 40 mg/día frente a 20 mg/día de omeprazol<sup>65</sup>. Sucralfato también fue menos efectivo que omeprazol en la cicatrización de úlcera gástrica y duodenal en un único estudio realizado con 8 semanas de observación (el 82 frente al 100% para úlcera gástrica y el 73 frente al 95% para úlcera duodenal)<sup>64</sup>.

La eliminación de la infección por *H. pylori* no supone ventaja adicional en la estrategia de tratamiento de la úlcera gastroduodenal, incluso puede retrasar la cicatrización de la úlcera gástrica<sup>41</sup>. En el caso concreto de úlcera gástrica *H. pylori* negativa, misoprotol ofrece cifras de cicatrización a las 8 semanas similares a omeprazol y superior a éste en su preventión<sup>43,44</sup>. Como ya se ha comentado anteriormente, estos datos no se han confirmado con lansoprazol<sup>45</sup>.

#### **Evidencias sobre el desarrollo de lesiones gastrointestinales clínicamente relevantes durante el tratamiento con COXIB**

En el momento actual, existen 2 moléculas englobadas dentro del grupo COXIB: rofecoxib y celecoxib. Un buen número de estudios han sido ya publicados o se encuentran en fase de publicación, lo cual permite determinar, aún con algunas lagunas, la situación de estos nuevos fármacos desde la perspectiva de la seguridad gastrointestinal<sup>66-73</sup>.

Estudios efectuados en voluntarios sanos señalan que: a) rofecoxib, a las dosis recomendadas para uso clínico, no reduce la concentración de prostaglandinas en la mucosa gástrica<sup>74</sup>; b) rofecoxib y celecoxib no aumentan la permeabilidad intestinal ni provocan la eliminación de sangre oculta en heces en tratamientos prolongados de hasta un mes<sup>75,76</sup>, y c) rofecoxib a dosis hasta 10 veces (250 mg/día) la mayor de las dosis recomendadas para el tratamiento de la artrosis (25 mg/día), no induce lesiones agudas de la mucosa gástrica. La proporción de lesiones gastroduodenales observadas con esa dosis supraterapéutica fue similar a la observada con placebo tras 7 días de tratamiento. Por contra, el porcentaje de pacientes que desarrollaron lesiones por encima o igual a 2 en la escala de Lanza<sup>66</sup> que recibían aspirina (650 mg/6 h) o ibuprofeno (800 mg/8 h) fue del 94 y el 71%, respectivamente. Las diferencias fueron especialmente ostensibles en lesiones gástricas ya que la proporción de lesiones duodenales en todos los grupos fue escasa.

En estudios a largo plazo que englobaban a un número elevado de pacientes, la frecuencia de úlceras gástricas y duodenales en los tratados con rofecoxib o celecoxib fue similar a los que recibieron placebo tras 3 meses de tratamiento y significativamente inferior a la frecuencia observada con el AINE no específico comparador<sup>67,69,72,73</sup> (tabla V). Desde la perspectiva NNT, el número de pacientes que tendría que ser tratado con rofecoxib (25

TABLA V. Coxibs y efectos adversos gastrointestinales

Recomendación/evidencia	Nivel de evidencia	Fuerza de la recomendación
La frecuencia de úlcera gastroduodenal tras 3 meses de tratamiento con COXIB es igual a placebo	Ib	A
Los tratamientos con CÓXIB reducen el riesgo de complicaciones en al menos un 50% cuando se comparan a AINE no específicos	Ib	A
El tratamiento con rofecoxib durante 4 meses presenta una frecuencia de episodios gastrointestinales significativos igual a placebo	IIb	B
Los pacientes tratados con COXIB no precisan gastroprotección aun en presencia de factores de riesgo como edad > 60 años o dosis alta de COXIB	Ib	A
Los pacientes que reciban COXIB y tomen aspirina a dosis bajas y no tengan otros factores de riesgo no deben recibir terapia antisecretora	IIb	B
Los pacientes infectados por <i>H. pylori</i> , sin úlcera, que reciban COXIB, no precisan tratamiento gastroprotector	IIb	B
Los pacientes que reciban COXIB y tomen corticoides no precisan gastroprotección	Ib	A
Los pacientes que reciban COXIB y tomen anticoagulantes no precisan gastroprotección	III	B
Los pacientes que reciban COXIB y tengan enfermedades graves concomitantes no precisan gastroprotección, salvo que la enfermedad de base así lo requiera	III	B
Los paciente con úlcera gastroduodenal previa asociada a <i>H. pylori</i> que reciban COXIB deben recibir terapia erradicadora	IIb	B
Los paciente con historia previa ulcerosa no asociada a <i>H. pylori</i> (muy pocos en España) que reciban COXIB deben recibir terapia antisecretora de mantenimiento	IIb	B
Los pacientes que reciban COXIB y tomen aspirina a dosis bajas teniendo historia previa ulcerosa <i>H. pylori</i> (+) deben recibir terapia antisecretora de mantenimiento o mejor terapia erradicadora	IIb	B
Los pacientes que tengan úlcera péptica activa <i>H. pylori</i> (+) y reciban COXIB deben recibir terapia erradicadora y tratamiento antisecretor (IBP) hasta la cicatrización	IV	C
Los pacientes que tengan úlcera péptica <i>H. pylori</i> (-) y reciban COXIB deben recibir tratamiento antisecretor (IBP) hasta la cicatrización	IV	C

mg/día) en lugar de ibuprofeno (2.400 mg/día) para prevenir el desarrollo de una úlcera péptica en un paciente fue de 2,8.

Existen también datos que señalan que estos fármacos se asocian con una menor frecuencia de complicaciones gastrointestinales. Se conocen datos de ambos fármacos, pero son más extensos y difundidos los de rofecoxib. La combinación de los 8 estudios de artrosis en fase IIb/III (5.435 pacientes) con rofecoxib señalan una menor frecuencia de complicaciones con este fármaco que con los AINE comparadores<sup>68</sup>. La incidencia acumulada de episodios gastrointestinales clínicamente significativos, que incluyen perforación, úlcera sintomática, obstrucción o hemorragia (PUH) fue del 1,3 frente al 1,8% con los AINE comparadores y las tasas por 100 pacientes/año fueron de 1,33 y 2,60, respectivamente. La reducción del riesgo de complicaciones fue del 55-65% en dependencia del parámetro elegido (episodios confirmados o comunicados). En el análisis con placebo que duró hasta 4 meses, la incidencia acumulada fue del 0,9, el 0,9 y el 1,6% para placebo, rofecoxib y AINE, respectivamente, y en términos de tasas por 100 pacientes/año fueron de 2,68, 2,50 y 7,21, respectivamente. El riesgo relativo para AINE frente a placebo fue de 2,50 (0,68-9,24), mientras que el de rofecoxib en comparación con placebo fue de 0,94 (0,25-3,6). Con celecoxib existen datos de un metaanálisis, comunicados en forma de resumen, que señalan una frecuencia de complicaciones del 0,2% (que fue similar a placebo) frente al 1,68% para AINE clásicos en 6 meses máximo de observación<sup>70</sup>.

Más recientemente, nuevos datos han confirmado la mayor seguridad de estos fármacos desde el punto de vista de las complicaciones gastrointestinales. Especialmente relevantes han sido los datos del estudio VIGOR comu-

nicados en el último congreso de la American Gastroenterological Association<sup>77</sup>, donde se evaluó la frecuencia de episodios clínicamente relevantes en más de 8.000 pacientes que sufrían artritis reumatoide y que fueron tratados con naproxeno 500 mg/12 h o con rofecoxib 50 mg/24 h. La frecuencia de PUH, expresada como tasa por 100 pacientes año, fue del 2,1% con rofecoxib frente al 4,5% con naproxeno (riesgo relativo [RR] 0,46, intervalo de confianza [IC] del 95% 0,33-0,64;  $p < 0,001$ ). En términos de reducción de riesgo relativo para acontecimientos clínicamente relevantes, éste fue del 54% y el NNT de 41 pacientes para prevenir uno solo de esos eventos. El análisis de complicaciones, eliminando úlceras sintomáticas, es decir perforaciones, obstrucción y hemorragias (POH) fue del 0,6 frente al 1,4% (RR, 0,43, IC del 95% 0,24-0,78;  $p = 0,005$ ), respectivamente. La reducción del riesgo relativo fue del 57% y el NNT de 125. Un objetivo exploratorio del estudio fue la incidencia de hemorragias digestivas alta y baja. La incidencia con rofecoxib fue del 1,2% y con naproxeno del 3,0% (RR, 0,38; IC del 95%, 0,25-0,57;  $p < 0,001$ ), la reducción relativa de riesgo fue del 62%, y el NNT del 56. En ese congreso también se comunicaron datos relativos a celecoxib aunque no fueron publicados en forma de resumen. Las cifras reseñadas por investigadores en simposios oficiales señalaron también una mayor seguridad de celecoxib frente a AINE comparadores para PUH (el 2 frente al 3,5%), y para POH (el 1,45 frente al 0,76%), aunque en este último caso no se alcanzaron diferencias significativas.

Las conclusiones y evidencias de estos datos se encuentran resumidas en la tabla V, pero se puede señalar que la frecuencia de úlcera gastroduodenal en pacientes tratados con COXIB es similar a placebo y que su utilización se

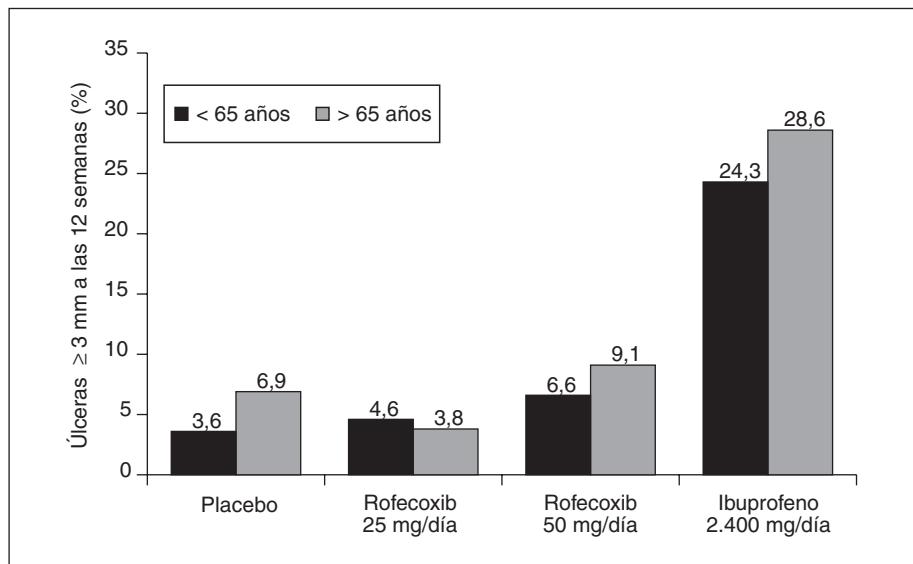


Fig. 1. Incidencia acumulada de úlceras pépticas a las 12 semanas de tratamiento con 25 y 50 mg/día de rofecoxib, 2.400 mg/día de ibuprofeno y placebo en pacientes mayores o menores de 65 años.

asocia a una clara reducción del riesgo de complicaciones y de manifestaciones gastrointestinales clínicamente relevantes. No obstante, aun dando todo el valor a las ventajas encontradas con los COXIB en los ensayos clínicos realizados hasta ahora, es norma de prudencia comprobar estos resultados en estudios posteriores a su introducción en el mercado, tras el uso clínico de estos productos.

#### Seguridad gastrointestinal de los COXIB en el paciente de riesgo

El perfil de estas evidencias sitúa a los COXIB en la estrategia coste/beneficio frente a la prescripción conjunta del AINE no específico y gastroprotectores, como omeprazol o misoprostol. Parece oportuno evaluar la seguridad de los COXIB en la población de riesgo, aunque, como ha ocurrido con los estudios de gastroprotección, a excepción de los más recientes<sup>42-44,51,52,58,61</sup>, los datos a este respecto son escasos, ya que los estudios no han sido diseñados para responder a preguntas concretas en esta población de riesgo. Además se debe señalar que no existen, en el momento actual, estudios que comparan directamente la eficacia y la seguridad de los COXIB frente a un AINE no específico asociado a un gastroprotector (omeprazol o misoprostol). Sí existen, sin embargo, análisis secundarios que pueden ayudar a clarificar bastantes aspectos.

De entre los factores de riesgo, los más importantes son la edad, por su impacto en el número de pacientes al que afecta dentro de la población que precisa tratamiento antiinflamatorio, por ejemplo, por artrosis, y aquellos pacientes que padecen o han padecido una úlcera gastroduodenal o una complicación gastrointestinal, por ser la población de mayor riesgo. Comentarios especiales, por su impacto potencial, merecen el grupo de pacientes con infección por *H. pylori* y los que toman aspirina a dosis bajas.

#### Edad

La edad (mayor de 60 años) es un claro factor de riesgo para el desarrollo de úlceras y complicaciones gastrointestinales<sup>5-14,18-21</sup>. Los estudios con COXIB disponibles para evaluar este aspecto incluyen una gran proporción (> 30%) de pacientes mayores de 60-65 años. Los pacientes incluidos en el estudio VIGOR tenían, por protocolo, edad superior a 50 años o mayor de 40 años los que recibían tratamiento con corticoides. El análisis individualizado de subgrupos de pacientes (mayor y menor de 65 años) demostró que la edad no fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de úlcera endoscópica; la frecuencia de úlcera con rofecoxib y placebo fue similar en ambos subgrupos y menor frente a ibuprofeno (fig. 1). No se han comunicado diferencias en la frecuencia de complicaciones en los estudios disponibles<sup>68,77</sup>. En un análisis no publicado de un subgrupo de pacientes de más de 80 años (245 pacientes) no se observaron mayores efectos adversos que con placebo<sup>78</sup>.

#### Historia de úlcera o hemorragia digestiva previas e infección por *H. pylori*

En los estudios comentados con rofecoxib, un 18-22% de los pacientes tenían historia ulcerosa o de complicaciones y fueron aleatorizados según este antecedente. El análisis de los datos en este subgrupo de pacientes señala que:

1. Pacientes con este antecedente tuvieron un riesgo aumentado (RR, 2,9; 1,8-4,6) de desarrollar úlceras en el seguimiento.
2. El incremento fue similar en todos los grupos y las tendencias entre placebo, rofecoxib e ibuprofeno se mantuvieron como en el análisis primario<sup>67,72</sup> (fig. 2).

Estos datos permiten concluir que el antecedente de haber padecido una úlcera es un factor de riesgo independiente

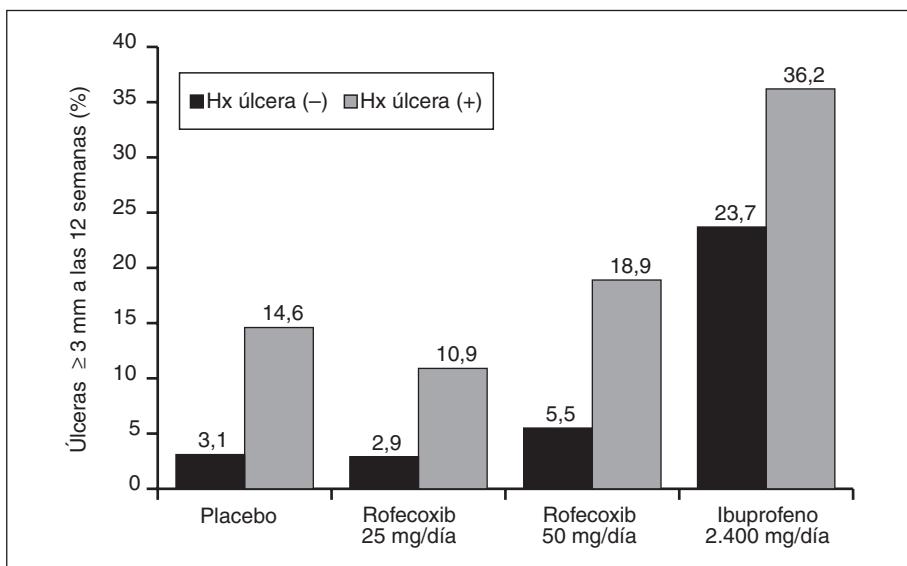


Fig. 2. Incidencia acumulada de úlceras pépticas a las 12 semanas de tratamiento con 25 y 50 mg/día de rofecoxib, 2.400 mg/día de ibuprofeno y placebo en pacientes con o sin historia previa de úlcera péptica.

para la recidiva ulcerosa, de manera independiente a que el paciente reciba o no COXIB. En situación convencional (úlcera asociada a *H. pylori* pero no a AINE) la curación de la infección elimina la enfermedad de base, sin precisar el paciente tratamiento posterior. De los estudios con AINE no específicos, se conoce que el paciente con historia de úlcera péptica (desarrollada o no en el curso del tratamiento con AINE), haya o no recibido tratamiento erradicador de la infección por *H. pylori*, precisará gastroprotección siempre que sea tratado con un AINE no específico, pues la incidencia de recidiva ulcerosa o de complicaciones es alta. Se desconoce el motivo por el cual la eliminación de la infección no reduce el riesgo del paciente ulceroso que toma luego AINE no específico, aunque se ha especulado con que la mucosa que ha sufrido la lesión quede permanentemente con déficit de factores locales de defensa que quedan agravados con la toma de AINE no específicos. No existen estudios que definan si este mismo efecto se da en pacientes tratados con COXIB.

Los análisis secundarios (datos obtenidos de estudios no específicamente diseñados para responder la cuestión que ocupa el análisis) de los estudios con artrosis sugieren que, en el paciente estándar, entendiendo como tal el paciente en edad de sufrir artrosis, la mayoría de ellos (77-82%) sin historia ulcerosa previa, *H. pylori* no es un factor de riesgo para el desarrollo de úlcera gastroduodenal. Sin embargo, los datos más recientes del estudio VIGOR<sup>77</sup> han señalado que la reducción del riesgo de PUH frente a naproxeno es mayor en el paciente no infectado (OR: 0,32; IC del 95%: 0,19-0,52) que en el infectado (OR: 0,62; IC del 95%: 0,40-0,95). A esta situación clínica se ha de añadir que los COXIB (concretamente rofecoxib) no inhiben la concentración mucosa de prostaglandinas gástricas. Estos datos sugieren, indirectamente, que la erradicación de la infección por *H. pylori* en el paciente ulceroso podría ser suficiente para eliminar el riesgo de recidiva o de complicaciones ulteriores en el pa-

ciente tratado con COXIB. Se carece, no obstante, de datos que respondan de manera directa a esta cuestión, o en su caso de la magnitud de la reducción del riesgo de los pacientes tratados con COXIB frente a los AINE clásicos en esta situación clínica concreta.

**Úlcera activa:** no existen datos en humanos sobre el efecto de los COXIB en la cicatrización de úlceras activas. De modo experimental<sup>79</sup>, los COXIB, como los AINE clásicos, retrasan la cicatrización ulcerosa y se podría pensar que en el humano tendrán un efecto similar. Al igual que ocurre con los AINE no específicos, es igualmente razonable pensar que el tratamiento concomitante con omeprazol eliminará el efecto negativo (si es que existe) de los COXIB sobre la cicatrización, motivo por el cual la contraindicación es relativa y cabría la posibilidad de utilizarlos en caso de necesidad.

#### Otros factores de riesgo

La utilización de dosis altas de COXIB hasta cuatro veces la recomendada para la artrosis (rofecoxib 12,5 frente a 50 mg/día), no han demostrado asociarse a una mayor incidencia de úlceras gastroduodenales<sup>66,67,69,73</sup>. Por otra parte, la reducción del riesgo de PUH en el estudio publicado por Langman et al<sup>68</sup>, en el que se comparan dosis diferentes de rofecoxib (12,5 y 25 mg/día) frente a diferentes AINE, es similar a la del riesgo observado con 50 mg/día de rofecoxib frente a naproxeno en el estudio VIGOR<sup>77</sup>. Finalmente, en un estudio de 7 días en voluntarios sanos, dosis 10 veces superior a la dosis recomendada de rofecoxib fueron también similares a placebo en la inducción de lesiones agudas<sup>66</sup>. Con celecoxib, la incidencia de úlceras a los 3 meses de tratamiento fue similar entre todas las dosis utilizadas (100-400 mg/12 h)<sup>69</sup>. Todo ello sugiere que con los COXIB no se evidencia la dependencia de la dosis asociada a lesión objetivada con los AINE clásicos.

No existen datos individualizados de la utilización de COXIB en otras situaciones definidas como factores

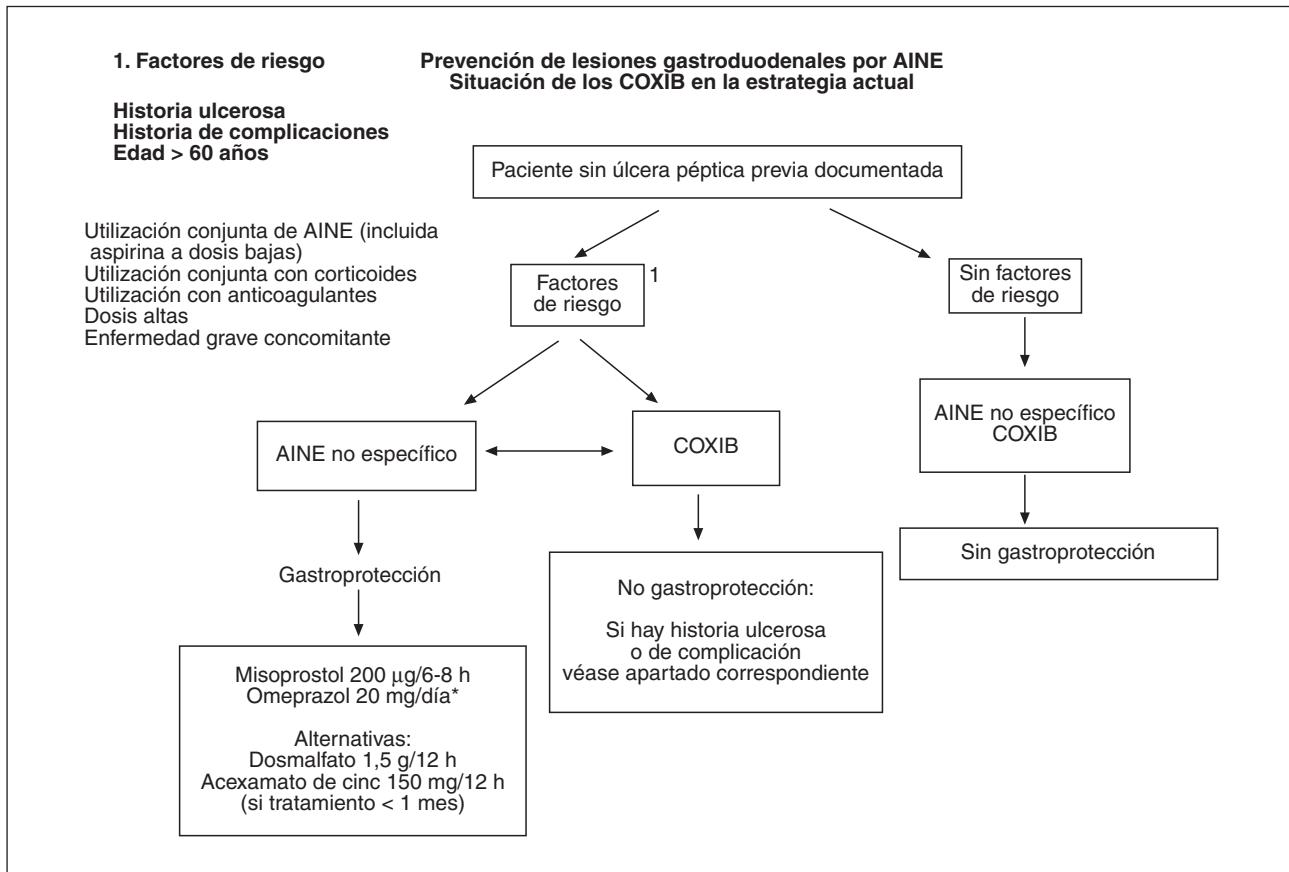


Fig. 3. Algoritmo 1 de la estrategia global y de la posición de los COXIB en el paciente que precisa AINE, desde la óptica de la prevención de lesiones gastrointestinales. \*Datos recientes sugieren que otros IBP pueden ser igualmente eficaces.

de riesgo, aunque se ha de señalar que en el estudio VIGOR entre los criterios de inclusión estaban los pacientes con más de 40 años tratados con corticoides, no comunicándose un comportamiento diferente en esta situación.

#### Utilización conjunta de aspirina a dosis bajas

La situación del paciente que toma aspirina a dosis bajas para protección cardio o cerebrovascular es especialmente interesante, y está cobrando relevancia, tanto por las incertidumbres que encierra como por la frecuencia con la que (especialmente el médico de atención primaria) nos vamos a enfrentar en la práctica diaria. Existe acuerdo en asumir que la utilización de aspirina a dosis bajas se asocia a un riesgo incrementado de ulceración y de hemorragia, aunque la magnitud de estos efectos secundarios no está bien definida<sup>15,17</sup>. De la existencia de este riesgo no existe conciencia clara entre los médicos prescriptores de este fármaco. Además, de manera contraria y paradójica a la información disponible con los AINE clásicos, existe gran indefinición en un buen número de aspectos básicos que incluyen: *a)* factores de riesgo para los pa-

cientes que toman aspirina a dosis bajas; *b)* población que precisa profilaxis, y *c)* definir cuál es la mejor aproximación terapéutica en el paciente de riesgo que precisa este tipo de tratamiento.

Bajo estas premisas resulta todavía más difícil establecer con claridad la actitud que se debe tomar ante el paciente que toma COXIB y aspirina a dosis bajas. No obstante, parece oportuno poner de manifiesto las evidencias disponibles, ya que algunas son de muy reciente incorporación. Las últimas en lo referente al paciente que consume aspirina a dosis bajas son:

*a)* La frecuencia de hemorragia es de aproximadamente 1,2-1,5 episodios por 100 pacientes año<sup>80,81</sup>. El riesgo es dependiente de la dosis<sup>17,80</sup>.

*b)* Los factores de riesgo identificados son: historia previa de hemorragia, historia previa ulcerosa, utilización concomitante de AINE, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular y posiblemente la edad<sup>15,80</sup>.

*c)* No está definida la mejor terapia para el paciente que consume aspirina pero la gastroprotección parece indicada en el paciente de riesgo, con una aparente mayor eficacia de los IBP frente a los antagonistas H<sub>2</sub><sup>15,52,82,83</sup> en los muy escasos datos epidemiológicos o de intervención a

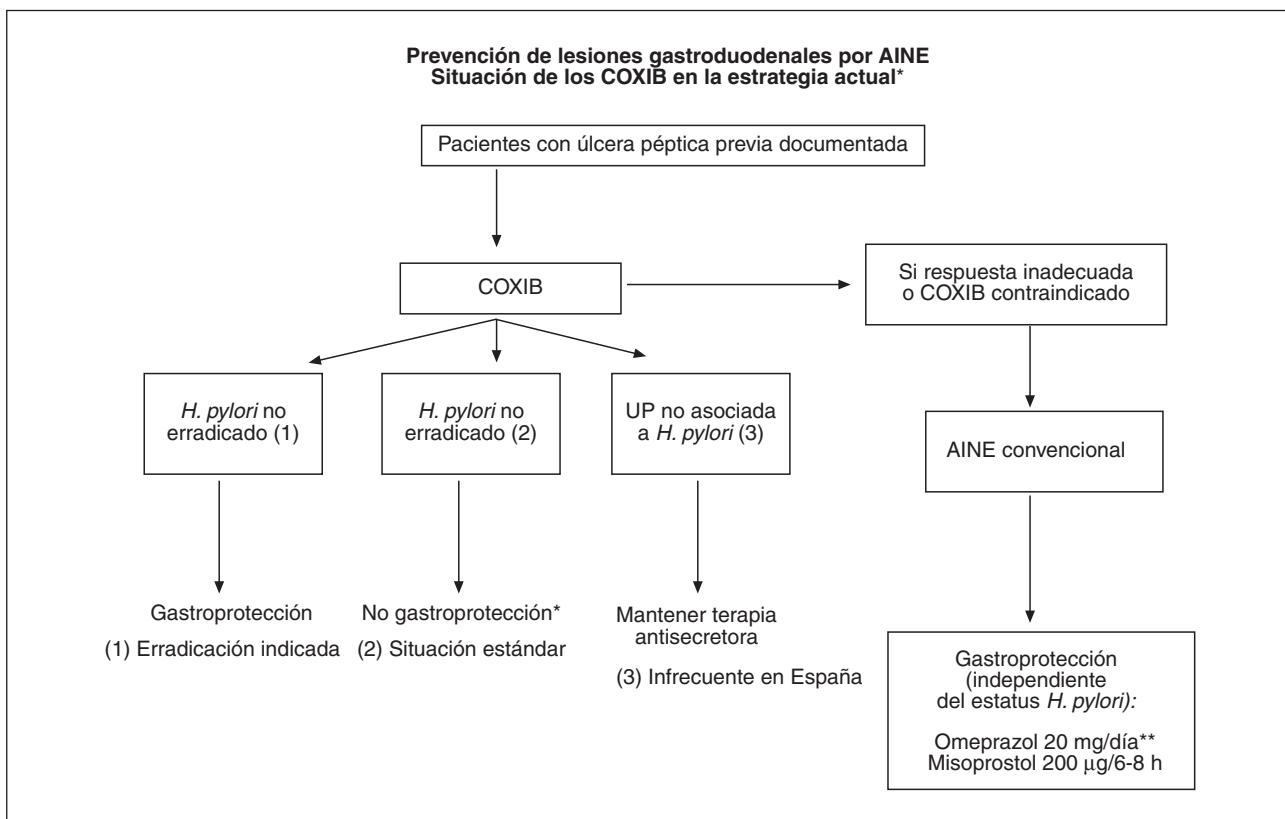


Fig. 4. Algoritmo 2 de la estrategia y de la posición de los COXIB en el paciente con historia de úlcera péptica que precisa AINE, desde la óptica de la prevención de lesiones gastrointestinales. \*Recomendaciones basadas en estudios no específicamente diseñados para definir esta estrategia (para mayor información véase texto). \*Datos recientes sugieren que otros IBP pueden ser igualmente eficaces.

corto plazo de que se dispone. La eliminación de *H. pylori* está cobrando relevancia ante evidencias epidemiológicas y de estudios de intervención<sup>25,42,84</sup>.

En lo referente al paciente tratado con COXIB y aspirina a dosis bajas las evidencias disponibles son:

1. La prescripción de un COXIB no elimina la necesidad de aspirina a dosis bajas si está indicada la terapia antiagregante ya que al no inhibir COX-1 carecen de acción antiagregante.

Al margen de la evidencia de que las plaquetas no disponen de COX-2, en el estudio VIGOR<sup>77</sup>, en el que no se permitió la inclusión de pacientes tratados con aspirina a dosis bajas como antiagregante, se ha observado una disminución de la frecuencia de episodios de infarto agudo de miocardio en los pacientes que tomaban naproxeno (que inhibe tanto la COX-1, como la COX-2 y que, por tanto, tiene acción como antiagregante plaquetario), frente a los que tomaban rofecoxib (el 0,1 frente el 0,4%). La mortalidad global fue similar en ambos grupos (el 0,5 frente al 0,4%). La incidencia de infartos de miocardio observada con rofecoxib en el estudio VIGOR (0,4%) fue similar a la observada anteriormente en los estudios en artrosis, tanto con placebo, como con rofecoxib. La incidencia en el grupo de naproxeno (0,1%) fue, sin embargo,

inferior a la observada en estudios con otros AINE<sup>85</sup>. Estos datos señalan la necesidad de antiagregación con aspirina a dosis bajas en pacientes con arteriosclerosis sintomática tratados con inhibidores de COX-2.

2. En el estudio de pacientes octogenarios, el 30% de 245 pacientes utilizaban aspirina a dosis bajas, sin observarse diferencias en efectos adversos gastrointestinales entre aquellos que utilizaron rofecoxib o placebo y aspirina<sup>78</sup>.

3. En pacientes no infectados por *H. pylori* que utilizaron celecoxib y aspirina a dosis bajas, la frecuencia de úlcera gastroduodenal a las 12 semanas fue del 10,4 frente al 10% en los que utilizaron placebo y aspirina, o del 22,2% en los que utilizaron naproxeno y aspirina. Es de interés resaltar que la incidencia de úlcera gastroduodenal en el paciente *H. pylori* negativo que tomaba placebo fue del 2,2%<sup>71</sup>.

4. En lo referente a complicaciones, existe información comunicada en el curso de simposios del último congreso de la American Gastroenterological Association<sup>86</sup>. Se informó de estudios con celecoxib en los cuales la frecuencia de PUH fue inferior en los pacientes que utilizaron este agente frente a un AINE comparador (el 3,5 frente al 2%). La frecuencia de POH fue inferior, pero no alcanzó significación estadística (el 1,5 frente al 0,8%; p = 0,09), lo cual fue probablemente debido a que se permitió la uti-

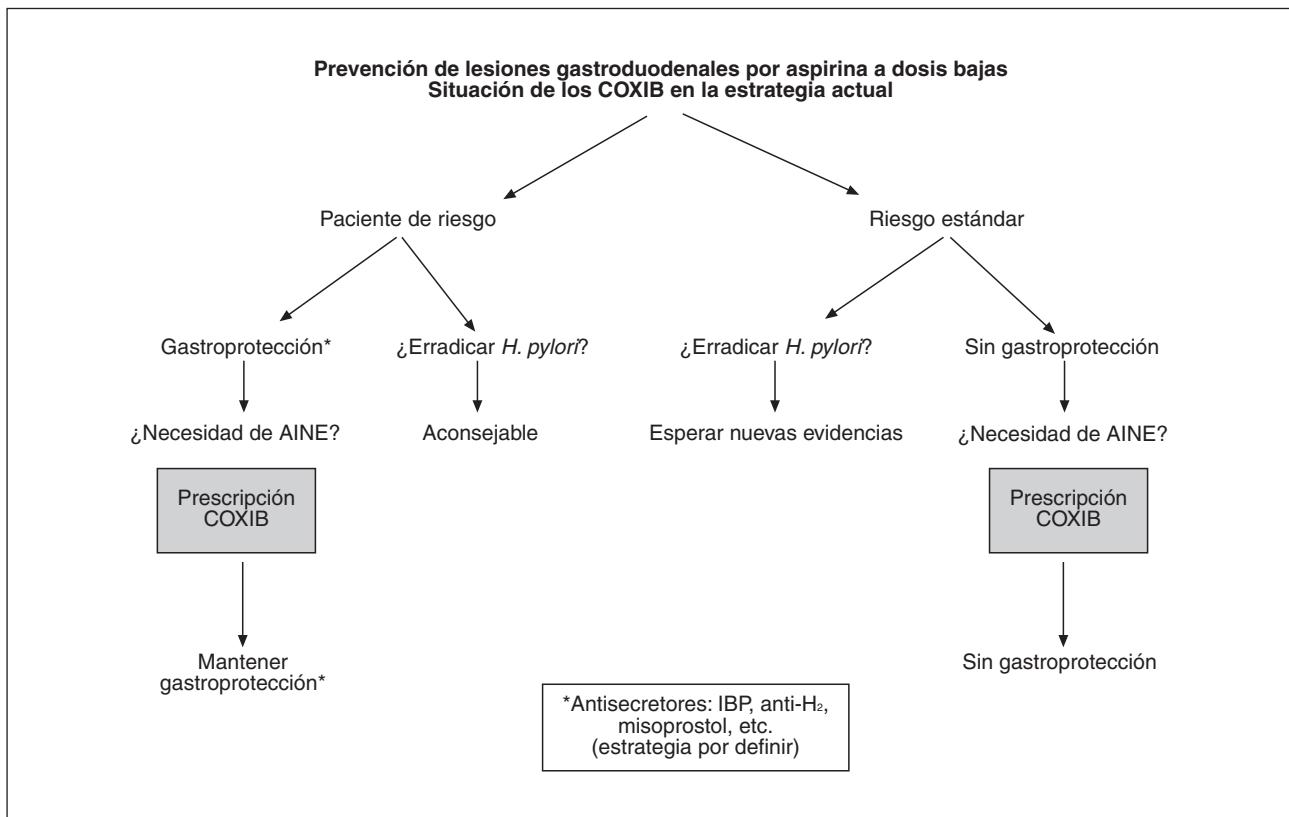


Fig. 5. Algoritmo 3 de la estrategia y de la posición de los COXIB en el paciente que precisa aspirina a dosis bajas, desde la óptica de la prevención de lesiones gastrointestinales.

lización de aspirina a dosis bajas, ya que la exclusión de estos pacientes del análisis sí permitió obtener diferencias significativas (el 1,27 frente al 0,44%; p = 0,04).

De la información disponible se puede concluir que:

1. Los COXIB no parecen aumentar el riesgo de úlcera gastroduodenal en pacientes que reciben aspirina a dosis bajas.
2. La adición de aspirina a dosis bajas en pacientes que reciben COXIB puede disminuir la reducción del riesgo de complicaciones de los tratamientos con COXIB cuando se compara a los AINE no específicos. Hay que señalar en este punto que la adición de dosis bajas de aspirina multiplica de manera adicional el riesgo de hemorragia por 3,1<sup>15</sup> en el paciente que toma AINE no específico (riesgo total multiplicado por valor de aproximadamente 23).
3. La necesidad de gastroprotección vendrá determinada fundamentalmente por la necesidad derivada de la utilización de aspirina a dosis bajas en el paciente de riesgo.

#### Recomendaciones basadas en la evidencia para las situaciones clínicas más comunes

La incorporación de los COXIB al arsenal terapéutico supone, de manera indudable, un avance importante en el

tratamiento de los procesos de índole reumatólogico y de procesos en los que se precisa analgesia, ya que al margen de su eficacia (aspecto que no ha sido evaluado en esta revisión), aumentan de manera notable la seguridad gastrointestinal. Es también obvio, como se ha puesto de manifiesto en esta revisión, que existen aspectos que están pendientes de mayor clarificación, que a buen seguro serán evidenciados en el futuro próximo, dada la amplia aceptación que estos fármacos están teniendo en todos los países donde se han comercializado. Las evidencias disponibles son, no obstante, importantes como para poder dar, hoy día, recomendaciones prácticas y algoritmos de actuación desde la óptica del gastroenterólogo, que sin duda deberán ser sometidos a revisión y actualización a medida que aparezcan nuevas evidencias.

1. De manera general, puede señalarse que el paciente que utiliza COXIB no precisa recibir terapia gastroprotectora. Esta recomendación cobra especial relevancia, desde la perspectiva coste-beneficio, en el paciente de riesgo, donde la mayor parte de los factores considerados han sido analizados de una u otra manera en los estudios disponibles. En la figura 3 se plasman las recomendaciones generales en el paciente que utiliza COXIB o AINE.
2. El paciente con historia ulcerosa previa pertenece a un grupo de riesgo especialmente alto, donde las evidencias, aunque existen, son más indirectas. En la figura 4 se dividen las actuaciones en dependencia o no de la existencia

de infección por *H. pylori*, que en este subgrupo de pacientes parece particularmente importante. De manera general, puede señalarse que ante la duda sobre la existencia de infección por *H. pylori* o ante la presencia de varios factores de riesgo, además de la historia ulcerosa previa, la coadministración de COXIB y gastroprotección parece una alternativa segura o, cuanto menos, más segura que la administración de un AINE convencional y gastroprotección. Sin embargo, desde la perspectiva coste-beneficio, la administración de gastroprotección parece más cuestionable en el paciente con úlcera previa, sin otros factores de riesgo, que ha erradicado de manera satisfactoria *H. pylori*, no ha tenido recidivas futuras y está asintomático.

3. En el paciente con úlcera activa que reciba COXIB, debe mantenerse la estrategia convencional, esto es, cuestionando en primer lugar la necesidad del tratamiento antiinflamatorio y añadiendo en todo caso un IBP durante 6-8 semanas, comprobando posteriormente la cicatrización. La erradicación de *H. pylori*, no elimina la necesidad de tratamiento con IBP y la comprobación ulterior de la cicatrización.

4. El paciente que recibe aspirina a dosis bajas es un caso frecuente, en particular en atención primaria. El riesgo de hemorragia en estos pacientes es bajo, aunque mayor que placebo. La gastroprotección no está indicada en el paciente sin factores de riesgo (fig. 5). Por contra, sí lo está en el paciente que suma diferentes factores de riesgo, entre ellos la historia de ulcerosa o complicación previa. La adición de un COXIB al paciente de bajo riesgo que toma aspirina a dosis bajas no parece ser motivo para asociar gastroprotección. En el caso de añadir un COXIB al paciente de riesgo que toma aspirina a dosis bajas no requiere cambio de estrategia, pues este paciente debería recibir ya con gastroprotección. Ante la ausencia de mayores evidencias (IBP, anti-H<sub>2</sub> o erradicación de *H. pylori*) la antisecretión mantenida puede ser, por el momento, mejor opción que la erradicación, aunque ésta se lleve a cabo.

#### AGRADECIMIENTO

Este trabajo ha sido posible gracias a una beca financiada por Merck, Sharp and Dohme (MSD) España a la Asociación Española de Gastroenterología.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Non-steroidal drug selectivities for cyclooxygenase-1 rather than cyclooxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full *in vitro* analysis. Proc Nat Acad Sci 1999; 96: 7563-7568.
- Wallace JL, Webb KM, Vergnolle N. Inhibition of COX-1 and COX-2 is required for NSAID-induced erosion formation [resumen]. Gastroenterology 2000; 118: G1227.
- Wallace JL, Bak A, McKnight W, Asfaha S, Sharkey KA, MacNaughton WK. Cyclooxygenase 1 contributes to inflammatory responses in rats and mice: Implications for gastrointestinal toxicity [véase editorial]. Gastroenterology 1998; 115: 101-9. Editorial en: Gastroenterology 1998; 115: 227-229.
- US Department of Health and Human Services. Agency for Health Care Policy and Research. Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. Rockville (MD): The agency; 1993. Clinical Practice Guideline N.º 1 AHCPR Publication N.º 92-0023. P 107.
- García Rodríguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 1994; 343: 769-772.
- García Rodríguez LA, Cattaruzzi CH, Troncon MG, Agostonis L. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. Arch Intern Med 1998; 158: 33-39.
- Laporte JR, Carné X, Vidal X, Moreno V, Juan J. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesic and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 1991; 1: 85-89.
- Henry D, Dobson A, Turner C. Variability in the risk of major gastrointestinal complications from nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Gastroenterology 1993; 105: 1078-1088.
- Smalley WE, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the incidence of hospitalizations for peptic ulcer disease in elderly persons. Am J Epidemiol 1995; 141: 539-545.
- Hallas J, Lauritsen J, Villadsen HD, Gram LF. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal bleeding identifying high-risk groups by excess risk estimates. Scand J Gastroenterol 1995; 30: 438-444.
- Langman MJ, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins MD, Logan RF et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 1994; 343: 1075-1078.
- Hansen JM, Hallas J, Lauritsen JM, Bytzer P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and ulcer complications: a risk factor analysis for clinical decision-making. Scand J Gastroenterol 1996; 31: 126-130.
- Simon LS, Hatoum HT, Bittman RM, Archambault WT, Polisson RP. Risk factors for serious nonsteroidal-induced gastrointestinal complications: regression analysis of the MUCOSA trial. Fam Med 1996; 28: 204-210.
- Pérez-Gutthann S, García Rodríguez LA, Raiford DS. Individual nonsteroidal antiinflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. Epidemiology 1997; 8: 18-24.
- Lanas A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreño S, Guardia J et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. N Engl J Med 2000; 343: 834-839.
- Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Ann Intern Med 1991; 114: 735-740.
- Weil J, Langman MJ, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins M, Logan RF et al. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Gut 2000; 46: 27-31.
- Imhof M, Ohmann C, Hartwig A, Thon KP, Hengels KJ, Roher HD. Which peptic ulcers bleed? Results of a case-control study. DUSUK Study Group. Scand J Gastroenterol 1997; 32: 131-138.
- 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.
- Gutthann SP, García Rodríguez LA, Raiford DS. Individual nonsteroidal antiinflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. Epidemiology 1997; 8: 18-24.
- Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, Snowden M, Ray WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. Ann Intern Med 1991; 114: 257-263.
- Santolaria S, Lanas A, Benito R, Pérez-Aisa MA, Montoro M, Sainz R. *Helicobacter pylori* infection is a protective factor for bleeding gastric ulcers but not for bleeding duodenal ulcers in NSAID users. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1511-1518.
- Aalykke C, Lauritsen JM, Hallas J, Reinholdt S, Kroghfelt K, Lauritsen K. *Helicobacter pylori* and risk of ulcer bleeding among users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a case-control study. Gastroenterology 1999; 116: 1305-1309.
- Huang JQ, Lad RJ, Sridhar S, Sumanac K, Hunt RH. *H. pylori* infection increases the risk of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastro-duodenal ulceration. Gastroenterology 1999; 116: A192.
- Stack WA, Hawkey GM, Atherton JC, Logan RF, Hawkey CJ. Interaction of risk factors for peptic ulcer bleeding. Gastroenterology 1999; 116: A97.

26. Cullen DJ, Hawkey GM, Greenwood DC, Humphreys H, Shepherd V, Logan RF et al. Peptic ulcer bleeding in the elderly: relative roles of *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 1997; 41: 459-462.
27. Wu CY, Poon SK, Chen GH, Chang CS, Yeh HZ. Interaction between *Helicobacter pylori* and nonsteroidal antiinflammatory drugs in peptic ulcer bleeding. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 234-237.
28. Pilotto A, Leandro G, Di Mario F, Franceschi M, Bozzola L, Valerio G. Role of *Helicobacter pylori* infection on upper gastrointestinal bleeding in the elderly. A case-control study. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 586-591.
29. Labenz J, Peitz U, Köhl H, Kaiser J, Malfertheiner P, Hackelsberger A et al. *Helicobacter pylori* increases the risk of peptic ulcer bleeding: a case-control study. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: 110-115.
30. Ng TM, Fock KM, Khor JL, Teo EK, Sim CS, Tan AL et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori* and bleeding gastric ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 203-209.
31. Hawkey CJ. Risk of ulcer bleeding in patients infected with *Helicobacter pylori* taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2000; 46: 310-311.
32. Li EK, Sung JJ, Suen R, Ling TK, Leung VK, Hui E et al. *Helicobacter pylori* infection increases the risk of peptic ulcers in chronic users of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 42-46.
33. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Di Mario F, Valerio G. The effect of *Helicobacter pylori* infection on NSAID-related gastroduodenal damage in the elderly. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 951-956.
34. Taha AS, Sturrock RD, Russell RI. Mucosal erosions in long-term non-steroidal anti-inflammatory drug users: predisposition to ulceration and relation to *Helicobacter pylori*. *Gut* 1995; 36: 334-336.
35. Janssen M, Dijkmans BA, Lamers CB, Zwinderman AH, Vandebroucke JP. A gastroscopic study of the predictive value of risk factors for non-steroidal anti-inflammatory drug associated ulcer disease in rheumatoid arthritis patients. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 449-459.
36. Kim JG, Graham DY, The Misoprostol Study Group. *Helicobacter pylori* infection and development of gastric or duodenal ulcer in arthritic patients receiving chronic NSAID therapy. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 203-207.
37. Voutilainen M, Sokka T, Juhola M, Farkkila M, Hannonen P. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated upper gastrointestinal lesions in rheumatoid arthritis patients. Relationships to gastric histology, *Helicobacter pylori* infection, and other risk factors for peptic ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 811-816.
38. Chan FK, Sung JJ, Chung SC, To KF, Yung MY, Leung VK et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997; 350: 975-979.
39. Koelz HR, Bolten W, Dragosics B, Labenz J, Roesch W, Stolte M et al. Primary prophylaxis of NSAID-induced gastroduodenal ulcers and dyspepsia in *H. pylori* (HP)-positive patients: randomized, double-blind, placebo-controlled treatment of HP infection vs. omeprazole [resumen]. *Gastroenterology* 2000; 118: 1456.
40. Bianchi Porro G, Parente F, Imbesi V, Montrone F, Caruso I. Role of *Helicobacter pylori* in ulcer healing and recurrence of gastric and duodenal ulcers in long-term NSAID users. Response to omeprazole dual therapy. *Gut* 1996; 39: 22-26.
41. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, Van Rensburg CJ, Filipowicz-Sosnowska A, Lanas A et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study [véase comentario] [fe de errores publicada en Lancet 1998; 352: 1634]. *Lancet* 1998; 352: 1016-1021. Comentario en: *Lancet* 1998; 352: 1001-1003.
42. Chan FK, Sung JY, Suen R, Lee YT, Leung WK, Leung VK et al. Eradication of *H. pylori* versus maintenance acid suppression to prevent recurrent ulcer hemorrhage in high risk NSAID users: A prospective randomized study. *Gastroenterology* 1998; 114: A87.
43. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ et al. For the Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-Induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 727-734.
44. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, Racz I, Howard JM, Van Rensburg CJ et al, for the Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-Associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 719-726.
45. Agrawal NM, Campbell DR, Safdi MA, Lukasik NL, Huang B, Haber MM. Superiority of lansoprazole vs ranitidine in healing nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastric ulcers: results of a double-blind, randomized, multicenter study. NSAID-Associated Gastric Ulcer Study Group. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1455-1461.
46. García Rodríguez LA, Ruigómez A. Secondary prevention of upper gastrointestinal bleeding associated with maintenance acid-suppressing treatment in patients with peptic ulcer bleed. *Epidemiology* 1999; 10: 228-232.
47. Lanas A, Arroyo MT. Fármacos antisecretores y profilaxis de los efectos secundarios gastrointestinales graves asociados al consumo de antiinflamatorios no esteroides. *Med Clin (Barc)* 2000; 114 (Supl 2): 57-62.
48. Ekstrom P, Carling L, Wetterhus S, Wingren PE, Anker-Hansen O, Lundegårdh G et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. A Nordic multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 753-758.
49. Cullen D, Bardhan KD, Eisner M, Kogut DG, Peacock RA, Thomson JM et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 135-140.
50. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bitman 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: 241-249.
51. Chan FK, Sung JYY, Ching JK, Wu JCY, Lee YT, Leung WK et al. Prospective randomized trial of misoprostol plus naproxen versus nabumetone to prevent ulcer haemorrhage in high risk NSAID users. *Gastroenterology* 1999; 116: A581.
52. EMPHASIS Study Group. Omeprazole in the long-term prevention of aspirin-and NSAID-induced upper gastrointestinal complications in high risk patients. *Gastroenterology* 1999; 116: A319.
53. Koch M. Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy: clinical results with misoprostol. *Ital J Gastroenterol* 1999; 31 (Supl 1): S54-S62.
54. Raskin JB, White RH, Jackson JE, Weaver AL, Tindall EA, Lies RB et al. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: A comparison of three regimens. *Ann Intern Med* 1995; 123: 344-350.
55. Raskin JB, White RH, Jaszewski R, Korsten MA, Schubert TT, Fort JG. Misoprostol and ranitidine in the prevention of NSAID-induced ulcers: a prospective double-blind multicenter study. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 223-227.
56. Graham DY, White RH, Moreland LW, Schubert TT, Katz R, Jaszewski R et al. The Misoprostol Study Group. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. *Ann Intern Med* 1993; 119: 257-262.
57. Agrawal NM, Van Kerckhove HE, Erhardt LJ, Geis S. Misoprostol co-administered with diclofenac for prevention of gastroduodenal ulcers. A one-year study. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1125-1131.
58. Kam-Chuen L, Lam SK, Hui WM, Wong CY, Chu KM, Hu W et al. Lansoprazole reduces ulcer relapse after eradication of *Helicobacter pylori* in NSAID users [resumen]. *Gastroenterology* 2000; 118: 1458.
59. Rose P, Huang B, Lukasik N, Collis C. Evidence that lansoprazole is effective in preventing NSAID-associated ulcers. *Gastroenterology* 1999; 116: G1293.
60. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, Swannell AJ, Trye PN, Cotterrell J et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996; 334: 1435-1439.

61. Hudson N, Taha AS, Russell RI, Trye P, Cottrell J, Mann SG et al. Famotidine for healing and maintenance in nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastroduodenal ulceration. *Gastroenterology* 1997; 112: 1817-1822.
62. Rodríguez de la Serna A, Díaz Rubio M. Multicenter clinical trial of zinc acexamate in the prevention of nonsteroidal antiinflammatory drug induced gastroenteropathy. *J Rheumatol* 1994; 21: 927-933.
63. Cohen de Lara A, Gompel H, Valiente R. Dos estudios comparativos entre dosmalfato y misoprostol en la prevención de la úlcera gástrica por anti-inflamatorios no esteroideos en pacientes reumáticos. *Drugs Today* 2000; 36 (Supl 2): 75-81.
64. Lazzaroni M, Sainaghi M, Bianchi Porro G. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy: clinical results with antacids and sucralfate. *Ital J Gastroenterol* 1993; 31 (Supl 1): S48-S53.
65. Walan A, Bader JP, Classen M, Lamers C, Piper DW, Rutgersson K et al. Effect of omeprazol and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. *N Engl J Med* 1989; 320: 69-75.
66. Lanza FL, Rack MF, Simon TJ, Quan H, Bolognese JA, Hoover ME et al. Specific inhibition of cyclooxygenase-2 with MK-0966 is associated with less gastroduodenal damage than either aspirin or ibuprofen. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 761-767.
67. 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.
68. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, Harper SE, Zhao P-L, Bolognese JA. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999; 282: 1929-1933.
69. Simon LS, Lanza FL, Lipsky PE, Hubbard RC, Talwalker S, Schwartz BD et al. Anti-inflammatory and Upper Gastrointestinal Effects of Celecoxib in Rheumatoid Arthritis. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 1999; 282: 1921-1928.
70. Goldstein JL, Agrawal NM, Silverstein F, Kaiser J, Burr AM, Verburg KM et al. Celecoxib is associated with a significantly lower incidence of clinically significant upper gastrointestinal (UGI) events in osteoarthritis (OA) and rheumatoid arthritis (RA) patients as compared to NSAIDs. *Gastroenterology* 1999; 116: A174.
71. Goldstein JL, Agrawal NM, Silverstein F, Verburg KM, Burr AM, Hubbard RC et al. Influence of *H. pylori* (HP) infection and/or low dose aspirin (AASA) on gastroduodenal ulceration in patients treated with placebo celecoxib or NSAIDs. *Gastroenterology* 1999; 116: A174.
72. Hawkey C, Laine L, Simon T, Beaulieu A, Maldonado-Cocco J, Acevedo E et al. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor) ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. A randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 370-377.
73. 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.
74. Wight NJ, Garlick N, Calder N, Dallob A, Wong P, Cote J et al. Evidence that the COX-2 specific inhibitor at 50 mg spares gastric mucosal prostaglandin synthesis in human. *Gastroenterology* 2000; 118: G1466.
75. Bjarnason I, Sigthorsson G, Crane R, Simon T, Hoover M, Bolognese J et al. COX-2 specific inhibition with MK-0966 25 or 50 mg QD does not increase intestinal permeability: a controlled study with placebo and indometacin 50 mg TID [resumen]. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1670.
76. Smecuol EG, Sugai E, Vázquez H, Niveloni SI, Pedreira, Mazzure R et al. Acute doses of celecoxib a new specific cyclooxygenase inhibitor, do not affect the overall gut permeability [resumen]. *Gastroenterology* 2000; 118: G1449.
77. Laine L, Bombardier C, Hawkey CJ, Shapiro D, Reicin A. Influence of *H. pylori* and other potential risk factors on clinical GI events in a double-blind outcome study of rofecoxib vs. naproxen [resumen]. *Gastroenterology* 2000; 118: G4798.
78. Truitt K, Ettinger W, Schnitzer T, Greenwald M, Daniels B, Zeng Q et al. Rofecoxib a COX-2 specific inhibitor had clinical efficacy and overall safety in treating osteoarthritis patients 80 years and older. In XIV European League Against Rheumatism Congress, Glasgow: 6-11 de junio de 1999 [resumen n.º 859].
79. Jones MK, Wang H, Peskar BM, Levin E, Itani RM, Sarfeh IJ et al. Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nat Med* 1999; 5: 1418-1423.
80. Serrano P, Lanas A, Arroyo MT, Casasnovas JA, Ferreira I. Risk stratification of upper gastrointestinal bleeding in cardiovascular patients on low dose aspirin: a cohort study. *Gastroenterology* 2000; 118: A862.
81. Stalnikowicz-Darvasi R. Gastrointestinal bleeding during low-dose aspirin administration for prevention of arterial occlusive events. A critical analysis. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21: 13-16.
82. Simon B, Elsner H, Muller P. Protective effect of omeprazole against low-dose acetylsalicylic acid. Endoscopic controlled double-blind study in healthy subjects. *Arzneimittelforschung* 1995; 45: 701-703.
83. Muller P, Fuchs W, Simon B. Studies on the protective effect of lansoprazole on human gastric mucosa against low-dose acetylsalicylic acid. An endoscopic controlled double-blind study. *Arzneimittelforschung* 1997; 47: 758-760.
84. Lanas A, Fuentes J, Benito R, Bajador E, Serrano P, Sainz R. *Helicobacter pylori* increases the risk of gastrointestinal bleeding in patients taking low dose aspirin. *Gastroenterology* 2000; 118: A252.
85. Daniels B, Seidenberg B. Cardiovascular safety profile of rofecoxib in controlled clinical trials. American College of Rheumatology. Annual Scientific Meeting: November 13-17. 1999, Boston. Massachussets [resumen 435]. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (Supl) S143.
86. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A. Gastrointestinal toxicity with celecoxib us nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1247-1255.