

Aproximación B. Evidencia de prescripción de un antiinflamatorio no esteroideo tradicional asociado a inhibidor de la bomba de protones en un paciente al que se le administra aspirina como prevención cardiovascular

Javier de Teresa Galván

Servicio de Digestivo. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

INTRODUCCIÓN

Ante un paciente diabético que está tomando ácido acetilsalicílico (AAS) por prevención cardiovascular y que precisa tomar un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) habría que plantearse: ¿cuál es la estrategia más lógica? ¿Utilizar un AINE tradicional o un coxib? Vamos a intentar razonar la decisión que nos parece más adecuada.

Los coxibs, inhibidores selectivos de la COX-2, han mostrado un riesgo reducido de eventos y complicaciones gastroduodenales comparados con los AINE no selectivos, por lo que deberían de ser los fármacos de elección a la hora de utilizar un antiinflamatorio, sobre todo en este caso, pero hay evidencias que contradicen esta actitud.

¿EN UN PACIENTE CON RIESGO CARDIOVASCULAR ES PREFERIBLE UTILIZAR UN COXIB O UN AINE TRADICIONAL?

El estudio VIGOR confirmó una menor tasa de eventos gastroduodenales y de complicaciones en pacientes de artritis reumatoide tratados con rofecoxib que con naproxeno. No se permitió el uso concomitante de AAS para prevención cardiovascular y fue la primera vez que se constató una mayor incidencia de infarto de miocardio en el grupo del rofecoxib que con naproxeno, aunque se justificó inicialmente por el efecto que sobre el tromboxano tiene el naproxeno¹.

A partir de entonces la seguridad cardiovascular planeó sobre los coxibs y, sobre todo, a partir del estudio APPROVE para la prevención de pólipos adenomatosos

con VIOXX, en el que se incluyó a 2.586 pacientes aleatorizados a tomar 25 mg de rofecoxib frente a placebo durante 3 años². A partir de los 18 meses se constató un aumento de los episodios cardiovasculares en el grupo de rofecoxib, que, aunque no fue un número significativo, sí alcanzó significación estadística, duplicando el número de eventos respecto a placebo (45 frente a 25). Ante esta evidencia, la Food and Drug Administration (FDA) retiró del mercado el rofecoxib. Posteriormente, el valdecoxib fue retirado del mercado por problemas similares.

En el estudio CLASS³ se incluyó a 8.059 pacientes con osteoartritis o artritis reumatoide, y se compararon las complicaciones ulcerosas en 4.573 pacientes, que fueron aleatorizados a tomar durante 6 meses celecoxib 400 mg/12 h (n = 3.987) frente a ibuprofeno 800 mg/8 h (n = 1.985) o diclofenaco 75 mg/12 h (n = 1.996). Las complicaciones ulcerosas o úlceras sintomáticas fueron del 0,76% en el grupo celecoxib frente al 1,45% con los AINE no selectivos. Se permitió la toma concomitante de AAS para prevención cardiovascular y no se observaron diferencias en la incidencia de eventos cardiovasculares trombóticos en ambos grupos.

En el estudio MEDAL, que comparaba etoricoxib y diclofenaco en 34.701 pacientes con osteoartritis o artritis reumatoide, se permitió la utilización de inhibidores de la bomba de protones (IBP) (13.862 pacientes) y de dosis bajas de AAS (11.418 pacientes); los eventos gastroduodenales fueron menores en el grupo del etoricoxib que en el grupo de diclofenaco, aunque no hubo diferencias en las complicaciones. Los eventos cardiovasculares trombóticos fueron similares en ambos grupos (320 pacientes en el grupo etoricoxib y 323 en el grupo diclofenaco), aunque el hecho de que no haya grupo placebo es una limitación para valorar los resultados⁴.

Los estudios experimentales y clínicos sugieren que la COX-2 es constitutiva del endotelio vascular, contribuyendo a mantener la homeostasis vascular y su integridad,

Correspondencia: Dr. J. de Teresa Galván.
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
Avda. de las Fuerzas Armadas, 2. Granada. España.
Correo electrónico: jdeteresa@comgranada.com

y quizás el efecto cardiovascular trombótico de los coxib podría deberse en parte a esta acción⁵.

Es difícil establecer la comparación entre los riesgos cardiovasculares y gastrointestinales, aunque queda claro que la mortalidad es mayor en los eventos cardiovasculares que en los gastrointestinales. En cualquier caso, estos hallazgos han motivado que la FDA haya obligado a incluir limitaciones y precauciones en el uso de coxib y AINE, aconsejando su utilización durante el menor tiempo y con la menor dosis posible.

Aunque se han descritos complicaciones cardiovasculares trombóticas con los AINE no selectivos⁶, nos parece que en este caso, en que el paciente tiene un riesgo cardiovascular evidente, el uso de coxib no debe ser la elección de primera línea, por lo que sugerimos utilizar un AINE no selectivo.

Un segundo tema que cabe considerar es: ¿tiene alguna ventaja la utilización de coxib sobre el uso de un AINE tradicional en un paciente que toma AAS a dosis bajas?

Laine et al⁷ compararon la incidencia de úlceras gastroduodenales en pacientes con osteoartritis tratados con placebo, AAS, AAS + rofecoxib y AAS + ibuprofeno. En el grupo placebo fue del 5,8% (21/381), y del 7,3% (27/387) en el grupo AAS. En el grupo rofecoxib + AAS del 16,1% (58/377) y del 17,1% (62/374) en los pacientes tratados de Ibuprofeno + AAS. Los autores concluyen que los pacientes tratados con AAS tienen una posibilidad similar de presentar úlceras gastroduodenales cuando se les asocia un AINE tradicional (ibuprofeno) o un coxib (rofecoxib). Todos los grupos tenían una tasa de *Helicobacter pylori* (HP) + similar, por lo cual, asociar un coxib en un paciente que está en tratamiento con AAS no aporta ningún beneficio sobre la utilización de un AINE tradicional. Las úlceras gástricas a las 12 semanas tuvieron una incidencia del 14,3% en los pacientes tratados con ibuprofeno y del 14,1% de los tratados con coxib + AAS. En el estudio CLASS³ los beneficios del celecoxib respecto a los AINE no selectivos se hacían inapreciables en los pacientes que tomaban a la vez AAS, las tasas de complicaciones ulcerosas fueron de 5/3,154 pacientes en tratamiento con celecoxib y 6/833 cuando se asociaba además AAS (riesgo relativo [RR] = 4,8).

Los datos del registro de datos sobre los efectos adversos de la población general en España del Centro de Investigación Farmacoepidemiológica confirman que los beneficios gastrointestinales de los coxib sobre los AINE tradicional desaparecen al utilizar AAS de manera concomitante⁸.

Lanas y el grupo de investigadores de la Asociación Española de Gastroenterología⁹ han comunicado que el RR ajustado de hemorragia digestiva era de 1 cuando se utilizaban sólo coxib, el RR ajustado era de 3,6 cuando sólo se tomaba AAS, y el RR ajustado se elevaba a 14,5 cuando se utilizaba conjuntamente coxib + AAS. El RR de la utilización concomitante de AINE y AAS era de 12,7.

A la vista de lo anteriormente expuesto, creemos que los coxib, cuando se asocian con dosis bajas de AAS, pierden el beneficio que sobre la seguridad gastrointestinal tienen sobre los AINE no selectivos, por lo que la decisión de utilizar un AINE tradicional en nuestro paciente sale aún

mas reforzada; sin embargo, Stand¹⁰, en un análisis de los datos de la literatura médica, considera que éstos apoyan la utilización preferente de los coxib frente a los AINE no selectivos en pacientes con dolor crónico, riesgo cardiovascular y que necesitan dosis bajas de AAS. De cualquier forma, los riesgos y beneficios deben individualizarse en cada paciente.

La tercera decisión sería, en cuanto al AINE utilizado, la siguiente: ¿son todos los AINE iguales? No todos los AINE tienen la misma capacidad lesiva gastrointestinal; el RR menor sería para celecoxib, diclofenaco, aceclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, piroxicam, y el mayor para ketorolaco⁹, por lo que habría que elegir los AINE menos gastrolesivos: diclofenaco, ibuprofeno o naproxeno. Pero, ¿hay diferencias entre ellos? El diclofenaco no es útil en este caso porque entre los AINE tradicionales es el que más riesgo cardiovascular tiene, por lo que, al igual que coxib, no sería el de elección en este caso⁷.

Por tanto, deberíamos aconsejar la utilización de ibuprofeno. Pero Castella-Lawson et al¹¹ comunican que la inhibición de la actividad sérica del tromboxano B y de agregación plaquetaria producida por ASS era bloqueada cuando se ingería previamente ibuprofeno. Recientemente, la FDA ha advertido del efecto sobre la agregación plaquetaria que se produce del uso concomitante de ibuprofeno y AAS¹².

A la vista de lo mencionado, nuestro consejo en este caso es la utilización de naproxeno junto AAS en dosis bajas, pero la utilización de 2 AINE o de un AINE concomitantemente con AAS es un claro factor de riesgo, por lo que se debe utilizar un IBP para la prevención de lesiones gastroduodenales¹³.

Lansoprazol y misoprostol han demostrado su utilidad frente a placebo¹⁴, al igual que pantoprazol y omeprazol¹⁵. Se han publicado últimamente 2 estudios: VENUS (Estados Unidos) y PLUTO (multinacional) para valorar el papel de esomeprazol en la prevención de úlceras en pacientes mayores de 60 años y/o con historia ulcerosa previa, que toman AINE, incluidos coxib, durante 6 meses. El esomeprazol ha demostrado su efectividad en ambos estudios. En el estudio VENUS la incidencia de úlcera fue del 20,4% en el grupo placebo, del 5,3% en el de esomeprazol 20 mg y del 4,7% con 40 mg. En el estudio PLUTO los valores fueron del 12,3, el 5,2 y el 4,4%¹⁶.

CONCLUSIÓN

En un paciente diabético que toma AAS para prevenir el riesgo cardiovascular y que precisa tomar un antiinflamatorio por una enfermedad reumática, nuestra conclusión es tomar un AINE tradicional, en este caso naproxeno, y un IBP como gastroprotección.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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;343:1520-8.

2. Ruschitzka FT. Clinical trial report. The APPROVe Study: What we should learn from the VIOXX withdrawal. *Curr Hypertens Rep.* 2005;7:41-3.
3. 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;284:1247-55.
4. Cannon CP, Curtis SP, Fitzgerald A, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis long-term (MEDAL) programme: a randomized comparison. *Lancet.* 2006;368:1771-81.
5. Martínez González J, Badimón J. Mechanism underlying the cardiovascular effects of COX-inhibition: benefits and risks. *Current Pharm Des.* 2007;13:2215-27.
6. Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetam C, Levy G, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case control study. *Lancet.* 2005;365:475-81.
7. Laine L, Maller SE, 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;127:395-402.
8. García Rodríguez LA, Barreales Tolosa L. Risk of upper Gastrointestinal Complications Among Users of Traditional NSAIDs and COXIBs in the General Population. *Gastroenterology.* 2007;132:498-506.
9. Lanas A, García Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, et al. *Gut.* 2006;55:1731-8.
10. Stand V. Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? *Lancet.* 2007;370:2138-51.
11. Castella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, Demarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med.* 2001;345:1809-17.
12. Ellison J, Danger W. Recent FDA warning of the concomitant use of aspirin and ibuprofen and the effects on platelet aggregation. *Prev Cardiol.* 2007;10:61-3.
13. Lanas Arbeloa A, Bajador Andreu E. Gastroenteropatía por AINE. En Julio Ponce Ed Tratamiento de las Enfermedades Gastroenterológicas. 2.^a ed. Asociación Española de Gastroenterología. Madrid: SCM S.L.; 2006. p. 121-7.
14. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, Haber MM, Collis C, Lukasik NL, et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Results of a double-blind, randomized, multicenter, active-and placebo-controlled study of misoprostol vs Lansoprazole. *Arch Intern Med.* 2002;162:169-75.
15. Regula J, Butruk E, Dekkers CP, de Boer SY, Raps D, Simon L, et al. Prevention of NSAID associated gastrointestinal lesions: a comparison study pantoprazole versus omeprazole. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1474-755.
16. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, Vakil N, Chan FK, Tulasasay Z, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:701-10.