

La mejor opción es el AINE convencional con gastroprotección

S. Muñoz Fernández

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

El reciente desarrollo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que inhiben selectivamente la COX-2 ha supuesto un salto cualitativo notable e innegable en el ejercicio de nuestra especialidad. Con ellos se ha subido un escalón más en el avance de la prevención del riesgo gastrointestinal de los pacientes tratados con AINE. Hasta ese momento, la gastroprotección eficaz se venía realizando con misoprostol o con inhibidores de la bomba de protones (IBP), con buenos resultados que aún se mantienen claramente cuando se analizan con el mayor nivel posible de evidencia científica en metaanálisis diseñados específicamente¹. La cuestión que se plantea es: ¿cuál de estas dos opciones en gastroprotección puede considerarse mejor? Se puede anticipar que el lector se sentirá decepcionado, puesto que no puede contestar claramente a esta pregunta. En este artículo editorial se expondrán de forma sucinta los principales datos que apoyarían el uso de gastroprotectores junto a AINE tradicionales frente al uso de COXIB para prevenir el daño gastrointestinal en pacientes que tienen factores de riesgo de desarrollar úlcera péptica o sus complicaciones. Los argumentos a favor de la opción contraria también existen, y se exponen en el artículo editorial correspondiente que acompaña a éste.

Para responder a la pregunta planteada, sólo existe en la literatura científica un ensayo clínico recientemente publicado² de 6 meses de duración cuyo objetivo fue evaluar la recurrencia del sangrado de las úlceras pépticas producidas por AINE en 283 pacientes de alto riesgo con *Helicobacter pylori* (HP) negativo o erradicado que se distribuyeron homogéneamente al 50% en dos grupos, uno tratado con celecoxib, 200 mg dos veces al día, y el otro con 75 mg dos veces al día de diclofenaco junto con 20 mg al día de omeprazol.

En el diseño hay ciertos puntos que pueden ser criticables, como el hecho de que se incluyeran dos poblaciones de pacientes con úlcera radicalmente distintas (HP negativo y HP erradicado). Como se verá más tarde, la selección únicamente de pacientes con HP negativo puede favorecer al grupo tratado con COXIB. Aunque no había diferencias significativas entre ambos grupos, hay que destacar que el 10,5% de los pacientes con diclofenaco y omeprazol presentaban una doble úlcera duodenal y gástrica, y el 12,6% recibía con fines antiagregantes dosis bajas de aspirina. Sin embargo, en el grupo con celecoxib estas circunstancias se dieron en el 4,2 y 6,2%, respectivamente. A pesar de todo, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ni en la frecuencia de acontecimientos adversos ni en la recidiva del sangrado ulceroso, que se produjo en el 4,9% de los pacientes tratados con celecoxib y en el 6,3% del grupo con diclofenaco y omeprazol.

En otro estudio que hasta la fecha ha sido presentado en forma de resumen, se compara la recurrencia del sangrado en 115 pacientes de alto riesgo HP negativos que se distribuyeron al 50% en dos grupos homogéneos, uno tratado con naproxeno y lansoprazol y el otro con celecoxib. A los 6 meses se produjo la recidiva del sangrado en dos pacientes en cada grupo³, lo cual confirma el resultado del estudio anterior.

Así pues, como se anticipó al inicio, no existe aún una respuesta clara para saber qué opción es mejor para proteger a los pacientes de alto riesgo. Tampoco hay trabajos que comparen las dos opciones en otros grupos con menor riesgo o en población sana.

Sin embargo, sí existen notables ventajas del uso del tratamiento combinado con AINE convencionales y gastroprotectores en pacientes de riesgo. La primera de ellas es que en el estudio de Chan et al, ya mencionado², parece existir una tendencia (que no fue estadísticamente significativa) a mejorar el porcentaje de pacientes con dispepsia, del 15,35% en el grupo de celecoxib hasta el 8,4% en el de diclofenaco y omeprazol. Hasta ahora únicamente disponíamos de datos del estudio VIGOR⁴ o CLASS⁵, de los que parecía desprenderse que el COXIB

Correspondencia: Dr. S. Muñoz Fernández.
Hospital Universitario La Paz.
P.º de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.
Correo electrónico: munoznavio@arrakis.es

Manuscrito recibido el 29-8-2003 y aceptado el 7-9-2003.

producía menor frecuencia de dispepsia que el AINE clásico. Si al añadir un gastroprotector a éste conseguimos descender casi al 50% la dispepsia respecto al tratamiento con COXIB, se podría conseguir un notable ahorro económico en su tratamiento. Esta hipótesis necesita confirmarse en estudios con muestras más amplias de pacientes.

Otra notable ventaja del tratamiento combinado se da en pacientes con HP negativo. La infección por este germen no se ha considerado un factor de riesgo claro en pacientes tratados con AINE convencionales. Por el contrario, según datos que ha proporcionado el estudio VIGOR y que se han publicado recientemente⁶, el rofecoxib, cuando se compara con naproxeno (sin gastroprotector), ofrece una protección consistente de presentar úlcera o sus complicaciones en todos los factores de riesgo, excepto en la situación en la que el paciente esté infectado por HP. En los pacientes infectados sin un evento gastrointestinal previo, rofecoxib protege menos que en los no infectados (el riesgo relativo varía de 0,59 a 0,34, respectivamente). Pero si el paciente ha sufrido previamente un evento gastrointestinal (una úlcera o alguna de sus complicaciones), hay que asegurarse de la erradicación de dicho microorganismo, puesto que rofecoxib no ofreció protección comparado con naproxeno en esa situación (riesgo relativo de 0,89, con intervalo de confianza de 0,38 a 2,07). Esta situación no ocurre con los AINE clásicos cuando se asocia omeprazol, ya que hay trabajos que demuestran que la protección que ofrece el IBP puede ser incluso mayor en los infectados que en los no infectados⁷⁻⁹. No sabemos si esta situación se da también con otros COXIB.

También existe la posibilidad de que al tratar a un paciente con AINE presente una úlcera activa que no se haya detectado antes. En este caso, existen datos experimentales que apuntan a que el COXIB es sospechoso de que pudiera retrasar la cicatrización de la misma^{10,11}. No podemos considerar segura la otra alternativa, pero usando el gastroprotector al menos actuaríamos sobre la actividad ulcerosa.

Todos los ensayos realizados con COXIB concluyen que la eficacia es similar a la del AINE clásico con el que se compara, aunque estaban diseñados para garantizar la seguridad más que para comprobar su eficacia. Además, hay datos experimentales que apuntan a que la COX-2 puede tener funciones fisiológicas antiinflamatorias en fases tardías de modelos de inflamación aguda¹², por lo que el uso de fármacos selectivos que la inhibieran podría contribuir a enlentecer los procesos de reparación de los tejidos inflamados.

Por último, algunos estudios farmacoeconómicos procedentes de otros países llegan a la conclusión de que el uso de los COXIB es ligeramente más rentable que el uso de AINE clásicos, lo cual se

basa generalmente en el ahorro que generan los primeros en complicaciones gastrointestinales y gastroprotectores^{13,14}. Por el contrario, hay un metaanálisis publicado el pasado mes de mayo que genera dudas acerca de la rentabilidad de los inhibidores selectivos de la COX-2¹⁵. En la revisión de la bibliografía efectuada no se ha encontrado ningún estudio farmacoeconómico español publicado que aborde este tema, aunque sabemos que existe alguno. No obstante, podemos comparar los costes directos de las dos opciones de tratamiento que se debaten. Para ello, primeramente se puede calcular el coste medio de los AINE clásicos más comúnmente usados en España, que son: diclofenaco (31%), aceclofenaco (21%), piroxicam (17%), ibuprofeno (13%), meloxicam (10,5%) y naproxeno (7%)¹⁶. Teniendo en cuenta el coste diario de sus dosis plenas antiinflamatorias y ponderando el peso de cada precio según la frecuencia de uso que se ha expuesto anteriormente, se llega a la conclusión de que el precio medio ponderado de los AINE más frecuentemente usados es de 0,41 euros diarios. Si a esto sumamos el coste diario actual del omeprazol (0,37 euros) o el de 800 µg de misoprostol (1,14 euros), encontraremos que el coste ponderado del tratamiento combinado varía de 0,78 euros diarios usando omeprazol a 1,55 si se usa misoprostol a dosis plenas. El coste diario de los COXIB de que se dispone actualmente en España es de 1,35 euros para 200 mg de celecoxib, 2,69 euros para 400 mg; 12,5 mg de rofecoxib cuestan 1,59 euros, la dosis de 25 mg, 1,75 euros, y 50 mg al día, 3,5 euros. Por lo tanto, la opción del tratamiento combinado con AINE y gastroprotectores es económicamente muy interesante comparada con un COXIB, aunque dependerá realmente del tipo de AINE y del gastroprotector que se use.

En el estudio EPISER 2000¹⁷ se pudo comprobar que el 20,9% de la población mayor de 20 años consume AINE durante un mes al año, lo cual supone más de 6 millones de personas en España, la mitad de las cuales son mayores de 60 años. Se puede estimar el coste directo de la prevención del daño gastrointestinal en este grupo de riesgo durante un año según las diferentes opciones arriba comentadas multiplicando el coste diario de cada una de ellas por 30 días de tratamiento y por 3 millones de usuarios. Si se usa un COXIB para realizar la gastroprotección, el resultado de esta operación varía de 121,5 millones de euros (para el caso de usar 200 mg al día de celecoxib) hasta 315 millones de euros (coste de la opción más cara, que sería el uso de 50 mg al día de rofecoxib). El coste ponderado de los AINE más comúnmente empleados con omeprazol supondrían 70,2 millones de euros, lo que subiría a 139,5 millones si como gastroprotector usáramos la dosis de 800 µg de misoprostol.

Se puede concluir que el uso de gastroprotectores junto a los AINE tradicionales es una opción muy interesante desde el punto de vista económico, puesto que podría reducir el coste del tratamiento de la dispepsia casi a la mitad comparado con COXIB, no presenta diferencias respecto a estos últimos en cuanto al ahorro en los gastos del daño gastrointestinal (no hay diferencias significativas entre ambas opciones) y, además, podemos afirmar que si usáramos racionalmente las marcas comerciales tendiendo a usar las más baratas, conseguiríamos un ahorro notable respecto al uso de COXIB en los costes directos, como queda de manifiesto en el análisis aquí expuesto, con todas sus limitaciones. Si a todo esto añadimos las ventajas clínicas comentadas, muy posiblemente vamos a seguir usando los gastroprotectores durante mucho tiempo en determinadas circunstancias para la prevención del daño gastrointestinal secundario a AINE, sin cuestionar en absoluto el notable avance científico que ha supuesto el desarrollo de los COXIB.

Bibliografía

1. Rostom A, Dube C, Wells P, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. The Cochrane Library, Issue 1, 2003.
2. Chan FKL, Hung LCT, Suen BY, Wu JCY, Lee KC, Leung WKS, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazol in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002;347:2104-10.
3. Lai KC, Chu KM, Hui WM. COX-2 inhibitor compared with proton pump inhibitor in the prevention of recurrent ulcer complications in high-risk patients taking NSAIDs (abstract). *Gastroenterology* 2001;120(Suppl 1):A104.
4. 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. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
5. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-55.
6. Laine L, Bombardier C, Hawkey CJ, Davis B, Shapiro D, Brett C, et al. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 2002;123:1006-12.
7. Hawkey CJ, Wilson I, Naesdal J, Langström G, Swannell AJ, Yeomans ND. Influence of sex and helicobacter pylori on development and healing of gastroduodenal lesions in non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Gut* 2002;51:344-50.
8. 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. *Lancet* 1998;352:1016-21.
9. Lanas A, Piqué JM, Ponce J. Estrategia clínica para el paciente que precisa antiinflamatorios no esteroideos: posición de los inhibidores de la COX-2. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24:22-36.
10. Mizuno H, Sakamoto C, Matsuda K. Induction of cyclooxygenase 2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice. *Gastroenterology* 1997;112:387-97.
11. Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345:433-42.
12. Gilroy DW, Colville-Nash PR, Willis D, Chivers J, Paul-Clark MJ, Willoughby DA. Inducible cyclooxygenase may have anti-inflammatory properties. *Nat Med* 1999;5:698-701.
13. El-Serag HB, Graham DY, Richardson P, Inadomi JM. Prevention of complicated ulcer disease among chronic users of non-steroidal anti-inflammatory drugs. The use of a nomogram in cost-effectiveness analysis. *Arch Intern Med* 2002;162:105-10.
14. Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, Kopp A, Anderson GM, Naglie G, et al. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2002;325:624-9.
15. Spiegel BMR, Targownik L, Dulai GS, Gralnek IA. The cost-effectiveness of cyclooxygenase-2 selective inhibitors in the management of chronic arthritis. *Ann Intern Med* 2003;138:795-806.
16. Arbolea LR, de la Figuera E, García MS, Aragón B, y Grupo de estudio VICOXX. Tratamiento sintomático de la artrosis: patrón de utilización de antiinflamatorios no esteroideos en los centros de salud españoles. *Rev Esp Reumatol* 2002;29:300-7.
17. Carmona L. Consumo de recursos. En: Estudio EPISER. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. MSD y Sociedad Española de Reumatología, Madrid, 2001; p. 141-64.