

COXIB frente a AINE no específico + gastroprotector. La mejor opción es un COXIB

A. Lanas Arbeloa

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza. España.

El objetivo fundamental de las estrategias encaminadas a reducir los efectos secundarios gastrointestinales en pacientes que precisan antiinflamatorios no esteroideos (AINE) es prevenir las complicaciones gastrointestinales¹. De manera secundaria, estas estrategias tratan además de aumentar la tolerancia de los tratamientos con AINE, de manera que el mayor número posible de pacientes sea capaz de recibir una terapia que en definitiva va a aumentar su calidad de vida.

Para conseguir este objetivo, en el momento actual existen dos estrategias claramente diferenciadas. Una, más clásica, consiste en añadir un «gastroprotector» al AINE estándar. La otra, más moderna, consiste en prescribir los nuevos inhibidores selectivos de la COX-2, también llamados COXIB, que han demostrado ser igual de eficaces que los AINE clásicos en el alivio del dolor y de la inflamación en pacientes con artrosis y artritis reumatoide.

En tanto en cuanto la medicina actual trata de basarse en evidencias científicas, antes de decidir cuál de estas estrategias es la más adecuada debemos preguntarnos qué evidencias tenemos en los objetivos planteados.

¿Cuáles son las evidencias de que disponemos en la reducción de complicaciones gastrointestinales con ambas estrategias?

La estrategia «AINE clásico más gastroprotección» dispone de dos estudios. Uno de ellos² es un estudio de prevención primaria en el que en una amplia muestra que supera los 8.000 pacientes con artritis reumatoide demostró que la administración de misoprostol (200 µg/6-8 h) era superior al placebo en la prevención de complicaciones del tracto digestivo superior. Tras 6 meses de tratamiento, la reducción del riesgo fue algo inferior al 50%. Los problemas fundamentales con esta estrategia no

derivan de su eficacia, sino de la tolerancia del propio misoprostol. Casi el 20% de los pacientes desarrollan a su vez dolor abdominal y diarreas debido al misoprostol, aspecto este que lo hace poco atractivo y que tiene un impacto directo en su utilización. Menos del 5% de la coprescripción en nuestro país se hace con este fármaco³.

El otro estudio disponible es un estudio de prevención secundaria, limitado a un grupo pequeño de pacientes (75 por rama), que evalúa el efecto de erradicación de *Helicobacter pylori* frente a omeprazol, 20 mg/día, en la prevención de recidiva hemorrágica por úlcera péptica en pacientes que han tenido un episodio de hemorragia digestiva previa y que toman naproxeno, 500 mg/12 h⁴. Tras 6 meses de tratamiento, la frecuencia de complicaciones fue del 4% para el grupo de omeprazol y del 17,3% para el grupo que había recibido sólo erradicación de *H. pylori*. No existen más ensayos clínicos que hayan evaluado este objetivo, si bien existe un elevado número de estudios endoscópicos cuyo objetivo era evaluar la presencia de úlceras (asintomáticas o sintomáticas) como marcador subclínico. En estos estudios se ha demostrado la superioridad de los inhibidores de la bomba de protones sobre los anti-H2 y la eficacia comparable de aquellos con misoprostol, aunque con una muy superior tolerabilidad⁵. Los estudios epidemiológicos también han demostrado una asociación de reducción de riesgo de hemorragia con antisecretores, sobre todo inhibidores de la bomba de protones (IBP)⁶.

Las evidencias con la alternativa del tratamiento con COXIB son más numerosas. Los estudios disponibles señalan que la frecuencia de complicaciones asociadas al uso de COXIB es menor que la observada con los AINE clásicos y posiblemente similar a placebo. En el momento actual se han publicado 4 estudios, 2 con rofecoxib y 2 con celecoxib, centrados en la frecuencia de complicaciones con estos fármacos frente a AINE clásicos. Una de las características de todos estos estudios es el elevado número de pacientes incluidos.

El primer estudio publicado al respecto combinó de forma prediseñada la información disponible de 8 estudios de artrosis en fase IIb/III (5.435 pacientes) con rofecoxib, observando una menor frecuen-

Correspondencia: Dr. A. Lanas Arbeloa.
 Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario.
 C/ San Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza. España.

Manuscrito recibido el 30-6-2003 y aceptado el 4-7-2003.

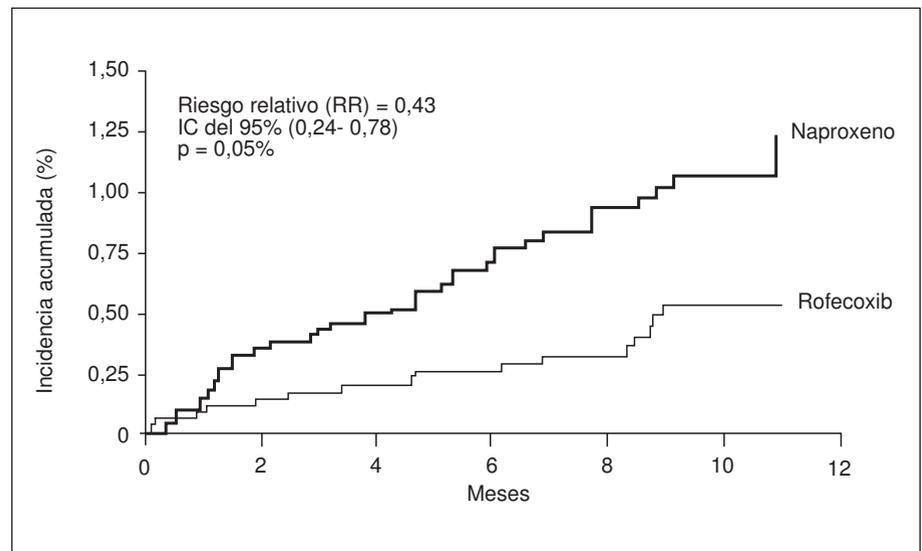


Figura 1. Estudio VIGOR: superioridad de rofecoxib, 50 mg/día, frente a naproxeno, 500 mg/12 h, en la incidencia acumulada de complicaciones.

cia de complicaciones con este fármaco que con los AINE comparadores⁷. La incidencia anual acumulada de eventos gastrointestinales clínicamente significativos, que incluyen perforación, úlcera sintomática, obstrucción o hemorragia (PUH), fue del 1,3%, frente al 1,8% con los AINE comparadores. La reducción del riesgo de complicaciones fue del 55%. En el análisis con placebo, que duró hasta 4 meses, la incidencia acumulada fue de 0,9, 0,9 y 1,6% para placebo, rofecoxib y AINE, respectivamente.

Otro estudio⁸ señala y confirma la seguridad de celecoxib frente a AINE clásicos. El estudio ofrece información referida a la combinación de 14 estudios multicéntricos aleatorizados y doble ciego (duración, 2 a 24 semanas), así como de otro estudio abierto que englobó a 5.155 pacientes tratados con celecoxib con una duración máxima de 2 años. La tasa de complicaciones ulcerosas (hemorragia, perforación, obstrucción) fue de 0% para placebo, 0,03% para celecoxib y 0,33% para los AINE comparadores ($p = 0,002$ frente a celecoxib y placebo). Las tasas anualizadas fueron de 0,20% para celecoxib y 1,68% para AINE. En el estudio abierto, la incidencia anualizada de complicaciones con celecoxib fue del 0,18%.

Finalmente, existen dos estudios especialmente diseñados para evaluar la seguridad gastrointestinal de estos fármacos. El estudio VIGOR⁹ (8.076 pacientes) ha confirmado la mayor seguridad de rofecoxib (50 mg/día) frente a naproxeno (500 mg/12 h) administrados durante un período de 13 meses (media, 9 meses) en pacientes con artritis reumatoide. La frecuencia anual de PUH fue del 2,1% con rofecoxib frente al 4,5% con naproxeno ($p < 0,001$) (fig. 1). En términos de reducción de riesgo relativo para eventos clínicamente relevantes, éste fue del

54%, y el número necesario a tratar (NNT) para prevenir uno solo de esos eventos, de 41 pacientes. El análisis de complicaciones señaló una frecuencia del 0,6% frente al 1,4%, una reducción del riesgo relativo del 57% (NNT = 125). La incidencia de hemorragias digestivas alta y baja con rofecoxib fue del 1,2%, y con naproxeno, del 3,0% ($p < 0,001$); la reducción relativa de riesgo fue del 62% (NNT = 56).

El otro estudio es el CLASS (8.053 pacientes)¹⁰, que señala una mayor seguridad de celecoxib (400 mg dos veces al día) frente a AINE comparadores. Este estudio demostró que la incidencia anualizada de PUH (2,1% frente al 3,5%) y la de complicaciones (hemorragia, perforación, obstrucción; 1,5% frente a 0,8%) fue menor en el grupo de celecoxib que en el de AINE comparadores, si bien en este último caso no se alcanzaron diferencias significativas ($p = 0,09$). Esta ausencia de significación en la diferencia de complicaciones, que era el objetivo primario del estudio, ha sido utilizada con especial dureza en algunos ambientes científicos para señalar que los COXIB en general y el celecoxib en particular no ofrecen ventajas sobre los AINE clásicos. Para tener una adecuada información sobre este aspecto particular, recomiendo la lectura del editorial del *British Medical Journal* y las cartas al editor subsiguientes¹¹.

En mi opinión, sin embargo, las razones de esta ausencia de diferenciación entre las dos ramas de tratamiento en el estudio CLASS descansan en otras razones que la ausencia de diferenciación en seguridad gastrointestinal. El problema fue probablemente el (pobre) diseño del estudio, que no tuvo en cuenta una serie de factores de confusión que afectaron gravemente el resultado del mismo. En mi opinión, el factor más decisivo fue la inclusión

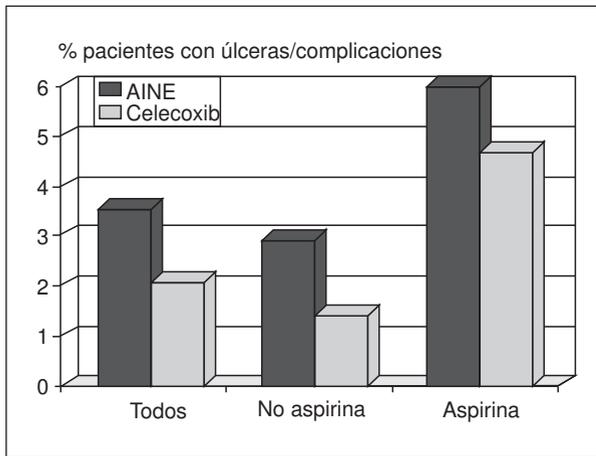


Figura 2. CLAS: incidencia anualizada de complicaciones y úlceras sintomáticas en pacientes que toman celecoxib, 400 mg/12 h, frente a dosis estándar de AINE en pacientes que toman o no aspirina a dosis bajas de forma concomitante (basados en datos a los 6 meses). Sin diferencias significativas para pacientes que toman aspirina.

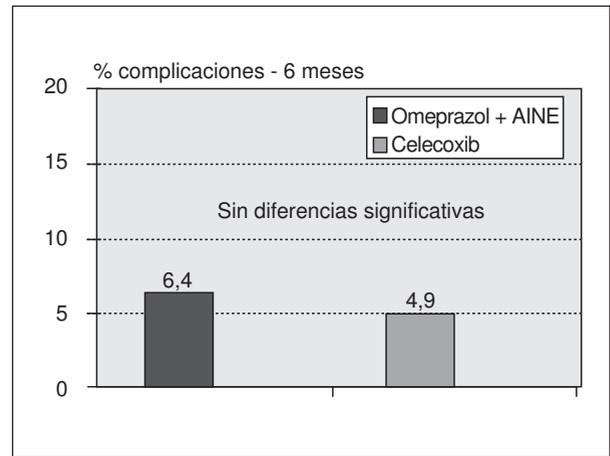


Figura 3. Omeprazol (20 mg/día) + AINE (diclofenaco, 75 mg/12 h) frente a celecoxib, 200 mg/12 horas, en pacientes con complicaciones previas.

de pacientes que tomaban aspirina a dosis bajas, que fue superior (20%) al porcentaje esperado en el diseño (10%). El análisis de los pacientes que no tomaban aspirina demostró una incidencia significativamente menor con celecoxib frente a AINE clásico tanto para PUH como para complicaciones. Sin embargo, no existieron diferencias significativas entre los pacientes que tomaron aspirina a dosis bajas (fig. 2). En este sentido, está bien demostrado por estudios de nuestro grupo¹² y de otros publicados recientemente^{13,14} que:

1. La frecuencia de complicaciones gastrointestinales en pacientes que toman aspirina a dosis bajas es próxima a 1,2 por 100 pacientes y año, cifra similar a la observada en pacientes reumáticos que toman AINE.
2. El riesgo de hemorragia es dependiente de la dosis, y la mayor parte de los pacientes que tomaban aspirina en el estudio CLASS lo hacían a dosis de 200 o más mg/día¹⁰.

Otro de los factores de confusión fue el elevado número de pacientes que tomaban AINE, especialmente diclofenaco, que dejaron el estudio por sufrir dispepsia. Este hecho «vació» el estudio de pacientes más allá de los 6 meses, lo cual restó poder estadístico al análisis.

La demostración de que éstas y no otras pueden ser las razones del fracaso del estudio CLASS la tenemos en datos más recientes que demuestran cómo a dosis habituales sí se observan evidentes diferencias de celecoxib frente a AINE clásicos:

1. El estudio SUCCESS¹⁵ ha demostrado que, a pesar de permitir la entrada de pacientes que tomaban aspirina, dosis de 200-400 mg/día de celecoxib se asocian a una menor frecuencia de complicacio-

nes (tasa anualizada: 0,1% frente a 0,8%; $p < 0,05$) y PUH (tasa anualizada: 1% frente a 2,1%; $p < 0,05$) que con los AINE clásicos comparadores.

2. Un estudio reciente observacional canadiense¹⁶ ha demostrado que los COXIB se asocian a una menor frecuencia de ingreso hospitalario que los AINE clásicos, y que la tasa para celecoxib a dosis habituales en la práctica habitual era similar a la observada en pacientes que no utilizaban AINE.

3. Un estudio español caso-control (datos preliminares presentados en forma de abstracto en el Congreso Americano de Gastroenterología 2003) señala que ambos, rofecoxib y celecoxib, utilizados a dosis habituales no se asocian a riesgo de hemorragia, y que éste es similar al observado para paracetamol y metamizol.

4. Finalmente, un estudio reciente¹⁷ ha puesto de manifiesto que, en el paciente de riesgo con hemorragia previa por úlcera péptica, la alternativa celecoxib 200 mg/12 h es igual de segura que la combinación diclofenaco 75 mg/12 h + omeprazol 20 mg/día (fig. 3).

Más recientemente se han dado a conocer datos de otros inhibidores de la COX-2, como etoricoxib, valdecoxib y lumiracoxib, que presentan perfiles de seguridad similares o incluso mejores que los referidos anteriormente a rofecoxib y celecoxib.

En resumen, sin obviar ni negar que la alternativa AINE + IBP o misoprostol dispone de evidencias para justificar su uso como acción terapéutica en la prevención de complicaciones gastrointestinales, la otra alternativa, el COXIB como primera arma terapéutica en la prevención-reducción de complicaciones gastrointestinales dispone claramente de más, mejor diseñados y más contundentes estudios

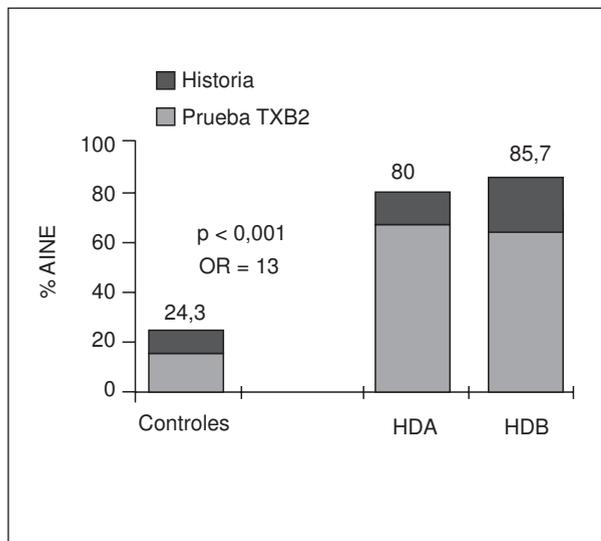


Figura 4. Uso de AINE y aspirina en pacientes con hemorragia digestiva alta (HDA) o baja (HDB). El uso se detectó mediante historia clínica y prueba de tromboxano que detecta el uso de aspirina desde 5 días antes. (Modificada de Lanas et al¹⁸.)

que demuestran sin duda alguna su seguridad gastrointestinal.

Ventajas adicionales de COXIB en el manejo del paciente reumático frente a la alternativa AINE + gastroprotector

Lesiones del tracto digestivo inferior

Un dato que se olvida con frecuencia es el hecho incontrovertible de que los AINE inducen también lesiones y complicaciones del tracto gastrointestinal inferior. Las evidencias al respecto son:

1. Existen suficientes datos epidemiológicos que demuestran que el riesgo de sufrir hemorragia o perforación gastrointestinal del tracto digestivo inferior con AINE es similar al observado para el tracto digestivo superior^{18,19} (fig. 4).
2. La frecuencia de estas complicaciones no es despreciable. Al menos el 20-30% de todas las hemorragias o perforaciones del tracto digestivo se localizan en el tracto digestivo inferior^{18,19}.

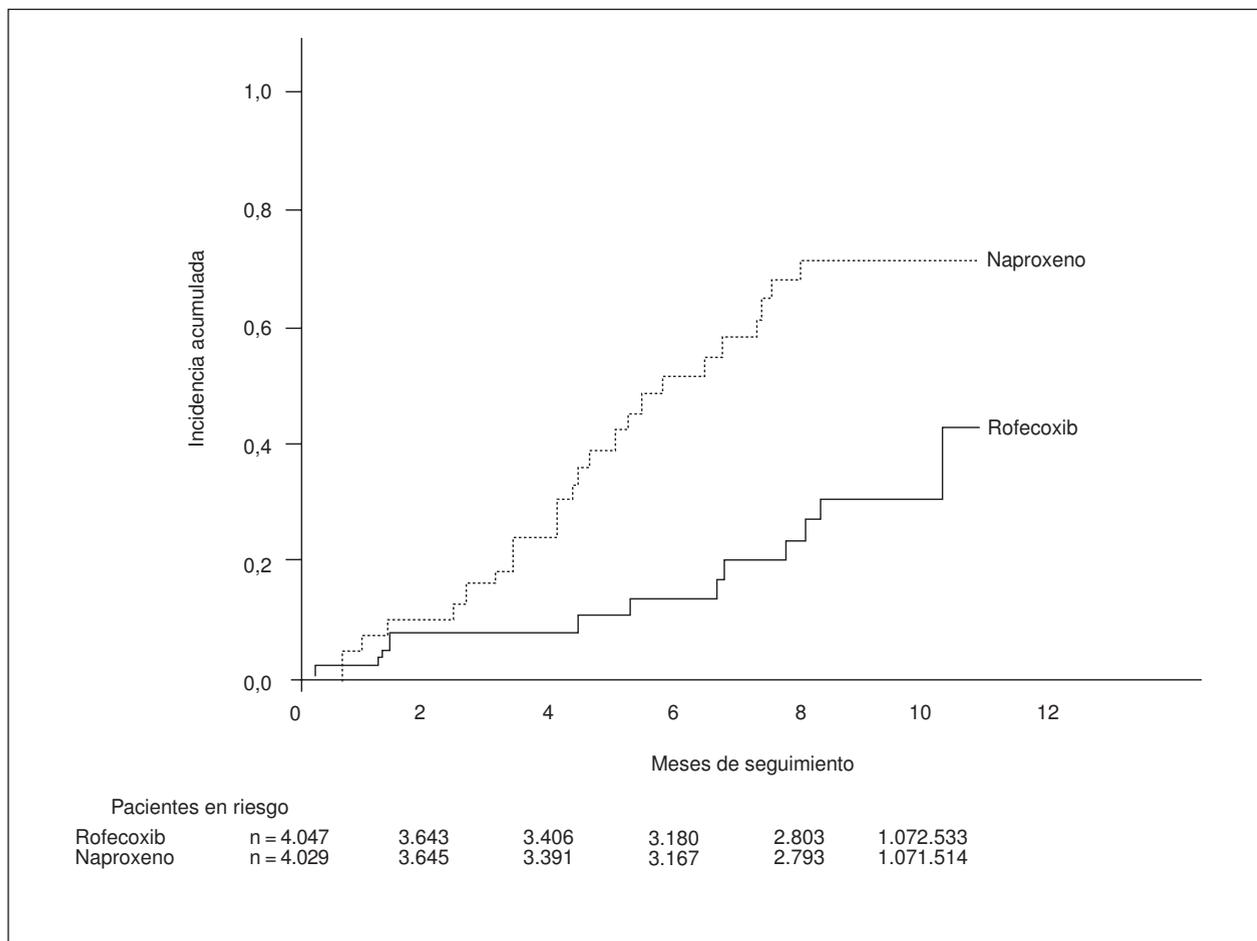


Figura 5. Rofecoxib redujo de forma significativa la incidencia de complicaciones del tracto digestivo inferior en VIGOR: 0,41% de rofecoxib frente a 0,89% de naproxeno (odds ratio = 0,46; intervalo de confianza del 95%, 0,20-0,97). (Modificada de Laine et al²⁰.)

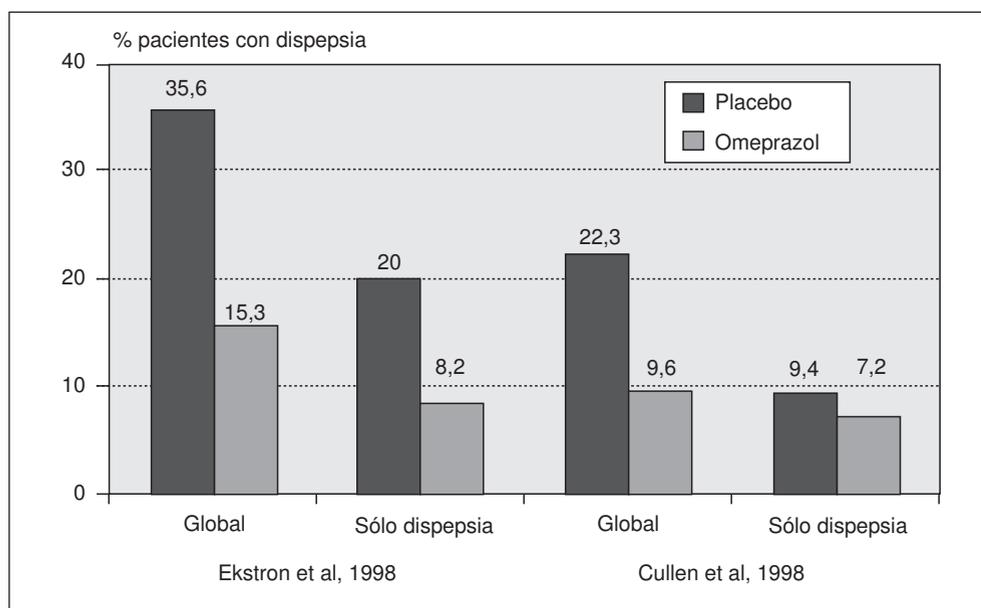


Figura 6. Efecto de IBP sobre la dispepsia por AINE, en estudios endoscópicos del efecto de omeprazol en la prevención de úlceras.

3. El estudio VIGOR ha puesto de manifiesto que el uso de rofecoxib a dosis altas se asocia a 50% de reducción de riesgo de complicaciones del tracto digestivo inferior frente a naproxeno²⁰ (fig. 5). Si se contabilizan todos los eventos gastrointestinales (altos y bajos) del estudio de Chan et al¹⁷ anteriormente referido, la frecuencia de complicaciones es menor en la alternativa COXIB frente a la alternativa AINE + omeprazol. Otros datos señalan que los COXIB no lesionan la mucosa intestinal (datos de permeabilidad e inflamación intestinal)²¹. Estudios recientes con cápsula endoscópica señalan una frecuencia de lesiones intestinales muy superior en la alternativa AINE + IBP frente a COXIB.

No existen estudios que demuestren que el uso de «gastroprotectores» reduzca las complicaciones o lesiones del tracto digestivo inferior. Todo ello nos permite señalar que, a igualdad de efecto reductor de eventos altos entre ambas estrategias, la opción COXIB presenta la ventaja adicional de reducción de complicaciones del tracto digestivo inferior que suponen al menos el 20-30% de todas las complicaciones atendidas en los hospitales.

El cumplimiento de la terapia

No existen datos publicados a día de hoy sobre los grados de cumplimiento por parte de los pacientes en la práctica diaria con ambas estrategias. Hay sin embargo aspectos que aventuran una clara ventaja a favor de los COXIB. Si aceptamos que el grado de cumplimiento se pierde de forma proporcional al número de comprimidos a tomar, nos encontramos ante alternativas desiguales: un comprimido que encierra eficacia analgésica, eficacia antiinflamatoria y seguridad gastrointestinal con los COXIB,

frente a 3-5 comprimidos con la alternativa AINE + IBP (5-9 en el caso AINE + misoprostol), para obtener similares resultados. No hace falta decir que la experiencia nos demuestra que con frecuencia los pacientes sólo toman medicación para aquello que les molesta. Si duele la articulación y no el «estómago», la probabilidad de no tomar el gastroprotector es alta (experiencia personal).

El problema de la tolerancia

Al margen de la prevención de complicaciones, la tolerancia de una terapia farmacológica es importante, ya que puede condicionar el éxito de la misma de forma notable. Es bien conocido que los AINE originan con frecuencia dolor abdominal, diarrea y sobre todo dispepsia (dolor, malestar en epigastrio). En este sentido, la mejor arma terapéutica de la que disponemos a día de hoy es la prescripción de un anti-secretor (generalmente anti-H₂ o IBP). Sin embargo, esto no es sinónimo de eficacia plena. La opción AINE + gastroprotector (IBP) dispone, al menos teóricamente, de una ventaja, ya que el IBP se administra de forma estandarizada, tenga o no el paciente dispepsia. No existen estudios que hayan comparado ambas estrategias de forma directa y bajo esta perspectiva. Sí existen, no obstante, algunos datos que merece la pena resaltar:

1. Los COXIB se asocian a menor frecuencia de dispepsia, y los pacientes con esta alternativa precisan menos terapia antiulcerosa o antisecretora que los pacientes que toman AINE clásicos. Estos aspectos han sido objeto de estudios específicos, como es el caso del estudio ADVANTAGE²² –con rofecoxib, 25 mg/día, frente a naproxeno, 500

mg/12 h⁻, y del estudio VICOXX³ en España. Se encontró, por un lado, una clara reducción en el porcentaje de pacientes que discontinúan con rofecoxib frente a naproxeno, y, por otro, que los pacientes que usaron rofecoxib tuvieron una reducción del 50% del uso de antisecretores para aliviar las molestias digestivas^{3,22}. Con celecoxib se han publicado datos similares, señalándose una menor frecuencia de dispepsia frente a AINE clásicos, que en algunos estudios fue comparable a la frecuencia observada con placebo²³.

2. Los antisecretores y los IBP no siempre son eficaces en aliviar la dispepsia producida por AINE. De forma global, en los estudios endoscópicos se ha objetivado que la frecuencia de dispepsia es menor en los pacientes tratados con IBP que la observada en los tratados con placebo. Existe, no obstante, una proporción no despreciable de pacientes que presentan dispepsia pero no tienen lesiones demostrables por endoscopia. Los datos disponibles señalan que en estas situaciones el alivio obtenido con el IBP no es superior al objetivado con placebo^{1,24,25} (fig. 6).

En resumen, la tolerancia con ambas estrategias es buena, aunque no existen estudios que comparen ambas de forma directa. Sí se observa una reducción del 50% en la tasa de abandonos del tratamiento por la presencia de dispepsia, y una reducción similar en el uso de fármacos antiulcerosos con la terapia COXIB. De igual forma, la alternativa AINE + IBP cumple dos objetivos simultáneos en el paciente con factores de riesgo. Por un lado previene complicaciones, y por otro previene o trata la dispepsia. El problema se plantea cuando el paciente desarrolla dispepsia con esta segunda alternativa, pues no existen posibilidades de mejora terapéutica, salvo el paso a la opción COXIB.

La opción COXIB no es más cara que la opción AINE + gastroprotector

Los precios de referencia en España hacen que aparentemente el tratamiento con COXIB sea más caro que el precio de un genérico IBP más un genérico AINE. Aun suponiendo la misma eficacia y actividad para todos los genéricos en su efecto antisecretor (IBP) y analgésico (AINE) –cosa que este autor duda para muchos de ellos (no basado en evidencia objetiva)–, es claro a día de hoy que la relación coste-eficacia no depende del precio de los fármacos, sino de cálculos adicionales más complejos que tienen en cuenta aspectos de más relevancia e impacto, como el coste derivado de los eventos no evitados. En este sentido es de vital importancia la estimación de las complicaciones del tracto digestivo inferior. Sin entrar en detalles –pues este aspecto es discutido en un buen número de artículos que se ocupan del tema (ver suple-

mento de *Pharmacoeconomics* en español de diciembre de 2002)–, es importante señalar también que los cálculos y estimaciones para un país no son totalmente válidos para otros. En base a cifras NNT (número necesario a tratar) derivadas de los estudios arriba mencionados, y a los precios de los fármacos en España en 2002, este autor ha estimado que si se tratara a todos los pacientes que toman AINE con un IBP genérico, resultaría unas 4 veces más barato prevenir un episodio de hemorragia gastrointestinal con un COXIB. Para que los costes se equilibren, se precisa no pasar de un 25% de coprescripción con IBP y AINE. En este sentido, conviene recordar que los niveles de coprescripción en España están próximos al 50%. Los costes de prevenir un episodio de hemorragia digestiva en el paciente de riesgo con historia de hemorragia previa es altamente coste-efectivo, ya que cuesta de 7 a 8 veces menos que en el supuesto más barato de los contemplados en el paciente estándar. Para el paciente de riesgo cualquiera de las estrategias es altamente coste-efectiva, incluida la combinación COXIB + IBP.

Efectos secundarios extradigestivos

Si bien no existe duda a día de hoy de la superior seguridad gastrointestinal de los COXIB frente a los AINE clásicos, la existencia de potenciales efectos secundarios extradigestivos podría «arruinar» las ventajas sobre el tracto digestivo. Esta reflexión se basa sobre todo en el potencial incremento en la frecuencia de eventos cardiovasculares (sobre todo infartos de miocardio no mortales) observados en el estudio VIGOR⁹, y que luego un metaanálisis no ortodoxo²⁶ hizo extensivo a todos los COXIB. Antes de entrar en detalles ulteriores es preciso señalar que la magnitud de los efectos secundarios extradigestivos se basa en una comparación «injusta» para los COXIB, pues éstos se tomaban a dosis 2-4 veces superiores a las utilizadas en artrosis y en artritis reumatoide. ¿Se imagina alguien la magnitud de efectos secundarios en pacientes con estas enfermedades sometidos a tratamiento con naproxeno, ibuprofeno o diclofenaco a dosis 2-4 veces superiores a las utilizadas habitualmente durante 6-12 meses?

Sin entrar a discutir si el efecto observado con rofecoxib se debe a un efecto protrombótico de rofecoxib o a un efecto antiagregante del naproxeno (aspecto este que es fruto de interesante debate), las evidencias más recientes señalan que este efecto no se observa a dosis de 25 mg/día²⁷, y tampoco cuando se compara rofecoxib frente a AINE diferentes de naproxeno o placebo²⁸. Es obvio que se precisa más información y mejores datos antes de concluir nada definitivo sobre este aspecto particular.

Finalmente, los efectos sobre el sistema renal o la hipertensión no parecen diferentes de los observa-

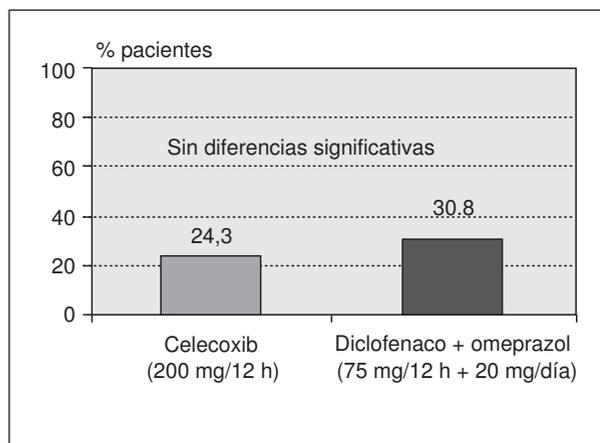


Figura 7. Efectos adversos renales (edema periférico, hipertensión, fracaso renal). Pacientes de riesgo con hemorragia previa que toman el fármaco durante 6 meses. (Modificada de Lanás et al¹⁷.)

dos con AINE clásicos cuando se comparan dosis equiparables (celecoxib, 400 mg; rofecoxib, 25 mg; naproxeno, 500 mg/12 h, etc.). La demostración más reciente se ha publicado en un artículo independiente publicado por Chan et al¹⁷ que se resume en la figura 7.

Resumen

En el momento actual existen dos alternativas encaminadas a reducir los efectos secundarios gastrointestinales en el paciente de riesgo: la prescripción de un inhibidor selectivo de la COX-2 (COXIB), frente a la coprescripción de gastroprotector (IBP) y un AINE no específico. Este artículo defiende la opción COXIB frente a la combinación AINE-gastroprotector, en base a los siguientes argumentos:

1. Existen más evidencias directas de que los COXIB reducen el riesgo de complicaciones gastrointestinales altas que las que pueden encontrarse demostrando la eficacia de la combinación gastroprotector + AINE.
2. Los COXIB reducen también el riesgo de complicaciones gastrointestinales del tracto digestivo inferior, aspecto no comprobado con la otra alternativa.
3. El cumplimiento de los tratamientos (1 comprimido frente a 3-5) no ofrece dudas sobre las ventajas de la monoterapia con COXIB.
4. Los COXIB tienen una tolerancia superior a los AINE clásicos, y la terapia con antisecretores no siempre es efectiva en situaciones de dispepsia sin lesiones esofagogastroduodenales.
5. Globalmente, y con los actuales niveles de coprescripción en España, la terapia con COXIB es más coste-efectiva si no se acompaña de terapia

antisecretora. En el paciente de riesgo, las dos estrategias son coste-efectivas. En el paciente con hemorragia previa, la combinación de ambas estrategias (COXIB +IBP) es también coste-efectiva.

6. No existen evidencias para afirmar que, a dosis estándar, los COXIB presenten un mayor nivel de efectos secundarios extradiagésicos (renales, cardiovasculares) que los AINE clásicos.

Bibliografía

1. Lanás A, Hirschowitz BI. Toxicity of NSAIDs in the stomach and duodenum. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:375-81.
2. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized double-blind placebo-controlled trial [see editorial comments]. *Ann Intern Med* 1995;123:241-9. Editorial comment in: *Ann Intern Med* 1995;123:309-10.
3. Arboleya LR, De la Figuera E, García MS, Aragón B. Impacto de la introducción de rofecoxib en el tratamiento de la artrosis. Resultados del estudio VICOXX. *Rev Esp Reumatol* 2002;29:430-9.
4. Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001;344:967-73.
5. Lanás A, Piqué JM, Ponce J. Estrategia clínica para el paciente que precisa antiinflamatorios no esteroides: posición de los inhibidores de la COX-2. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24:22-36.
6. Lanás A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreno S, Guardia J, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2000;343:834-9.
7. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, Harper SE, Zhao P-L, Bolognese JA. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999;282:1929-33.
8. Goldstein JL, Silverstein FE, Agrawal NM, Hubbard RC, Kaiser J, Clement JM, et al. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1681-90.
9. 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.
10. 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.
11. Juni P, Rutjes AW, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 2002;324:1287-8.
12. Serrano P, Lanás A, Arroyo MT, Ferreira JJ. Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin for the prevention of cardiovascular diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1945-53.
13. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002;325:619.
14. Weil J, Colin Jones D, Langman MJS, Lawson D, Logan R, Murphy M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995;310:827-30.

15. Goldstein JL, Eisen G, Bensen W. SUCCESS in osteoarthritis (OA) trial: Celecoxib significantly reduces the risk of upper gastrointestinal (UGI) hospitalizations compared to diclofenac and naproxen in 13,274 randomized patients with OA [abstract]. Paper presented at: European League Against Rheumatism; Prague, Czech Republic, 2001; June 13-16.
16. 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.
17. Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002;347:2104-10.
18. Lanas A, Sekar MC, Hirschowitz BI. Objective evidence of aspirin use in both ulcer and nonulcer upper and lower gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 1992;103:862-9.
19. 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;112:683-9.
20. Laine L, Connors LG, Reicin A, Hawkey CJ, Burgos-Vargas R, Schnitzer TJ, et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003;124:288-92.
21. Lanas A, Panés J, Piqué JM. Clinical implications of COX-1 and/or COX-2 inhibition for the distal gastrointestinal tract [in press]. *Curr Pharm Des* 2003.
22. Geba GP, Polis AB, Skalky CS, Petruschke RA, Dobbins TW. Rofecoxib versus naproxen in osteoarthritis patients receiving concomitant low dose aspirin: A subgroup analysis involving 719 patients from the ADVANTAGE trial [abstract]. Paper presented at: European League Against Rheumatism; Stockholm, Sweden, 2002; June 12-15.
23. McKenna F, Arguelles L, Burke T, Lefkowitz J, Geis GS. Upper gastrointestinal tolerability of celecoxib compared with diclofenac in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:35-43.
24. 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;12:135-40.
25. Ekstrom P, Carling L, Wetterhus S, Wingren PE, Anker-Hansen O, Lundegardh 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;31:753-8.
26. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-9.
27. Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, Hall K, Arbogast PG, Griffin MR. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002;360:1071-3.
28. Konstam MA, Weir MR, Reicin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr E, et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001;104:2280-8.