

AINE o COXIB: Beneficios y daños gastrointestinales vs. cardiovasculares

Dr. Mario Arturo Ballesteros Amozurrutia*

*Gastroenterólogo. Hospital Ángeles del Pedregal, México, D.F.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como analgésicos y la aspirina (ASA) por su utilidad en prevención de infartos de miocardio (IM) y accidentes cerebrovasculares (ACV) son ampliamente prescritos. Además ambos pudieran disminuir la proliferación neoplásica de epitelios bajo inflamación crónica.

A pesar de esta potencialidad, los AINE tienen efectos gastrointestinales ancestrales. Dispepsia y complicaciones gastroduodenales graves (úlceras pépticas [UP] hemorragia digestiva no variceal [HDANV] perforación y obstrucción antropilórica). A éstos se suman los efectos cardiovasculares inducidos por inhibidores selectivos de COX-2 (COXIB) (hipertensión, infarto de miocardio [IM] y accidentes cerebrovasculares [AVC]), consecuencia de la disminución de prostaciclina endoteliales, efecto éste de género y no de clase de medicamento. Además, lesiones intestinales que ocurren casi con la misma frecuencia que las gastroduodenales.¹⁻³ El riesgo de hemorragia digestiva pudiera ser por efecto antiagregante plaquetario de ASA más que por su efecto ulcerogénico.⁴

Este difícil equilibrio entre prevenir daño trombotico cardiaco y cerebrovascular o HDANV por UP requiere conocer el tamaño de ambos riesgos.

ASPIRINA, AINE Y COMPLICACIONES GASTRODUODENALES

La incidencia de daño péptico trascendente (UP perforada o HDANV) fue metaanalizada en cuatro estudios seleccionados de un total de 5,232 resúmenes y 333 artículos publicados donde aspirina (50 a 1,000 mg/día) era aleatorizada por lo menos un año y hasta por 38 meses. El riesgo anual fue de 1.67%.⁵

En un estudio experimental endoscópico se evaluó la incidencia de UP con dosis cardioprotectoras de ASA, AINE o COXIB. Unos 662 pacientes mayores de 50 años, Hp negativos, fueron incluidos y aleatorizados a (A) naproxeno + ASA, (B) celecoxib + ASA o (C) solamente ASA. Incidencia de UP: 25% en el grupo A, 7% grupo B y 1.6% en grupo ASA. La UP gástrica fue

predominante en quienes recibieron AINE 23%, 5.8% celecoxib, pero también UP duodenal 7 vs. 1.2%, ambas con significancia estadística. Concluyeron que en individuos sanos que requirieron dosis cardioprotectoras de aspirina, la coadministración de naproxeno provocó más UP gástrica que duodenal, y menor incidencia con COXIB, NO con ASA-COXIB que sí aumenta eventos adversos clínicamente significativos.⁶

La incidencia de HDANV por AINE en la práctica clínica cotidiana se comparó en un estudio retrospectivo de cohortes, la evolución de 12,779 enfermos que recibían AINE o COXIB, 7,338 recibieron COXIB, 107 presentaron HDANV 1.4% vs. 2.07% de quienes recibían AINE para un riesgo relativo de 1.35. Del grupo AINE + ASA 16 o 2.66% sangraron (RM1.68). El empleo concomitante de ASA en pacientes que recibían COXIB no aumentó el riesgo de HDANV (RM 0.96). En conclusión, la incidencia de HDANV fue apenas 0.6% mayor en quienes tomaban AINE. Los AINE provocan más HDANV que COXIB, ASA aumenta discretamente el riesgo, pero no en forma significativa.⁷

TRATAMIENTO DE COMPLICACIONES GASTRODUODENALES

La utilidad de esomeprazol (ESO) para prevenir daño por ASA (75 a 325 mg/dL) fue evaluada en estudio experimental prospectivo aleatorizado doble ciego de 991 pacientes mayores de 60 años. La incidencia de UP a seis meses fue de 1.6% ESO y 5.4% placebo ($p < 0.0001$). Quienes tenían esofagitis grado A, 28% del grupo ESO y 71% de los que recibieron placebo, persistieron con ésta.⁸

La Asociación Española evaluó el riesgo de HDANV por AINE en 2,777 pacientes pareados (edad, sexo y fecha de admisión de pacientes admitidos por otras causas). El riesgo de HDANV disminuyó con el empleo de IBP a una tercera parte (RM 0.33), H₂ fueron menos efectivos para disminuir HDANV (RM 0.65). Esta disminución fue más clara en pacientes con AINE sin ASA, con IBP disminuyeron riesgo 90% y H₂ 70%. IBP también

disminuyó 80% riesgo por clopidogrel (RM 0.19). Ningún medicamento disminuyó riesgo por anticoagulantes.⁹

El estudio TARGET incluyó 18,325 pacientes con osteoartritis, comparando ibuprofeno o naproxeno vs. lumiracoxib. La incidencia de UP clínicamente significativa fue de 1.09% con AINE y de 0.25% con lumiracoxib, beneficio que desapareció cuando fueron subanalizados 24% de pacientes que ingerían ASA (0.88 y 0.69%).¹⁰ Un subanálisis de 7,939 pacientes mayores de 65 años mostró que lumiracoxib disminuyó incidencia de UP (2.62 a 0.69%) y HDANV de 0.98 a 0.26% sin ASA. Cardioprotección ASA anuló el beneficio.¹¹

Es controversial saber qué hacer en pacientes con HDANV que requieren cardioprotección. Hasta el 2005 la elección era clopidogrel (antiagregante plaquetario por inhibición de respuesta a ADN que no inhibe COX). En la DDW 2005 se derribó este dogma. Pacientes con HDANV por ASA o AINE, tratados endoscópicamente y erradicado Hp, fueron aleatorizados a clopidogrel o ASA 100 mg/día. La HDANV recurrió en 8.6% de grupo clopidogrel vs. 0.7% de ASA.¹² Clopidogrel inhibe factores de crecimiento angiogénico producidos por agregación plaquetaria y necesarios para cicatrizar UP que no mejoran con IBPs.⁴

EFFECTOS CARDIOVASCULARES

¿Se puede restablecer el empleo de aspirina en pacientes con afección cardiovascular, detenida la HDANV? Importante pregunta en pacientes portadores de *Stents* coronarios dada su rápida oclusión al suspender la aspirina o el clopidogrel. En este reporte preliminar de un protocolo prospectivo aleatorizado doblemente ciego cuyo propósito fue determinar los riesgos y beneficios de reiniciar ASA inmediatamente después de controlada la HDNAV por endocoagulación térmica + infusión continua de IBP durante 72 horas, y después durante dos meses vía oral, se evaluó la recurrencia de HDANV o la aparición de eventos cardíacos o cerebrovasculares, 113 pacientes, 58 de los cuales recibieron ASA y 55 placebo. La edad promedio 74 años y 65% hombres, 4 a 7% tenían historia de UP y 12% recibían AINE concomitante. HDANV recurrió en 11/58 (18.6%) de ASA y 11% de placebo ($p = 0.25$). No hubo diferencias en los requerimientos transfusionales, quirúrgicos o estadía hospitalaria. Sin embargo, la mortalidad por enfermedad cardíaca o cerebrovascular fue 1.7% al mes en ASA y 9.1% en placebo ($p < 0.08$). Al segundo mes las cifras fueron de 1.7 y 14.5% ($p = 0.012$). Así, reiniciar ASA inmediata-

mente de controlada HDANV no aumenta riesgo de recurrencia de hemorragia. No tomarla sí aumenta la mortalidad.¹³

TODOS los COXIB han mostrado una mayor incidencia de eventos trombóticos cuando no se asocian con ASA. Rofecoxib aumenta la incidencia de trombosis en sólo seis semanas comparado con placebo (12/1780 [0.67%] vs. 1/412[0.24%]).¹³ VIGOR (rofecoxib vs. naproxeno) mostró mayor trombosis con rofecoxib (0.8 vs. 0.4% $p < 0.05$). Los estudios para prevenir la recurrencia de pólipos APPROVE Y APC mostraron aumento de la incidencia trombogénica de rofecoxib en seis meses y de celecoxib 200 o 400 mg al triple (RM 2.8, IC 95% 1.3 A 6.3). lumiracoxib en el estudio TARGET provocó el doble de IM comparado con naproxeno (0.38 vs. 0.21%, RM 1.77, IC 0.82-3.84).¹⁵⁻¹⁹

En un abordaje ingenioso, el grupo de la Escuela de Medicina de Baylor hace un análisis retrospectivo de todas las prescripciones hechas del 2000 al 2002, tres años, en todos los hospitales de la administración de veteranos en EUA. Fueron evaluados 384,322 pacientes > 65 años con AINE y calificados en función de su riesgo cardíaco y cerebrovascular (edad, sexo, historia de IM o de AVC, revascularización, fibrilación auricular, empleo de antiagregantes plaquetarios, aspirina o anticoagulantes) y luego también por el tipo de AINE que recibían, de acuerdo con su capacidad relativa de inhibición de COX-2, dividiendo los AINE en tres grupos: a) NO selectivos (ibuprofeno, naproxeno) que fueron 79.4% del total, b) Parcialmente selectivos (celecoxib, nabumetona, meloxicam, etodolaco) 16.4% o c) Selectivos (rofe o valdecoxib) 4.2%. Unos 985 pacientes tuvieron IM y 586 AVC en 145,870 años-paciente. Quienes recibieron COXIB selectivos del grupo c fueron quienes presentaron la mayor incidencia de accidentes vasculares (IM 12.3/1,000 pacientes-año AVC 8.1/1,000 pacientes-año). Los COXIB > selectivos provocaron > incidencia de IM 7.6 y de AVC 5.4/1,000 pacientes-año, muy semejante a quienes recibieron AINE del grupo a, (IM 7.4 y AVC 4.2/1,000 pacientes-año). De tal forma que cuanto más selectivo es el COXIB mayor es el riesgo vascular.¹⁹

EFFECTOS INTESTINALES

La frecuencia y fácil documentación del daño gastroduodenal por AINE ha encubierto las lesiones intestinales por AINE, también muy frecuentes.

Se ha documentado que el diclofenaco provoca aumento de permeabilidad intestinal en horas, y lesiones erosivas en intestino delgado al décimo día.

Este daño inflamatorio crónico provoca anemia microcítica hipocrómica, enteropatía perdedora de proteínas, hematoquezia, perforación intestinal, estenosis por diafragmas intraluminales cicatrizales y hasta un aumento de las complicaciones por diverticulosis en pacientes. Análisis *post hoc* de los datos de estudios MUCOSA (mispresol + AINE vs. AINE) VIGOR (rofecoxib vs. naproxeno) y CLASS (celecoxib vs. diclofenaco o ibuprofeno), determinó que 40% de lesiones clínicamente significativas son intestinales y 60% gastroduodenales. Otros estudios de riesgo de lesiones intestinales coinciden en que AINE aumenta entre 2.6 y hasta 18 veces. Tan frecuentes como las gastroduodenales.^{21,22}

La endocápsula ha permitido explorar la prevalencia de estas lesiones. Hasta 40% de voluntarios tratados con diclofenaco (75 mg BID + IBP) tienen lesiones intestinales documentables por calprotectina (75%) o endocápsula (68%). La mayoría de las lesiones son pequeñas rupturas epiteliales y eritema de pliegues.²⁰

Un metaanálisis de 46 estudios publicados entre 1950 y 2000, reportaron lesiones intestinales endoscópicas o eventos clínicos importantes por AINE y/o COXIB. Nueve estudios prospectivos y aleatorizados evaluaron el riesgo de hemorragia digestiva intestinal y no mostraron aumento (RM 1.6). Sin embargo, siete de ocho estudios de casos y controles sí documentaron aumento del riesgo de 1.9 a 18.4 veces. Dos estudios evaluaron frecuencia de perforación intestinal, mostraron aumento del riesgo por AINE de 2.5 y 8.1 veces. Cinco de siete estudios encontraron lesiones endoscópicas más frecuentes en quienes recibían AINE. En dos estudios prospectivos y aleatorizados, el riesgo relativo fue menor con COXIB (RM 0.4).²³

NEOPLASIAS GASTROINTESTINALES

En 1983 se reportó un caso de disminución del tamaño de adenomas en un paciente con poliposis familiar. Esto generó un estudio controlado en 22 pacientes que confirmaron dicha capacidad, más aparente a los seis que a los nueve meses sin lograr la desaparición de los pólipos. COX-2 aumenta en tejidos inflamados o neoplásicos por citocinas, factores de crecimiento u oncogenes.²⁴

Un estudio experimental posterior en individuos con mutación del gen APC sulindac 75 o 150 mg BID fue incapaz de impedir la aparición de pólipos (43%) vs. 55% con placebo.²⁵ A pesar de estos resultados desalentadores, dos estudios (rofecoxib [APPROVE] o celecoxib [APC]) que pretendían disminuir la recurrencia de ade-

nomas esporádicos fueron suspendidos por complicaciones trombóticas cardio y cerebrovasculares.²⁶

En un estudio multicéntrico español presentado en DDW, 62 pacientes aleatorizados a rofecoxib 25 mg + IBP o IBP solo, y sus efectos en diversos marcadores de proliferación celular en esófago de Barrett, NO documentaron disminución alguna de proliferación celular, como tampoco en la expresión de ciclina D1 o p53, pero sí en la expresión de COX-2 y aumento de apoptosis.²⁷

Un análisis bioestadístico de 411 pacientes con adenocarcinoma del esófago fueron pareados con cuatro controles por edad sexo y fecha de admisión al hospital (1,644 pacientes con carcinoma de piel no melanósico) evaluando consumo de AINE, COXIB, agonistas β adrenérgicos, teofilina o bloqueadores de los canales de calcio (relajantes esfínter esofágico). Las razones de momios para adenocarcinoma fueron tabaquismo (3.18), β agonistas (3.6) teofilina (2.1), bloqueadores Ca (2.9). AINE (0.29) y COXIB (0.35) resultaron protectores.²⁸

CONCLUSIONES

Este año se han presentado trabajos que afirman la utilidad de ASA para evitar trombogénesis vascular, tanto que se aprecian en la mortalidad en meses de seguimiento. Efectos que superan el riesgo de provocar UP o HDANV.

Los COXIB no son más efectivos como analgésicos, antiinflamatorios o antineoplásicos que los AINE. Disminuyen morbilidad gastrointestinal a la mitad. Beneficio que desaparece con el empleo de ASA. En ancianos e individuos con riesgo cardiovascular están contraindicados al aumentar al triple este riesgo.

ASA igual que AINE causan HDANV en alrededor de 1.5%, empleados en forma conjunta aumentan el riesgo a 2.8%. Los IBPs disminuyen la recurrencia de HDANV aun cuando ASA lo hace en 80% de los casos. De otra manera, el riesgo de morbilidad vascular y muerte es de 9% al mes y de 15% a los dos meses.

Las complicaciones intestinales por AINE son tan frecuentes (alrededor de 1% al año) como las gastroduodenales y no siempre son consecuencia de inhibición de COX, de tal forma que COXIB las disminuyen, pero no se evitan.

En modelos experimentales y reportes de casos, inhibir COX-2 induce regresión de adenomas en poliposis familiar; sin embargo, los COXIB han sido ineficaces en prevenir recurrencia de pólipos adenomatosos. COXIB incrementa apoptosis en esófago de Barrett. Un estudio epidemiológico mostró que AINE y COXIB es-

tán inversamente relacionados con la aparición de adenocarcinoma del esófago.

REFERENCIAS

1. Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2004; 345: 433-42.
2. Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002; 346: 2033-8.
3. Laine L, Connors LG, Reisin A, et al. Serious lower gastrointestinal events with nonselective NSAIDs or coxib use. *Gastroenterology* 2003; 124: 288-92.
4. Cryer B. Reducing the risks of gastrointestinal bleeding with antiplatelet therapies. *N Engl J Med* 2005; 352: 287-8.
5. Tosí K, Yuan Y, Hunt RH. What is the annualized risk of gastrointestinal bleeding from aspirin use? The results of pooled RCT trials. *Gastroenterology* 2006; 130: A-463, T1051.
6. Goldstein JL, Aisenberg J, Berger M, et al. Effects of concomitant aspirin (81 mg qd) on incidence of gastric and/or duodenal ulcers in healthy subjects taking celecoxib or naproxen: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006; 130: A-81, 562.
7. Wang J, Mullins CD, Naradzay J, et al. Major GI events among elderly chronic users of COXIBs and non-selective NSAIDs, with/without aspirin. *Gastroenterology* 2006; 130: A-303, M1105.
8. Yeomans ND, Lanasa A, Labenz J, et al. Prevention of low dose aspirin-associated gastroduodenal ulcers and upper gastrointestinal symptoms in patients receiving esomeprazole 20 mg per day. *Gastroenterology* 2006; 130: A81, 561.
9. Lanasa A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al. Effects of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with NSAIDs and anti-platelet agents. *Gastroenterology* 2006; 130: A82, 563.
10. Schnitzer TJ, Burmester GR, Hawkey CJ, et al. and the TARGET Study Group. Comparison of lumiracoxib with naproxene or ibuprofen at the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET) and the reduction of the peptic ulcer complications. A controlled and double blind study. *Lancet* 2004; 364: 665-74.
11. Hawkey C, Weinstein W, Smalley W, et al. Improved gastrointestinal safety profile with lumiracoxib compared with naproxen and ibuprofen in patients at least 65 years old at increased risk of gastrointestinal events. *Gastroenterology* 2006; 130: A-82, 563.
12. Chan FKL, Ching JYL, Hung LCT, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238-44.
13. Sung JY, Lau J, Ching J, et al. Can aspirin be reintroduced with proton pump inhibitor infusion after endoscopic hemostasis? A double blinded randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2006; 130: A-44, 250.
14. Psaty BM, Furberg CD. COX-2 inhibitors lesions in drug safety. *N Engl J Med* 2005; 352: 1133-4.
15. Bresalier RS, Sandles RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092-102.
16. Solomon SD, Murray JJV, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 352: 1071-80.
17. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005; 352: 1081-91.
18. Topol EJ, Falk GW. A coxib a day won't keep the doctor away. *Lancet* 2004; 364: 639-40.
19. Abraham N, Hartman C, El-Serag H, et al. The degree of COX-2 selectivity and risk of cardio and cerebrovascular events. *Gastroenterology* 2006; 130: A-44-45, 251.
20. Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, et al. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology* 2005; 128: 1172-8.
21. Lanasa A, Ssekhar MC, Hirshowitz MI, et al. Objective evidence of aspirin use in both ulcer and nonulcer upper and lower gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 1992; 103: 862-9.
22. Wilcox CM, Alexander LN, Cotsonis GA, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with upper and lower gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 990-7.
23. Laine L, Smith R, Min K, et al. Adverse lower gastrointestinal effects of non-selective and COX-2 selective NSAIDs: a systematic review. *Gastroenterology* 2006; 130: A-303, M1106.
24. Chau I, Cunningham D. Cyclooxygenase inhibition in cancer. A blind alley or a new therapeutic reality? *N Engl J Med* 2002; 346: 1085-7.
25. Giardiello FG, Yang VW, Hyland LM, et al. Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac. *N Engl J Med* 2002; 346: 1054-9.
26. Solomon SD, McMurray JJV, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 352: 1071-80.
27. Lanasa A, Sopena F, Ortega J, et al. Effects of rofecoxib, a Cox-2 selective inhibitor, in patients with Barrett's esophagus: final results of a 6-month randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2006; 130: A182-S233.
28. Ranka S, Gee JM, Johnson IT, et al. NSAID's, COX-2 inhibitors, LES relaxing drugs and esophageal cancer: a case-control study. *Gastroenterology* 2006; 130: A182-S1232.