

Efectos gastrointestinales graves por antiinflamatorios no esteroideos. Un problema no resuelto

Federico Galván-Villegas y Ernesto Neri Navarrete

Departamento de Reumatología. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional de Occidente. Unidad Médica de Alta Especialidad. IMSS. Guadalajara. Jalisco. México.

Antes de indicar un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) se debe evaluar cada caso individual en cuanto a factores de riesgo, como edad, uso de otros agentes potencialmente agresivos al tracto gastrointestinal, tabaquismo y uso concomitante de aspirina, para seleccionar la mejor opción de tratamiento para cada paciente en particular y determinar la necesidad de terapia gastroprotectora. Dada la posibilidad de riesgo cardiovascular, de los COX-2 selectivos, también se deben analizar los factores de riesgo cardiovascular que tenga nuestro paciente antes de iniciar un medicamento de este tipo, principalmente teniendo en cuenta que el efecto protector de los COX-2 selectivos disminuye considerablemente en pacientes que reciben terapia con aspirina.

Palabras clave: Antiinflamatorios no esteroideos (AINE). COX-1. COX-2. Efectos gastrointestinales. Gastropatía.

Upper gastrointestinal events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs usage. An unsolved problem

Before nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are indicated, risk factors such as age, the use of other drugs potentially harmful to the gastrointestinal tract, smoking, and concomitant use of aspirin should be evaluated, to select the most appropriate option for each patient and determine the need for gastroprotective therapy. Because of the possibility of cardiovascular risk

posed by COX-2 selective NSAIDs, cardiovascular risk factors should also be analyzed in each patient before starting treatment of this type, mainly bearing in mind that the protective effect of COX-2 selective NSAIDs is substantially reduced in patients taking aspirin.

Key words: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). COX-1. COX-2. Gastrointestinal effects. Gastropathy.

Introducción

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), son los medicamentos más utilizados mundialmente para el alivio de dolor e inflamación asociados con artritis reumatoide (AR) y otros procesos osteomusculares. Sin embargo, este beneficio está estrechamente asociado con efectos adversos, principalmente con el riesgo de desarrollar úlcera péptica y complicaciones graves, como hemorragia y perforación¹. Hay una gran diversidad en las alteraciones gastrointestinales causadas por el uso de AINE, algunas muy inespecíficas y con grandes diferencias en las poblaciones estudiadas, diferentes medicamentos, distintas dosis y períodos también muy variables, por lo que la prevalencia reportada de efectos adversos varía en forma importante. En general, al menos del 10 al 20% de los pacientes usuarios de AINE presentan dispepsia, aunque la prevalencia puede variar entre el 5 y el 50%². Sin embargo, dichos síntomas no correlacionan con la apariencia endoscópica y la severidad del daño a la mucosa, ya que más del 40% de las personas con evidencia endoscópica de gastritis erosiva cursa asintomático y, al contrario, cerca del 50% de los pacientes con dispepsia tiene una mucosa gástrica de apariencia normal². En pacientes con AR, al menos del 5 al 15% de los pacientes tendrán que suspender el tratamiento con AINE por la dispepsia³.

De acuerdo con los datos prospectivos del sistema ARAMIS (por sus siglas en inglés del Sistema de Información Médica de Artritis, Reumatismo y Envejeci-

Correspondencia: Dr. F. Galván-Villegas.
Departamento de Reumatología.
Hospital de Especialidades.
Centro Médico Nacional de Occidente.
Unidad Médica de Alta Especialidad.
Avda. Chapalita, 1300. Colonia Chapalita Campo de Polo.
CP. 45000 Guadalajara, Jalisco. México.
Correo electrónico: fegalvi@cybercable.net.mx

Manuscrito recibido el 15-9-2005 y aceptado el 29-9-2005.

miento), 13 de cada 1.000 pacientes con AR que toman AINE por un año, tienen complicaciones gastrointestinales graves. El riesgo de pacientes con osteoartritis (OA) es menor (7,3 por 1.000 pacientes por año)⁴.

La tasa de complicaciones graves gastrointestinales que requieren hospitalización, relacionadas con el uso de AINE ha disminuido en los últimos años. Esta situación es multifactorial y se puede deber, al menos en parte, a las campañas intensivas de educación para persuadir a los médicos a usar los nuevos AINE, menos tóxicos y a utilizar analgésicos no AINE en pacientes de alto riesgo⁴. La tasa de mortalidad entre los pacientes que son hospitalizados por sangrado de tubo digestivo alto por el uso de AINE es del 5 al 10%⁵. En un análisis de los datos de ARAMIS reportados por Singh et al⁴, se muestra que la tasa de mortalidad atribuida a los efectos tóxicos gastrointestinales de los AINE es del 0,22% por año, con un riesgo relativo (RR) anual de 4,21 cuando se compara con personas no usuarias de AINE.

Aunque esa tasa de mortalidad anual es relativamente baja, hay que tener en cuenta que una gran cantidad de pacientes está expuesta a estos medicamentos por un período prolongado y, además, que en algunos países la autoprescripción es un problema de salud importante, ya que no hay un adecuado control.

Por otro lado, los costes son importantes, ya que por ejemplo en Estados Unidos se estima que los AINE se consumen regularmente por al menos 13 millones de personas que presentan alguna enfermedad reumática y basándose en estos datos y los de ARAMIS, el número de hospitalizaciones por complicaciones graves gastrointestinales se estima que sea al menos de 103.000 con un coste estimado de 15.000 a 20.000 dólares americanos por hospitalización, por lo que el coste anual directo de dichas complicaciones excede a 2 billones de dólares⁶. Además, se estima conservadoramente que entre pacientes con AR u OA en los Estados Unidos ocurren 16.500 muertes cada año relacionadas con las complicaciones de AINE, lo cual es comparable con las muertes por sida y considerablemente mayor que las producidas por mieloma múltiple, asma, cáncer cervicouterino o enfermedad de Hodgkin⁷.

Los AINE pueden clasificarse como "tradicionales", que inhiben ambas isoformas de ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), como el naproxeno, ibuprofeno y diclofenaco, entre otros, o agentes más selectivos para COX-2 como rofecoxib, celecoxib, valdecoxib y más recientemente lumiracoxib⁸. La aspirina puede tratarse aparte, pero es esencialmente un inhibidor no selectivo de COX-1 y COX-2.

Este mecanismo diferencial entre los AINE es la causa de los efectos clínicos y, sobre todo, de efectos adversos de estos medicamentos, ya que como se sabe, COX-1 modula la producción de tromboxano A₂ y prostaglandinas, que mantienen la integridad de la mucosa gástrica, regulan la función plaquetaria y el flujo sanguíneo

renal. Por otro lado, la expresión de COX-2 se incrementa por estímulos inflamatorios como citocinas y aumenta la síntesis de prostaglandinas que intervienen en el proceso inflamatorio, el dolor y la fiebre⁹.

Los AINE no selectivos y los inhibidores selectivos de COX-2, son comparables en cuanto a disminuir el dolor, aunque ahora hay un gran debate en cuanto a la tolerabilidad y seguridad¹⁰⁻¹⁴. La controversia reside en la dificultad para comparar los diferentes reportes, por las diferencias en el diseño, la población estudiada, las dosis de los medicamentos, las variables de desenlace, uso o no de aspirina como cardioprotector, duración del tratamiento, etc.

Por lo anterior, se decidió realizar una revisión no sistemática de la literatura médica tratando de contestar algunos interrogantes como: definir el riesgo de la población general de complicaciones gastrointestinales; el riesgo de gastropatía por aspirina; los riesgos asociados con los AINE, tanto los inhibidores no específicos de COX-1/COX-2, como específicos de COX-2, y revisar el tratamiento de la gastropatía.

Gastropatía en la población general no usuaria de aspirina o AINE

En diversos estudios epidemiológicos analizados en una revisión sistemática realizada por Hernández-Díaz y Rodríguez¹⁵, se ha estimado la incidencia de complicaciones gastrointestinales clínicamente relevantes entre individuos no usuarios de aspirina o AINE. En general, la tasa de incidencia de complicaciones graves fue de aproximadamente un caso por 1.000 personas por año entre los no usuarios de AINE, sin embargo dicha tasa se incrementa en forma notable con la edad hasta 3-10 por 1.000 personas/año en pacientes mayores de 80 años, y además se presenta en el doble en varones comparada con mujeres en cada grupo de edad. Esta tasa se podría modificar por el uso de AINE y aspirina que consumen las personas por autoprescripción, situación que en nuestro país es muy común, por lo que se debe tener en cuenta este posible sesgo en estos resultados. Otro factor que influye en la presencia de complicaciones gastrointestinales en la población general es el tabaquismo, que incrementa el riesgo a 2,2 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,0-2,3)¹⁶.

Riesgo de gastropatía en población usuaria de aspirina

El uso de aspirina, tanto a dosis cardioprotectoras como antiinflamatorias, condiciona riesgo de complicaciones gastrointestinales, reportada en estudios de revisión sistemática con RR de 2,2 (IC del 95%, 2,1-2,4) en estudios de cohorte y de casos y controles anidados, y de 3,1 (IC

del 95%, 2,8-3,3), con una relación dosis-respuesta, manteniendo un riesgo elevado a dosis ≤ 325 mg/día. El RR de complicaciones gastrointestinales con aspirina adicionada de antiácidos fue más alto que con aspirina normal (5,3 [IC del 95%, 3,0-9,2] frente a 2,6 [IC del 95%, 2,3-2,9]), mientras que el RR para aspirina con capa entérica no fue muy diferente comparada con la aspirina normal (RR: 2,4; IC del 95%, 1,9-2,9)¹⁷. Resultados similares se reportan en relación con el riesgo de úlcera no complicada pero sintomática en pacientes usuarios de aspirina y AINE con RR de 2,9 (IC 95%, 2,3-3,6), tanto en la presentación regular como con capa entérica, y no hubo diferencia con la dosis diaria¹⁸ (tabla 1).

En cuanto a la presencia de sangrado, varios estudios, incluyendo metaanálisis y revisiones, han evaluado el riesgo de sangrado gastrointestinal en usuarios de aspirina a dosis utilizadas para profilaxis cardiovascular. En

una revisión de 6 metaanálisis, que incluye 6.300 pacientes¹⁹, los autores encontraron un riesgo de 2,5 veces mayor para sangrado gastrointestinal de cualquier intensidad en pacientes usuarios de aspirina a dosis bajas (≤ 325 mg/día) para prevención cardiovascular secundaria, comparado con pacientes que recibieron placebo. Sin embargo, el beneficio frente al riesgo al tomar dosis bajas de aspirina fue evidente, al requerir tratar 100 pacientes para detectar un episodio gastrointestinal no fatal, mientras que el número necesario a tratar para evitar una muerte de cualquier causa fue de 67. Hay otros reportes en relación con el riesgo del uso de aspirina con algunos resultados variables con OR entre 1,59 y 3,9, que se analizan en la tabla 2²⁰⁻²².

El riesgo de hospitalización debido a sangrado de tubo digestivo alto con el uso de aspirina a dosis bajas (≤ 150 mg/día) en una cohorte de 27.000 pacientes daneses,

TABLA 1. Riesgo de úlcera péptica de acuerdo a dosis y duración del uso de aspirina, comparado con no usuarios

	Casos (n)	Controles (n)	RR ajustado ^a	IC del 95%
Uso de aspirina				
No usuarios	935	8,608	Referente	
Actual (0-30 días)	194	917	2,9	2,3,3,6
Regular	147	720	2,9	2,3,3,6
Capa entérica	47	197	2,8	1,9,4,0
Reciente (31-180 días)	26	147	2,0	1,3,3,3
Pasado (> 180 días)	42	328	1,0	0,7,1,5
Dosis de aspirina^b				
No usuarios	935	8,608	Referente	
75 mg	112	529	2,9	2,2,3,7
150 mg	44	234	2,6	1,8,3,9
300 mg	34	144	3,0	1,9,4,6
> 300 mg	4	10	3,8	1,0,14,4
Duración aspirina^b				
No usuarios	935	8,608	Referente	
1-30 días	11	56	2,4	1,2,4,8
31-180 días	37	145	3,3	2,2,5,1
181-365 días	22	123	2,8	1,7,4,7
> 365 días	124	593	2,8	2,2,3,5

IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

^aAjustado por edad, sexo, año calendario, cohorte, historia de síntomas gastrointestinales, tabaquismo y uso de esteroides, medicamentos gastroprotectores, antiinflamatorios no esteroideos diferentes a aspirina y acetaminofén.

^bAnalizados sólo entre usuarios actuales.

Modificada de García Rodríguez y Hernández-Díaz¹⁸.

Datos obtenidos de la base de datos de la práctica general, Reino Unido, 1995-1999.

TABLA 2. Riesgo de sangrado gastrointestinal en usuarios de aspirina profiláctica cardiovascular

Autor	Tipo de estudio	Número de pacientes	Dosis de aspirina	RR/OR (IC del 95%)
Derry y Loke ²⁰	Metaanálisis	66	50-1.500 mg < 163 mg/día	1,68 (1,51-1,88) 1,59 (1,40-1,81)
Stalnikowitz-Darvasi ²¹	Metaanálisis	9 ensayos clínicos	≤ 325 mg/día	1,5 (1,3-1,7)
Weil et al ²²	Casos y controles	1.121	75 mg/día 150 mg/día 300 mg/día	2,3 (1,2-4,4) 3,2 (1,7-6,5) 3,9 (2,5-6,3)

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; RR: riesgo relativo.

fue de 2,6 (IC del 95%, 2,2-2,9), sin diferencia entre la presentación normal o con capa entérica. Los varones tuvieron un riesgo mayor que las mujeres: *odds ratio* de 2,8 y 2,2, respectivamente²³.

Uso de AINE no selectivos COX-1/COX-2 y gastropatía

Hay una gran cantidad de estudios orientados a evaluar el riesgo de complicaciones gastrointestinales relacionados con el uso de AINE no selectivos COX-1/COX-2. Entre ellos hay varios metaanálisis que analizan sus hallazgos. En general, es bien sabido que pacientes jóvenes con procesos que requieren del uso de AINE no selectivos por períodos muy cortos como por dolor dental, fiebre, cefalea, dolencias osteomusculares por lesiones traumáticas, fiebre, dismenorrea, etc., no presentan complicaciones gastrointestinales como se evidencia en un metaanálisis de 46 estudios controlados, aleatorizados, doble ciego en pacientes entre los 20 y 30 años, excepto en 5 estudios de pacientes con AR, los cuales eran mayores de 60 años y que en la mayoría de los casos utilizaron naproxeno en diversas dosis. La ocurrencia global de episodios adversos gastrointestinales con una sola dosis baja fue de una OR de 0,83 y con dosis múltiples de 1,2. No se presentaron complicaciones graves como perforación o sangrado²⁴.

En adultos, y sobre todo en pacientes con procesos crónicos, la situación es muy diferente. Gabriel et al²⁵ en un metaanálisis examinaron 16 estudios (9 de casos y controles y 7 estudios de cohorte, algunos de los cuales incluían el uso de aspirina) realizados entre 1975 y 1990, y encontraron una razón de momios (OR) de 2,74 (IC del 95%, 2,54-2,97) para hospitalización, hematemesis y melena para todos los usuarios de AINE. Posteriormente, Hernández-Díaz y Rodríguez²⁶ realizaron una revisión sistemática y encontraron un RR para hospitalización o referencia a un gastroenterólogo por sangrado de tubo digestivo alto de 3,8 (IC del 95%, 3,6-4,1) después de la exposición a AINE diferentes a aspirina. Más recientemente, los mismos autores reportaron, en un estudio anidado de casos y controles, en pacientes con úlcera péptica no complicada pero sintomática, un RR de 4,0 (IC del 95%, 3,2-5,1), el cual fue menor cuando se usaron dosis medias y bajas, de 2,6 (IC del 95%, 2,0-3,5) y de 4,9 (IC del 95%, 3,8-6,5), que cuando se usaron dosis altas¹⁸.

En el estudio de metaanálisis más grande, se revisaron 16 ensayos clínicos aleatorizados, 23 de casos y controles y 9 estudios de cohorte que reportaron complicaciones relevantes gastrointestinales, principalmente perforación, úlcera y sangrado, en pacientes que recibieron AINE no selectivos COX-1/COX-2 por más de 4 días. Los resultados variaban de acuerdo con el diseño del estudio. Por ejemplo, en los ensayos clínicos controlados

el RR para sangrado fue de 5,36 (IC del 95%, 1,79-16,1) comparado con una OR de 3,0 (IC del 95%, 2,5-3,7) en los estudios de casos y controles con más de 25.000 pacientes, y un RR de 2,7 (IC del 95%, 2,1-3,5) en estudios de cohorte con más de 75.000 pacientes-año de exposición a AINE²⁷.

Laine²⁸ reporta que la tasa anual de hospitalizaciones por complicaciones gastrointestinales en 4 estudios de cohorte es de más del triple en usuarios de AINE no selectivos.

En resumen, el riesgo de complicaciones gastrointestinales graves en usuarios de AINE es aproximadamente de 2,5 a 4,5 veces más frecuente que en no usuarios²⁹.

Riesgo de gastropatía en usuarios de AINE COX-2 selectivos

Actualmente, es bien conocido que hay 2 isoformas de COX, COX-1 y COX-2, las cuales difieren de forma importante en su expresión en los tejidos y su regulación^{30,31}. La COX-1 se expresa en forma constitutiva en la mayoría de los tejidos, incluyendo estómago, duodeno, plaquetas y riñón; COX-1 juega un papel importante en la producción de prostaglandinas que regulan procesos fisiológicos importantes, tales como la citoprotección gastrointestinal (mantiene una barrera de moco y bicarbonato efectiva, el flujo sanguíneo en la submucosa, adaptación más rápida y efectiva al daño tisular inicial y más rápida recuperación del daño una vez que ha ocurrido). También está involucrada en la homeostasis vascular y el mantenimiento de una buena función renal y mantiene funciones fisiológicas en muchas otras células. Por otro lado, la COX-2 normalmente es inducible en la mayoría de los tejidos, pero puede ser inducida rápidamente en grandes cantidades por citocinas, factores de crecimiento y hormonas en presencia de inflamación y otros procesos patológicos. Las plaquetas, al parecer solamente contienen COX-1³². Lo anterior sugiere que la inhibición de COX-2 es la responsable del efecto terapéutico de los AINE y la inhibición de COX-1 la responsable de los efectos colaterales más importantes, lo que estimuló la búsqueda de medicamentos inhibidores específicos de COX-2, con el propósito de contar con medicamentos efectivos y menos tóxicos.

La mayoría de los estudios de fases IIb y III confirman la relativa seguridad de los inhibidores selectivos de COX-2. Sin embargo, en algunos estudios la diferencia en los riesgos gastrointestinales fue marginal o sin alcanzar significación estadística.

Goldstein et al³³ analizaron los resultados de 14 ensayos clínicos a corto plazo, que involucraban aproximadamente a 11.000 pacientes, y un ensayo clínico a largo plazo de 5.155 pacientes, y encontraron que la incidencia anual de complicaciones de úlcera gastrointestinal

fue del 0% para placebo, del 0,20% para celecoxib y del 1,68% para AINE no selectivos.

En un análisis de 8 ensayos clínicos controlados (patrocinados por Merck), Langman et al¹⁴ encontraron una incidencia acumulada a 12 meses de perforación, úlcera sintomática y sangrado de tubo digestivo alto en los pacientes tratados con rofecoxib, comparada con los pacientes en tratamiento con AINE no selectivos (el 1,3 frente al 1,8%, respectivamente; $p = 0,046$).

Recientemente, en un análisis de los ensayos clínicos controlados fase II/III, con seguimiento de poco más de 2 años, se demostró que el tratamiento con etoricoxib confería un RR de 0,52 (IC del 95%, 0,28-0,94) para episodios gastrointestinales graves, comparado con AINE COX-1/COX-2³⁴.

En el estudio CLASS (patrocinado por Pfizer), el cual ha sido muy controvertido debido a que solamente se han publicado los resultados a los 6 meses, aunque estuvo planeado a un año, se incluyeron 8.059 pacientes, de los cuales el 72% con OA y el resto con AR, y se comprobó el uso de celecoxib a dosis de 800 mg/día (superiores a las recomendadas) frente a diclofenaco o ibuprofeno, y evaluó la presencia de úlceras gástricas sintomáticas o sus complicaciones como perforación u obstrucción. Al 21% se le permitió tomar aspirina a dosis ≤ 325 mg/día. Se reporta una tasa global anualizada para complicaciones en pacientes que tomaron celecoxib frente a los que tomaron los AINE no selectivos del 0,76 frente al 1,45% ($p = 0,09$), y combinada con úlceras sintomáticas fue del 2,08 frente al 3,54% ($p = 0,02$), respectivamente. En los pacientes que no tomaron aspirina la tasa de incidencia anualizada de complicaciones solas o combinadas con úlceras sintomáticas para celecoxib frente a AINE fue del 0,44 frente al 1,27% ($p = 0,04$) y del 1,40 frente al 2,91% ($p = 0,02$), respectivamente, y en los que tomaron aspirina la tasa anualizada para complicaciones y combinada con úlcera sintomática para celecoxib frente a AINE fue del 2,01 frente al 2,12% ($p = 0,92$) y del 4,70 frente al 6,00% ($p = 0,49$), respectivamente, lo que muestra que las complicaciones gastrointestinales son marginalmente menores con celecoxib y que dicho efecto se pierde al ingerir aspirina a dosis bajas³⁵.

En el estudio VIGOR (patrocinado por Merck), con más de 8.000 pacientes con AR, en el cual se excluyeron pacientes que tomaban aspirina, se comparó rofecoxib a dosis de 50 mg/día frente a naproxeno 1 g/día, y reportó que los pacientes con rofecoxib tuvieron menor riesgo de úlceras complicadas y/o sintomáticas, con RR de 0,46 (IC del 95%, 0,33-0,64; $p < 0,001$), y menos episodios de complicaciones gastrointestinales de tracto superior con RR de 0,43 (IC del 95%, 0,24-0,78; $p = 0,005$)¹³.

En el estudio SUCCESS, que incluyó a más de 13.000 pacientes, con un 7% que recibía aspirina, la tasa de úlceras y complicaciones fue significativamente menor en los que recibieron celecoxib a dosis de 400 mg/día,

comparados con los que recibieron diclofenaco o naproxeno (0,32 y 1,27 por 100 pacientes/año, respectivamente; RR: 0,25; IC del 95%, 0,09-0,67; $p < 0,006$). Las hospitalizaciones fueron igualmente menos frecuentes en el grupo de celecoxib, con RR de 0,5 (IC del 95%, 0,28-0,90)³⁶.

En el estudio TARGET, Schnitzer et al³⁷ estudiaron más de 18.000 pacientes mayores de 50 años con OA, aleatorizados para recibir lumiracoxib 400 mg/día, naproxeno 1 g/día o ibuprofeno 800 mg 3 veces al día por 52 semanas, estratificados por uso de aspirina y edad, y evaluaron el tiempo para presentar el episodio (sangrado, perforación u obstrucción). En los pacientes no usuarios de aspirina, la incidencia acumulada al año de complicaciones por úlcera con AINE fue del 1,09% (IC del 95%, 0,82-1,36) (64 episodios) frente al 0,25% (IC del 95%, 0,12-0,39) con lumiracoxib (14 episodios) con RR de 0,21 (IC del 95%, 0,12-0,37). Hubo reducción en las complicaciones por úlcera en todo el grupo, pero no en los usuarios de aspirina (RR: 0,79; IC del 95%, 0,40-1,55).

El único reporte hasta el momento que compara 2 AINE COX-2 selectivos es el de Mandani et al³⁸, el cual es un estudio observacional, y que encuentra que el celecoxib tuvo un riesgo menor para hospitalización por sangrado de tubo digestivo alto, comparado con rofecoxib y con diclofenaco + misoprostol o un AINE COX-1/COX-2 solo. El RR entre los tratados con celecoxib frente a rofecoxib fue de 1,9 (IC del 95%, 1,2-2,8); 3,2 (IC del 95%, 1,6-6,5) para los tratados con diclofenaco + misoprostol, y de 4,4 (IC del 95%, 2,3-8,5) en los que recibieron solamente un AINE no selectivo. Comparado con rofecoxib los usuarios de un AINE no selectivo tuvieron un RR de 1,9 (IC 95%, 1,0-3,5).

En resumen, los estudios muestran que el riesgo de sangrado gastrointestinal relacionado con los AINE se reduce aproximadamente en un 50% con el uso de un coxib, comparado con un AINE no selectivo.

Factores de riesgo para gastropatía por antiinflamatorios COX-1/COX-2

Se han identificado factores de riesgo para el desarrollo de gastropatía, entre los cuales sobresalen: edad, sexo, historia de un episodio gastrointestinal previo, uso concomitante con esteroides y anticoagulantes, asociación con aspirina profiláctica y factores individuales como dosis, medicamento, duración de la terapia, etc.

Edad

El riesgo de sangrado gastrointestinal y muerte por el uso de AINE se incrementa con la edad, así lo muestran estudios epidemiológicos y de metaanálisis^{15,25,39}.

El estudio de metaanálisis de Gabriel et al²⁵, reportó un incremento de hasta el triple en el RR para complicaciones gastrointestinales graves entre los usuarios de AINE no selectivos mayores de 60 años. Bollini et al reportaron un RR de 3,2 (IC del 95%, 1,7-6,2) para no ancianos y de 7,1 (IC del 95%, 3,7-13,7) para ancianos usuarios de AINE. En un ensayo clínico controlado, Laine et al⁴⁰ reportaron que la incidencia anualizada de complicaciones graves de tubo digestivo alto fue por encima del 14% en pacientes mayores de 75 años que recibían un AINE no selectivo, comparado con una incidencia global del 3,2% en pacientes menores de 65 años.

Kurata y Nogawa¹⁶, en un metaanálisis de 17 estudios, encontraron un riesgo acumulado de 3,3 (IC del 95%, 3,1-3,5) en pacientes no ancianos y de 4,3 (IC del 95%, 4,0-4,6) en ancianos; al igual que Hernández-Díaz y Rodríguez²⁶, quienes encontraron que, aunque el uso de AINE estaba asociado con incremento del riesgo en todos los grupos, la edad avanzada confería sólo un leve incremento adicional en el riesgo con sobreposición en los IC con RR de 3,8 (IC del 95% 3,3-4,3) frente a 4,8 (IC del 95%, 4,0-5,7) en pacientes menores de 65 años y mayores de 84 años, respectivamente.

Historia de episodios gastrointestinales previos

La historia de episodios gastrointestinales previos de úlcera sangrante o perforación es un factor de riesgo independiente para complicaciones subsiguientes⁴¹. En su metaanálisis, Gabriel et al²⁵ encontraron que la razón de momios para el primer episodio fue de 2,39 (IC del 95%, 2,16-2,65) comparado con 4,76 (IC del 95%, 4,05-5,59) en individuos con historia de un episodio gastrointestinal previo, aunque no especificaban el tipo de episodio. En el estudio de Laine et al⁴⁰, en el brazo de AINE no selectivos se encontró una incidencia anualizada de episodios gastrointestinales clínicamente relevantes de 3,7 por 100 pacientes/año en los que no tenían historia de episodios gastrointestinales previos, comparado con el 13,5 y el 18,8% en pacientes con historia de episodios no complicados y complicados, respectivamente. También Hernández-Díaz y Rodríguez²⁶ encontraron que los pacientes con historia de úlcera con perforación o sangrado tenían un riesgo absoluto mayor de sangrado gastrointestinal durante el tratamiento con AINE, con RR de 15,4 (IC del 95%, 12,6-18,9), comparado con los que no tenían historia de úlcera.

Sexo

Los datos hasta el momento no son concluyentes, ya que el riesgo de sangrado gastrointestinal en individuos de la población general no usuarios de AINE parece ser

mayor en varones, con RR de 2,1 (IC del 95%, 1,9-2,3) comparados con las mujeres^{15,26}. Sin embargo, en individuos que reciben AINE la incidencia es igual entre sexos o ligeramente mayor en mujeres comparadas con varones, con RR de 5,1 (IC del 95%; 4,6-5,7) frente a 3,5 (IC del 95%, 3,1-4,0)²⁶.

Uso concomitante con aspirina

Los estudios publicados al respecto sugieren que el riesgo de gastropatía por aspirina es aditivo en los que reciben tratamiento con AINE de forma concomitante, ya que como se comenta en párrafos previos, el uso de aspirina confiere riesgo para sangrado de tubo digestivo. Weil et al²², analizaron el uso de aspirina a dosis bajas ≤ 300 mg de forma simultánea con AINE COX-1/COX-2 y encontraron una OR de 7,7 para hospitalización por sangrado gastrointestinal (IC del 95%, 3,6-16,4), comparado con OR de 3,3 en los que recibieron aspirina sola (IC del 95%, 2,5-4,4) y de 4,9 en los que recibieron AINE solamente (IC del 95%, 3,9-6,1). En una encuesta telefónica de cerca de 1.000 pacientes con dosis bajas de aspirina de 200 mg/día, se mostró que el uso concomitante de AINE con aspirina estuvo asociado a sangrado de tubo digestivo alto, con OR de 5,8 (IC del 95%, 1,8-19,2), comparado con un OR de 3,3 (IC del 95%, 1,0-10,6) en usuarios de aspirina sola⁴².

En el estudio danés de Sorensen et al²³, se reporta una tasa estandarizada de sangrado gastrointestinal de 5,6 (IC del 95%, 4,4-7,0) en pacientes que recibieron AINE y menos de 150 mg/día de aspirina, mientras que en los que solamente tomaban aspirina la tasa estandarizada fue de 2,6 (IC del 95%, 2,2-2,9) y en el estudio CLASS³⁵, el uso concurrente de aspirina incrementó el riesgo de úlceras complicadas y úlceras sintomáticas en el grupo de AINE no selectivo o celecoxib, comparado con los que no tomaron aspirina, y aún fue mayor el riesgo en los pacientes asignados al grupo de AINE no selectivo y que además recibieron aspirina comparado con los que no la recibieron, en casi 3 veces.

Uso concomitante con esteroides

No está bien establecido si el uso de esteroides solos confiere riesgo para desarrollar úlceras o complicaciones de úlcera^{39,40,43}. El estudio de Gabriel et al²⁵, sugiere que los pacientes que reciben AINE combinados con esteroides tienen el doble de riesgo. En un estudio de casos y controles anidado en Reino Unido de 2.105 y 11.500 controles, se encontró que el uso concomitante de esteroides y AINE produce un RR de sangrado gastrointestinal de 8,5 (IC del 95%, 3,9-13,9) comparado con un RR de 3,6 (IC del 95%, 2,9-4,3) en los que recibieron

TABLA 3. Riesgo relativo (RR) e intervalo de confianza (IC) de complicaciones gastrointestinales asociadas con el uso combinado de medicamentos antiinflamatorios

Medicamentos antiinflamatorios	Casos (n)	Controles (n)	RR ^a	IC del 95%
Ninguno ^b	852	6.768	Referencia	
Esteroides solos	41	132	2,1	1,4-3,0
Aspirina sola	177	609	2,4	1,9-2,9
AINE no aspirina	193	489	3,6	2,9-4,3
Acetaminofén (< 2 g)	96	565	1,1	0,9-1,4
Acetaminofén (≤ 2 g)	52	124	2,4	1,7-3,5
Esteroides y aspirina	6	17	3,1	1,2-8,1
Esteroides y AINE no aspirina	14	13	8,5	3,9-18,9
Esteroides y acetaminofén (< 2 g)	5	31	1,1	0,4-2,9
Esteroides y acetaminofén (≥ 2 g)	4	5	4,8	1,1-20,9
Aspirina y AINE no aspirina	40	50	8,2	5,3-12,8
Aspirina y acetaminofén (< 2 g)	16	94	1,3	0,7-2,3
Aspirina y acetaminofén (≥ 2 g)	14	32	3,3	1,7-6,5
AINE no aspirina y acetaminofén (< 2 g)	61	134	4,1	3,0-5,7
AINE no aspirina y acetaminofén (≥ 2 g)	80	41	16,6	11-24,9
3 o 4 AINE ^c	27	13	18,0	9,0-36,1

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

^aAjustado por edad, sexo, año calendario, historia de úlcera, tabaquismo y medicamentos concomitantes. Este análisis incluye sólo usuarios actuales frente a no usuarios (no lo usaron en los pasados 180 días).

^bPacientes no expuestos a ningún medicamento (esteroides, aspirina, AINE no aspirina y acetaminofén).

^cAcetaminofén a dosis < 2 g no incluido en esta categoría.

Modificada de García Rodríguez y Hernández-Díaz⁴³.

Datos obtenidos de la base de datos de la práctica general del Reino Unido de 1993-1998.

sólo el AINE⁴². También se incrementa el riesgo al combinar esteroides con paracetamol de un modo dependiente de la dosis (tabla 3).

Anticoagulantes

Al menos hay 2 estudios que encontraron que el riesgo de hospitalización por sangrado gastrointestinal es casi 3 veces más alto entre usuarios de AINE y que reciben terapia anticoagulante comparado con los que no la reciben, con una OR de 12,7 (IC del 95%, 6,3-25,7) y de 4,0 (IC del 95%, 3,4-4,8), respectivamente⁴⁴, y una OR de 11,5 (IC del 95%, 4,9-22,6)

comparado con 3,6 (IC del 95%, 3,3-4,0), respectivamente⁴⁵.

Otros factores de riesgo y factores de riesgo múltiples

Ya se ha mencionado que el riesgo de sangrado gastrointestinal se incrementa con la dosis de los AINE^{26,40} y también puede variar en cuanto al AINE utilizado. El más elevado ha sido para piroxicam, para ibuprofeno el RR fue de 1,9 (IC del 95%, 1,6-2,2) comparado con 3,3 para diclofenaco (IC del 95%, 2,8-3,9) y de 4,0 para naproxeno (IC del 95%, 3,5-4,6). También parece ser mayor el riesgo de sangrado gastrointestinal en los nuevos usuarios y en los que reciben tratamiento prolongado^{25,40}. Hernández-Díaz y Rodríguez²⁶, en un estudio de metaanálisis de 6 estudios, encontraron un RR para sangrado gastrointestinal de 5,7 durante el primer mes de tratamiento (IC del 95%, 4,9-6,6) comparado con 3,7 (IC del 95%, 3,2-4,2) durante los primeros 3 meses de tratamiento, que se incrementó nuevamente en los que lo recibieron por 6 meses a 5,1 (IC del 95%, 3,9-6,5).

La combinación de varios factores de riesgo incrementa la posibilidad de complicaciones gastrointestinales como edad, uso concomitante de esteroides y aspirina en un individuo con antecedente de cuadros gastrointestinales previos.

Factores de riesgo para episodios gastrointestinales en pacientes que reciben AINE inhibidores selectivos de COX-2

La información con que se cuenta, sugiere que el uso concurrente de aspirina reduce la seguridad gastrointestinal de los inhibidores selectivos de COX-2. En el estudio CLASS no se analizó adecuadamente el factor de confusión del uso de aspirina y el análisis *post-hoc* muestra resultados controvertidos^{35,46,47}. La tasa anualizada de úlceras complicadas y sintomáticas fue más elevada en los pacientes del grupo de celecoxib y que eran usuarios de aspirina, comparable a los que recibieron un AINE tradicional no selectivo. Además, la reducción en la incidencia de úlceras clínicas, perforación, sangrado y obstrucción en dicho estudio fue menor en los que tomaron celecoxib y aspirina, comparados con los que no tomaron aspirina (el 19 frente al 50% de reducción; $p = 0,44$). Utilizando como variable de desenlace los hallazgos endoscópicos, Deeks et al¹² analizaron 4 estudios y encontraron que el beneficio del uso de celecoxib, valorado por la presencia de úlceras detectadas por endoscopia, fue menor en los que además tomaban aspirina, comparados con los que no la tomaban (el 51 frente al 73%, respectivamente).

En un análisis de estudios endoscópicos realizado por Goldstein⁴⁸, se encontró que al adicionar aspirina a dosis ≤ 325 mg/día a grupos de pacientes que tomaban monoterapia, ya sea con un COX-1/COX-2 o un COX-2 selectivo (celecoxib), la OR para úlcera gastroduodenal fue de 1,1 para los que recibieron el AINE no selectivo (IC del 95%, 0,69-1,84) y de 2,2 (IC del 95%, 1,04-4,23) para los que recibieron el coxib.

Estos hallazgos sugieren que, aunque el riesgo de daño gastrointestinal puede ser menor con uso de AINE COX-2 selectivos, el uso concomitante de aspirina reduce este beneficio, incluso puede anularlo. Estos mismos resultados se han presentado con otros inhibidores selectivos COX-2, como valdecoxib²⁹.

En un análisis de coste-utilidad, se intentó determinar si el grado de reducción en las complicaciones gastrointestinales por los coxibs compensa el incremento en el coste comparado con AINE no selectivos. Se realizó una revisión sistemática de estudios que incluyeron pacientes con OA o AR que no tomaran aspirina y que requerían de la ingesta a largo plazo de AINE; la variable de desenlace fue el incremento en el coste por QALY (*quality-adjusted life-year*) ganada. Al utilizar un coxib en lugar de un AINE no selectivo, el incremento en el coste fue de 275.809 dólares por año para ganar un QALY adicional. El incremento en el coste por QALY ganado disminuyó a 55.803 dólares cuando el análisis se limitó al subgrupo de pacientes con historia de úlcera sangrante. Por lo que puede considerarse que los coxibs pueden proveer un aceptable incremento en el coste del tratamiento en el grupo de pacientes de alto riesgo con antecedente de sangrado⁴⁹.

Otros factores de riesgo para gastropatía, también son aplicables a los inhibidores específicos COX-2 como son edad, antecedente de episodio gastrointestinal previo, como lo evidencia Hawkey⁴⁷ en su análisis de 4 ensayos clínicos a 12 semanas con rofecoxib a dosis de 25 a 50 mg, en el cual se incrementa el riesgo de presentar úlceras detectadas por endoscopia en 4-5 veces en pacientes con historia de enfermedad gastrointestinal proximal o úlceras detectadas en la visita basal. No hay estudios con el uso concomitante de inhibidores COX-2 selectivos y anticoagulantes.

Actualmente, está en desarrollo otro tipo de medicamentos inhibidores tanto de COX como de lipooxigenasa 5 (5-LOX) como el licofelone, inhibidor competitivo dual de 5-LOX y COX-1 y COX-2, que produce disminución de leucotrienos y prostaglandinas, y que tiene un perfil de seguridad gastrointestinal similar a celecoxib y tan efectivo como el naproxeno; los datos preliminares muestran que la coadministración con aspirina no conlleva un incremento en la toxicidad gastrointestinal. Sin embargo, estos datos se deberán corroborar con mayor evidencia clínica⁵⁰.

Uso de agentes gastroprotectores en pacientes que reciben AINE no selectivos o inhibidores selectivos de COX-2

Se analiza la evidencia en cuanto a la efectividad de misoprostol y los inhibidores de la bomba de protones en el tratamiento de las complicaciones gastrointestinales de los AINE.

Misoprostol

En 1995, en el estudio MUCOSA, se mostró que el uso de misoprostol en forma profiláctica a dosis de 800 μ g/día redujo significativamente el RR de úlceras clínicas en pacientes que recibieron por 3-24 meses tratamiento con AINE (RR: 0,5; IC del 95%, 0,29-0,88)⁵¹. Estos resultados se confirmaron en un metaanálisis de 35 estudios evaluados para determinar el efecto a corto y largo plazo, así como con variaciones en la dosis para prevenir el daño gastrointestinal de tracto superior⁵². La reducción en la incidencia de úlcera gastroduodenal comparada con placebo después de 1 a 1,5 meses de tratamiento con misoprostol fue significativa, con RR de 0,17 (IC del 95%, 0,09-0,31) para úlcera gástrica y de 0,28 (IC del 95%, 0,14-0,56) para úlcera duodenal. Resultados similares se reportan con seguimiento a 3 meses y con una relación dosis-respuesta, y los mejores resultados se obtienen con dosis de 800 μ g/día. Sin embargo, el misoprostol está asociado a una tasa de efectos adversos que limita su uso⁵³. Los efectos indeseables más frecuentes incluyen diarrea (22%), dolor abdominal (6%) y náusea (4%).

Inhibidores de la bomba de protones

En el mismo metaanálisis, de Rostom et al⁵² también evaluaron el efecto gastroprotector de los inhibidores de la bomba de protones en pacientes que reciben tratamiento con AINE. Omeprazol significativamente redujo el riesgo de úlcera gástrica y duodenal comparado con placebo y con ranitidina, con RR de 0,37 (IC del 95%, 0,27-0,51) y de 0,19 (IC del 95%, 0,09-0,40), respectivamente.

Los ensayos clínicos controlados con placebo muestran resultados similares. El estudio de Hawkey et al⁵⁴, que analizó 725 pacientes con AR u OA que hubieran estado tomando AINE por al menos 6 meses, reportó que el 32% de los pacientes que recibieron placebo desarrolló úlcera gástrica en contraste con solamente el 13% de los que recibieron omeprazol, mientras que la úlcera duodenal se presentó en el 12% del grupo placebo y en el 3% del grupo de omeprazol. Comparado con placebo, el RR para úlcera gástrica o duodenal de 20 mg/día de omeprazol fue de 0,29 (IC del 95%, 0,18-0,48) y de

1,8 (IC del 95%, 0,08-0,42). Resultados similares reportaron Cullen et al⁵⁵, después de 6 meses de tratamiento, el 3,6% de los tratados con 20 mg de omeprazol + AINE desarrollaron úlcera gástrica, con RR de 0,35 (IC del 95%, 0,11-1,13), comparado con el 10,6% de los tratados con placebo + AINE. Ningún paciente con omeprazol desarrolló úlcera duodenal, comparado con el 7,1% del grupo placebo. Con resultados similares, Ekstrom et al⁵⁶ encontraron una menor frecuencia de úlcera péptica en los pacientes que tomaron 20 mg de omeprazol por 3 meses, del 4,7%, comparada con el 16,7% en los tratados con placebo, y con RR de 0,37 (IC del 95%, 0,09-1,54) para úlcera gástrica y de 0,28 (IC del 95%, 0,08-0,93) para úlcera duodenal.

El uso de inhibidores de la bomba de protones ha mostrado, incluso en pacientes que en la evaluación basal ya tenían úlcera o erosiones documentadas, como lo demuestran Yeomans et al⁵⁷, que cicatriza las lesiones y previene la recurrencia mucho mejor que los antagonistas de receptores H₂; después de 6 meses de tratamiento, el 72% de los tratados con 20 o 40 mg de omeprazol al día estaban en remisión, comparado con el 59% en los que tomaron 150 mg 2 veces al día de ranitidina. El RR para úlcera gástrica y duodenal con omeprazol fue de 0,32 (IC del 95%, 0,17-0,52) y con ranitidina de 0,11 (IC del 95%, 0,01-0,89). No hubo diferencia entre las 2 dosis de omeprazol.

Lai et al⁵⁸ trataron pacientes con historia de complicaciones por úlcera relacionada al uso de aspirina a dosis bajas de 100 mg/día y que además tenían infección por *Helicobacter pylori*, y a los cuales les administraron tratamiento con 30 mg al día de lansoprazol y se les dio tratamiento de erradicación para *H. pylori*, con seguimiento promedio de un año. Un menor número de pacientes presentó recurrencia de las complicaciones de la úlcera comparado con los que recibieron placebo (el 1,6 frente al 14,8%, respectivamente).

En otro estudio, no patrocinado por la industria farmacéutica, se evaluó la utilidad de celecoxib comparado con diclofenaco + omeprazol para reducir el riesgo de recurrencia de úlcera sangrante en pacientes en riesgo por requerir un AINE, y que fueran negativos para infección por *H. pylori*. No hubo diferencia entre los 2 grupos. La probabilidad de recurrencia del sangrado a los 6 meses de seguimiento fue del 4,9% (IC del 95%, 3,1-6,7) para pacientes que recibieron celecoxib solo y del 6,4% (IC del 95%, 4,3-8,4) para los pacientes que recibieron diclofenaco + omeprazol⁵⁹.

Misoprostol frente a inhibidores de la bomba de protones en el tratamiento de gastropatía por AINE

En el estudio de Graham et al⁵³, se comparan las tasas de remisión en 537 pacientes usuarios de AINE y con

diagnóstico endoscópico de úlcera y que recibieron de forma aleatorizada misoprostol (200 µg 4 veces al día), lansoprazol 15 o 30 mg/día o placebo. Después de 12 semanas de seguimiento, el 93% (IC del 95%, 87,2-97,9) de los tratados con misoprostol estaba libre de úlcera gástrica, comparado con el 82% (IC del 95%, 75,0-89,6) y el 80% (IC del 95%, 72,5-87,3) de los tratados con 30 y 15 mg de lansoprazol, y solamente un 51% (IC del 95%, 41,1-61,3) de los tratados con placebo. Los pacientes que recibieron tanto misoprostol como lansoprazol permanecieron más tiempo libres de úlcera comparados con los que recibieron placebo, y los pacientes que recibieron misoprostol permanecieron libres de úlcera gástrica por más tiempo comparados con los que recibieron las 2 dosis de lansoprazol ($p = 0,01$ y $0,04$, respectivamente). Sin embargo, los pacientes con lansoprazol tuvieron mejor tolerancia, ya que una gran proporción de pacientes con misoprostol presentó diarrea y otros episodios adversos relacionados con éste.

Hawkey et al⁵⁴ comparan dosis < 200 µg de misoprostol 2 veces al día con omeprazol, con un porcentaje mayor de remisión en los que recibieron el omeprazol, el 61 frente al 48%. Situación similar reportan Rostom et al⁵², que demuestran la superioridad de los inhibidores de la bomba de protones sobre el misoprostol a dosis de 400-800 µg en la prevención de úlcera duodenal pero no en úlcera gástrica, con RR de 0,29 (IC del 95%, 0,15-0,56) para úlcera duodenal y de 1,25 (IC del 95%, 0,75-1,92) para úlcera gástrica.

No se encuentran ensayos clínicos que evalúen la eficacia de los inhibidores de la bomba de protones o misoprostol en pacientes usuarios de un inhibidor selectivo de COX-2, lo que incrementaría en forma importante el coste del tratamiento, por lo que se sugiere que los usuarios de estos medicamentos sin factores de riesgo no requieren en forma rutinaria del uso de terapia gastroprotectora⁶⁰.

No se ha investigado la utilidad de terapia gastroprotectora en pacientes usuarios de AINE, tanto selectivos como no selectivos de COX-2, y que además reciben aspirina, pero por la evidencia ya comentada de que el uso de aspirina con cualquiera de los AINE incrementa el riesgo de sangrado, está justificado agregar terapia gastroprotectora ya sea con antagonistas H₂, misoprostol o inhibidores de la bomba de protones, dependiendo del grado de riesgo gastrointestinal bajo, medio o alto⁶¹.

Conclusiones

La bibliografía confirma que algunos factores de riesgo son determinantes con la posibilidad de sangrado gastrointestinal en usuarios de AINE, como son: edad avanzada (mayor de 65 años), historia de episodio gastrointestinal previo (complicado o no complicado) y en

pacientes que reciben terapia concomitante con esteroides y anticoagulantes. Los datos no apoyan del todo la diferencia de sexo como factor de riesgo. Los inhibidores COX-2 selectivos reducen el riesgo de episodios gastrointestinales comparados con pacientes similares que toman AINE no selectivos, pero no eliminan el riesgo en pacientes de edad avanzada y con historia de episodios previos. El uso concomitante con aspirina reduce o elimina el efecto protector de los agentes COX-2 selectivos. El coste del tratamiento con inhibidores COX-2 selectivos se incrementa de forma considerable. Los agentes gastroprotectores, como misoprostol e inhibidores de la bomba de protones, reducen significativamente el riesgo de daño gastrointestinal por AINE. Los inhibidores de la bomba fueron superiores a misoprostol en la prevención de úlcera duodenal, mientras que el misoprostol fue superior para prevenir úlcera gástrica, sin embargo es menos tolerado.

Antes de indicar un AINE, se debe evaluar cada caso individual en cuanto a factores de riesgo como edad, uso de otros agentes potencialmente agresivos al tracto gastrointestinal, tabaquismo y uso concomitante de aspirina, para seleccionar la mejor opción de tratamiento para cada paciente en particular y determinar la necesidad de terapia gastroprotectora, y dada la posibilidad de riesgo cardiovascular de los COX-2 selectivos, también se deben analizar los factores de riesgo cardiovascular que tenga nuestro paciente antes de iniciar un medicamento de este tipo, principalmente teniendo en cuenta que el efecto protector de los COX-2 selectivos disminuye considerablemente en pacientes que reciben terapia con aspirina.

Bibliografía

- Griffin MR. Epidemiology of nonsteroidal-antiinflammatory drug-associated gastrointestinal injury. *Am J Med.* 1998;104 Suppl 3A:23-9S.
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Medical progress: gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1999;340:1888-99.
- Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum HT, Fries JF. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *Arch Intern Med.* 1996;156:1530-6.
- Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID-induced GI complications of peptic ulceration. *Gut.* 1999;26 Suppl:18-24.
- Armstrong CP, Blower AL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut.* 1987;28:527-32.
- Singh G, Ramey DR, Ferry R, Khraishi M, Triadafilopoulos G. NSAID-related effects on the GI tract: an ever widening spectrum [abstract]. *Arthritis Rheum.* 1997;40 Suppl:S93.
- Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med.* 1998;105:31-8S.
- Ruffalo RL, Jackson RL, Ofman JJ. The impact of NSAID selection on gastrointestinal injury and risk for cardiovascular events: identifying and treating patients at risk. *Pharm Ther J.* 2002;27:570-6.
- Crofford LJ. COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions. *J Rheumatol.* 1997;24 Suppl 49:15-9.
- 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 aspirin or ibuprofen. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:761-7.
- Scheinman JM. Outcomes studies of the gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cleve Clin J Med.* 2002;69 Suppl 1:S140-6.
- Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ.* 2002;325:619.
- 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.
- Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, Harper SE, Zhao PL, Quan H, et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA.* 1999;282: 1929-33.
- Hernández-Díaz S, Rodríguez LA. Incidence of serious upper gastrointestinal bleeding/perforation in the general population: review of epidemiologic studies. *J Clin Epidemiol.* 2002;55:157-63.
- Kurata JH, Nogawa AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori* and smoking. *J Clin Gastroenterol.* 1997;24:2-17.
- García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S, De Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52:563-71.
- García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Risk of uncomplicated peptic ulcer among users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Epidemiol.* 2004;159:23-31.
- Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Arch Intern Med.* 2002;162:2197-202.
- Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal hemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ.* 2000;321:1183-7.
- Stalnikowitz-Darvasi R. Gastrointestinal bleeding during low-dose aspirin administration for prevention of arterial occlusive events. A critical analysis. *J Clin Gastroenterol.* 1995;21:13-6.
- Weil J, Colin-Jones D, Langman M, Lawson D, Logan R, Murphy M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ.* 1995;310: 827-30.
- Sorensen HT, Mellekjaer L, Blot WJ, Nielsen GL, Steffensen FH, McLaughlin JK, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:2218-24.
- Bansal V, Dex T, Proskin H, Garreffa S. A look at the safety profile of over-the-counter naproxen sodium: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol.* 2001;41: 127-38.
- Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med.* 1991;115:787-96.
- Hernández-Díaz S, Rodríguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med.* 2000;160:2093-9.
- Ofman JJ, MacLean CH, Straus WL, Morton SC, Berger ML, Roth EA, et al. A metaanalysis of severe upper gastrointestinal complications of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol.* 2002;29:804-12.
- Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high risk patients. *Gastroenterology.* 2001;120:594-606.
- Dubois RW, Melmed GY, Henning JM, Bernal M. Risk of upper gastrointestinal injury and events in patients treated with cyclooxygenase (COX-1/COX-2) nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs, COX-2) selective NSAIDs and gastroprotective cotherapy, an appraisal of the literature. *J Clin Rheumatol.* 2004;10:178-89.
- Kujubu DA, Fletcher BS, Varnum BC, Lim RW, Herschman HR. TIS 10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes novel prostaglandin synthase/cyclo-oxygenase homologue. *J Biol Chem.* 1991;266:12866-72.
- DeWitt DL, Meade EA, Smith WL. Prostaglandin H synthase isoenzyme activity: the potential for safer non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 1993;95:40-4S.
- Russell RI. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal damage-problems and solutions. *Postgrad Med J.* 2001;77:82-8.
- Goldstein JL, Silverstein FE, Agrawal NM, Hubbard RC, Kaiser J, Maurath CJ, et al. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib a novel COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1681-90.
- Harper S, Lee M, Cartis S. A lower incidence of upper-GI perforations, ulcers and bleeds (PUBs) in patients treated with etoricoxib vs. nonselective cyclooxygenase inhibitors. *Arthritis Rheum.* 2001;Suppl 44:S318.
- 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 trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA.* 2000;284:1247-55.

36. 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]. Prague, Czech Republic: European League Against Rheumatism; 2001.
37. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehrsam E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomized controlled trial. *Lancet*. 2004;364:665-74.
38. Mandani M, Rochon PA, Juurlink DN, Kopp A, Anderson GM, Naglie G, et al. Observational study of upper gastrointestinal hemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*. 2002;325:624.
39. Winblat ME. Nonsteroidal anti-inflammatory drug toxicity: increased risk in the elderly. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1991;91:9-17.
40. 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.
41. García Rodríguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*. 1994;343:769-72.
42. Serrano P, Lana A, Arroyo MT, Ferreira IJ. Risk stratification of upper gastrointestinal bleeding in cardiovascular patients on low-dose aspirin. A cohort study [abstract]. *Gastroenterology*. 2002;118:A862.
43. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res*. 2001;3:98-101.
44. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med*. 1993;153:1665-70.
45. Mellemejkjaer L, Blot WJ, Sorensen HT, Thomassen L, McLaughlin JK, Nielsen GL, et al. Upper gastrointestinal bleeding among users of NSAIDs: a population-based cohort study in Denmark. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;53:173-81.
46. Laine L. Gastrointestinal safety of coxibs and outcomes studies what's the verdict? *J Pain Symptom Manage*. 2002;23:S5-10.
47. Hawkey CJ. Gastrointestinal safety of COX-2 specific inhibition. *Gastroenterol Clin North Am*. 2001;30:921-36.
48. Goldstein JL. Influence of HP infection and/or low dose aspirin on gastroduodenal ulceration in patients treated with placebo, celecoxib or NSAIDs [abstract]. *Gastroenterology*. 2001;DDW Abstract.
49. Spiegel BM, Targownik L, Dubai GS, Graineck IM. The cost-effectiveness of cyclooxygenase-2 selective inhibitors in the management of chronic arthritis. *Ann Intern Med*. 2003;138:795-806.
50. Álvaro-Gracia JM. Licofelone-clinical update on a novel LOX-COX inhibitor for the treatment of osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43 Suppl 1:i21-5.
51. 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. *Ann Intern Med*. 1995;123:241-9.
52. Rostom A, Wells G, Tugwell P, Welch V, Dube C, McGowan J. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;CD002296.
53. 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.
54. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazol versus Misoprostol for NSAID-Induce Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med*. 1998;338:727-34.
55. Cullen D, Bardhan KD, Eisner M, Kogut DG, Peacock RA, Thomson JM, et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for nonsteroidal anti-inflammatory drug users. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12:135-40.
56. 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-sterol anti-inflammatory drug therapy. A Nordic multicentre study. *Sand J Gastroenterol*. 1996;31:753-8.
57. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, Racz I, Howard JM, van Rensburg CJ, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (AS-TRONAUT) Study Group. *N Engl J Med*. 1998;338:719-26.
58. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, 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.
59. 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.
60. Simon LS, Smolen JS, Abramson SB, Appel G, Bombardier C, Brater DC, et al. Controversies in COX-2 selective inhibition. *J Rheumatol*. 2002;29:1501-10.
61. Fendrick AM, Garabedian-Ruffalo SM. A clinician's guide to the selection of NSAID therapy. *Pharmacol Ther*. 2002;27:579-82.