

# Los AINEs COX-2 y el misoprostol son las mejores estrategias gastroprotectoras en tratamientos prolongados con AINEs

## Objetivo

Valorar la efectividad de 5 estrategias gastroprotectoras para consumidores de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): 1) Antagonistas de los receptores H2 + AINE no selectivo; 2) Inhibidor de la bomba de protones (IBP) + AINE no selectivo; 3) Misoprostol + AINE no selectivo; 4) AINE COX-2 selectivo (Ej: meloxicam, etodolac) y 5) AINE COX-2 específico (Ej: celecoxib, rofecoxib).

## Fuentes de Datos

Biblioteca Cochrane; MEDLINE, EMBASE, Sistema para Información de Literatura Gris en Europa (SIGLE) hasta el 2002. Se examinaron las referencias y se incluyeron las revisiones sistemáticas identificadas, y se intentó contactar autores.

## Selección de estudios

Dos evaluadores independientes hicieron la selección de ensayos. Los resultados primarios fueron complicaciones gastrointestinales (GI) serias (incluyendo erosiones hemorrágicas, sangrado gastrointestinal alto recurrente, perforación, obstrucción pilórica, melena, y muerte por alguna de estas causas); úlceras sintomáticas; enfermedad cardiovascular (CV) o renal importante; calidad de vida relacionada con la salud; y mortalidad.

## Extracción de datos

La evaluación de los estudios consideró: enmascaramiento de la asignación\*, procedimientos de aleatorización, similitud de grupos al inicio, ceguera, y pérdidas en el seguimiento.

## Resultados principales

De los 112 ensayos aleatorizados incluidos con 74.666 participantes se reportaron 138 muertes y 248 eventos GI serios. Como se observa en la tabla, el misoprostol y probablemente los AINEs COX-2 específicos reducen significativamente el riesgo de complicaciones GI serias. El misoprostol, ambos tipos de AINEs COX-2 y

probablemente IBP reducen significativamente el riesgo de úlceras sintomáticas. No se encontró evidencia de efectividad de los antagonistas de receptores H2 para los resultados primarios (pocos eventos reportados), y tampoco diferencias entre las estrategias en los otros resultados evaluados. Se observó que el misoprostol aumenta los abandonos por efectos GI (RR 1,36; IC95% 1,3 a 1,5). No se encontró sesgo de publicación\*.

**Tabla. Resultados primarios para las cinco estrategias del gastroprotectoras.**

Resultados primarios	Antagonistas H2 vs placebo (n=2621)	IBP vs placebo (n=1358)	Misoprostol vs placebo (n=16945)	COX-2	COX-2
				selectivos vs no-selectivos (n=28178)	específicos vs no-selectivos (n=25504)
Riesgo Relativo (IC95%)					
Complicaciones GI serias	0,33 (0,0-8,1)	0,46 (0,1- 2,9)	0,57 (0,4-0,9) <sup>a</sup>	0,61 (0,3-1,1)	0,55-(0,4-0,8) <sup>†</sup>
Úlceras sintomáticas	1,46 (0,1-35,5)	0,09 (0,0-0,5) <sup>†</sup>	0,36 (0,2-0,7) <sup>a</sup>	0,41 (0,3-0,7) <sup>a</sup>	0,49-(0,4-0,6) <sup>a</sup>
Eventos CV o renales serios	0,53 (0,1-3,5)	0,78 (0,1-6,3)	1,78 (0,3-12,1)	0,95 (0,6-1,7)	1,19-(0,8-1,8)
Mortalidad	3,00 (0,1-68,3)	0,17 (0,0-4,1)	0,89 (0,5-1,7)	0,68 (0,3-1,6)	1,02-(0,6-1,9)

& Significativa gastroprotección (p<0,05) mantenida en el análisis de sensibilidad y sin heterogeneidad.\*

# Significativa gastroprotección (p<0,05) pero no mantenida en el análisis de sensibilidad o con significativa heterogeneidad (p<0,1)

## Conclusiones

El Misoprostol y probablemente los AINEs COX-2 específicos reducen el riesgo de complicaciones gastrointestinales serias. El misoprostol, ambos tipos de AINEs COX-2 y probablemente IBP reducen el riesgo de úlceras sintomáticas pero la calidad general de los datos es pobre. El misoprostol tiene mayores abandonos por efectos GI. Los datos sobre antagonistas H2 e IBP son insuficientes.

Fuente de financiamiento: National Health Service, Reino Unido.

## Comentario

Son conocidos los efectos colaterales GI de los AINEs, desde dispepsias moderadas a muerte por hemorragias digestivas o perforación. Los agentes gastroprotectores son usualmente prescritos en forma concomitante para prevenirlos. Se compararon la efectividad de éstos vs. placebo y de COX-2 vs. AINEs no selectivos a través de una revisión sistemática metodológicamente rigurosa, que podría ser más definitiva si los eventos importantes se registraran sin excepción en los ensayos. El misoprostol y los COX-2 surgen como de utilidad en la reducción de riesgo GI. Se recuerda la clasificación de los AINEs, en convencionales (inhiben la COX-1) selectivos (inhiben la COX-2 pero a mayores dosis también la COX-1), y específicos (inhiben la COX-2). Lamentablemente, los específicos demostraron tener un efecto de clase en el aumento de eventos cardiovasculares<sup>1-5</sup> y muchos se retiraron del mercado en varios países.

A propósito de datos surgidos del estudio, es importante señalar la dificultad de recabar algunos datos en los trabajos financiados por la industria farmacéutica debido al reporte selectivo, y la necesidad de la puesta en práctica de legislación que obligue a la industria a hacer públicos todos los datos surgidos de ensayos por ella financiados.

## Conclusiones del comentador

El trabajo invita a considerar las potenciales ventajas de los COX-2 selectivos, de menor uso pero sin el comprobado riesgo cardiovascular de los específicos; al igual que el misoprostol. De todos modos, un gran ensayo clínico, bien diseñado e independiente debería finalmente definir la mejor estrategia gastroprotectora.

\* ver glosario

**Dr. Ricardo Sarandía** [ Médico Becario. Unidad de Medicina Familiar y Preventiva.Hospital Italiano de Buenos Aires. ]

**Dr. Agustín Ciapponi** [ Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires. ]

Sarandía R, Ciapponi A. Los AINEs COX-2 y el misoprostol son las mejores estrategias gastroprotectoras en tratamientos prolongados con AINEs. Evid actual pract ambul 2005;8:70. Lee Hooper, Tamara J Brown, Rachel Elliott et al. **The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review.** BMJ 2004;329:948. PMID: 15475342

## Referencias

1. Furberg CD, Psaty BM, FitzGerald GA. Parecoxib, valdecoxib, and cardiovascular risk. *Circulation.* 2005;111(3):249.
2. Topol EJ, Falk GW. A coxib a day won't keep the doctor away. *Lancet.* 2004;364(9435):639-40.
3. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet.* 2004;364(9450):2021-9.
4. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, et al. Cardiovascular Risk Associated with Celecoxib in a Clinical Trial for Colorectal Adenoma Prevention. *N Engl J Med.* 2005 Feb 15 [http://click.nejm.org/ct/click?q=70-3guJldpCVDnHOj8WnRN4sQHjJlqkEyR]
5. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial. *N Engl J Med.* 2005 Feb 15 [http://click.nejm.org/ct/click?q=9a-b0CGQTMEGYQww0Jvi79qyecTKzhemFrR]

