

La gastrolesividad de los AINE no sólo depende del principio activo sino de su farmacocinética y farmacodinamia.

Massó González EL, Patrignani P, Tacconelli S et al. Variability of risk of upper gastrointestinal bleeding among nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis & Rheumatism* DOI: 10.1002/art. 27412

Pregunta de investigación:

¿Cuál es el riesgo de sufrir una hemorragia digestiva alta (HDA) en pacientes consumidores de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tanto tradicionales como coxibs? Adicionalmente ¿el grado de inhibición in vitro de las isoenzimas de la COX predice ese riesgo?

Método:

Diseño: Metanálisis de estudios epidemiológicos observacionales.

Fuente de datos: MEDLINE así como referencias de artículos seleccionados y revisiones previas relacionadas con AINE y HDA.

Selección y valoración de artículos: Estudios observacionales publicados en inglés entre enero 2000 y octubre 2008, que incluyeran el uso de los AINE en la población adulta y la HDA.

Criterios de inclusión: estudios casos-controles o de cohortes que evaluaran el consumo de AINE-t (AINE tradicionales) o coxibs y proporcionan suficientes datos para estimar el riesgo relativo (RR) de HDA derivado del consumo versus no consumo.

Variables resultado principal: riesgo de sufrir HDA tras el consumo de AINE.

Otras variables: Si el grado de inhibición de la COX-1 y COX-2 in vitro predice el riesgo de sufrir una HDA.

Resultados: Se seleccionaron 9 estudios (2 cohortes, 3 caso-control anidado y 4 caso-control). El diseño de los mismos para los AINE-t se asoció con diferencias en los RR, siendo para los estudios de cohortes y de caso-control anidado menor que para los casos-controles (4.15 vs 5.44). El RR asociado al consumo de AINE-t fue de 4.50 (3.82-5.31) y de 1.88 (0.96-3.71) para los coxibs. Los de mayor RR son piroxicam y ketorolaco (tabla). Ibuprofeno, rofecoxib, aceclofenaco y celecoxib son los de menor riesgo. El uso de AINE-t a dosis medias-bajas se asoció con menor RR que a dosis altas (2.79 vs 5.36). El ensayo in vitro (realizado con 10 pacientes) no mostró correlación entre el grado de inhibición de las isoenzimas de la COX y los RR de HDA de este metanálisis.

La heterogeneidad del RR entre los estudios (medidos con el estadístico Q) resultó ser en muchos casos alta y en otros no significativa (tabla).

RR de HDA (IC 95%) asociado al consumo de AINEs vs no consumo		
	RR	Heterogeneidad entre estudios
Celecoxib	1.42 (0.85-2.37)	Alta
Aceclofenaco	1.44 (0.65-3.20)	Alta
Rofecoxib	2.12 (1.59-2.84)	NS
Ibuprofeno	2.69 (2.17-3.33)	Alta
Diclofenaco	3.98 (3.36-4.72)	Media
Meloxicam	4,15 (2.59-6.64)	NS
Indometacina	5.40 (3.94-7.87)	NS
Ketoprofeno	5.57 (3.94-7.87)	NS
Naproxeno	5.63 (3.86-8.28)	Alta
Piroxicam	9.94 (5.99-16.50)	Alta
Ketorolaco	14.54 (5.87-36.04)	NS

RR: riesgo relativo según modelo de efectos aleatorios
HDA: hemorragia digestiva alta. NS: no significativo

Conclusión de los autores: El riesgo de HDA es variable para cada AINE a las dosis habitualmente utilizadas en la población general. Se asociaron con mayor riesgo los de vida media larga o formulación de liberación lenta y/o que tienen una inhibición fuerte y de ambas isoenzimas de la COX.

Fuente de financiación: Sólo el estudio bioquímico subvencionado por la UE (Eicosanox).

Comentario: Los AINE por sus propiedades analgésicas y antiinflamatorias están indicados en el tratamiento del dolor e inflamación asociados a procesos musculoesqueléticos. Existen diferencias importantes entre los AINE en cuanto a los efectos adversos y entre ellos su gastrolesividad (principalmente la HDA) supone un importante problema de salud pública por ser un efecto grave y frecuente.

Este metanálisis viene a reforzar la evidencia ya publicada en otros estudios epidemiológicos (1,2) sobre los diferentes riesgos de gastrolesividad de los AINE, (casi 4 veces mayor para los AINEs-t y casi 2 veces mayor para los coxibs), confirmando que también influyen otros factores atribuibles al fármaco (vida media y formulaciones de liberación lenta) así como la dosis. Aunque se observa que la gastrolesividad del celecoxib es menor que la del ibuprofeno y diclofenaco no hay que olvidar el riesgo cardiovascular asociado a aquel (4). Aceclofenaco aparece con bajo RR, pero se dispone de poca información epidemiológica (3 caso-control). Una de las limitaciones de este estudio es que no analiza el riesgo en los pacientes con mayor riesgo de gastrolesividad: historia previa de úlcera o sus complicaciones, medicación concomitante (AAS, anticoagulantes, antidepressivos ISRS) y edad avanzada (> 65 años) (3). Por ello en el inicio o continuación del tratamiento con AINE se debe realizar una exhaustiva valoración de los factores dependientes del fármaco, patologías y tratamiento concomitante del paciente que puedan influir en el incremento de efectos adversos.

MENSAJE PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA: Utilizar paracetamol de primera elección en situaciones en las que el componente analgésico sea predominante (5). Cuando sea imprescindible utilizar un AINE, prescribir aquéllos asociados con menor riesgo de efectos adversos gastrointestinales (ibuprofeno y como alternativa diclofenaco, tras valorar riesgo cardiovascular del paciente) a la dosis mínima eficaz, durante el menor tiempo posible. Los coxibs aunque con menor riesgo de HDA no están exentos del mismo.

Bibliografía:(1).Drug Saf 2004; 411-420; 17(3) (2). Gut 2006; 55:1731-1738. (3). Antiinflamatorios no esteroideos y gastroprotección BTA 2005; 21(3):9-124. (4) AEMPS. Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los coxibs y AINE tradicionales. Ref: 2006/10. (5) Osteoarthritis. The care and management of osteoarthritis in adults. NICE clinical guideline 59. February 2008. Disponible en www.nice.org.uk/CG59

Cumple 19/27 criterios PRISMA y 15/18 criterios QUORUM.

Términos Mesh: non-steroidal anti-inflammatory agents; gastrointestinal hemorrhage; epidemiologic studies.

Autores: Manuela Márquez Ferrando, Bárbara Fernández-Lobato (Servicio Andaluz de Salud), Virginia Arroyo Pineda (Servicio de Salud de Castilla La Mancha).