

Medicina Basada en la Evidencia de los AINE y COXIB.

Clara C. Faura Giner* y Pilar D'Ocon Navaza

En el tratamiento del dolor, aunque con muchas lagunas terapéuticas, en los últimos años se han conseguido avances importantes en la consecución de evidencias en las que basar las prácticas clínicas. Entre los analgésicos, un grupo de fármacos importantes son los denominados antiinflamatorios no esteroideos clásicos (AINE) y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa tipo 2 (COXIB). Hay que tener en cuenta que son fármacos muy utilizados y con alta incidencia de reacciones adversas, por lo que es preciso conocer la evidencia sobre su eficacia y seguridad para poder utilizarlos correctamente.

Introducción

En los últimos años es cada vez más necesario utilizar de forma correcta la información disponible con el fin de obtener evidencias claras que faciliten la elección de las mejores opciones para la salud (1). Una propuesta para conseguir unos cuidados médicos basados en el conocimiento científico y en prácticas clínicas validadas, es la de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE) que ha sido definida como "el uso consciente, explícito y juicioso de la mejor evidencia disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de pacientes individuales" (2). La práctica de la MBE en el tratamiento del dolor proporciona herramientas nuevas y válidas para evaluar la calidad y la utilidad de la información, lo que a su vez permitirá tomar decisiones más adecuadas y basadas en la efectividad, el riesgo y el coste. Con la revisión crítica de la literatura científica durante los últimos años se han conseguido avances importantes en

la consecución de evidencias en las que basar las prácticas clínicas para el tratamiento del dolor (3), aunque, desgraciadamente, todavía con muchas lagunas terapéuticas.

Dentro de este campo, un grupo de fármacos muy importante por su extenso uso, son los denominados analgésicos no opioides, y dentro de ellos: los Antiinflamatorios no esteroideos clásicos (AINE) y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa tipo 2 (COXIB) ambos objeto de la presente revisión

Los Antiinflamatorios no esteroideos comprenden un grupo heterogéneo de compuestos con eficacia analgésica moderada que en muchos casos se limita por sus efectos secundarios. Presentan entre ellos diferencias en cuanto a la eficacia relativa, y en cuanto al tipo, frecuencia y gravedad de los efectos secundarios, encontrándose las mayores diferencias entre los AINE y los COXIB, por su diferente mecanismo de acción.

Profa. C. C. Faura Giner, MD, PhD
Instituto de Neurociencias,
Universidad Miguel
Hernández-CSIC, Alicante
Avda. Ramón y Cajal,
s.n., San Juan de Alicante,
Alicante
Teléfono: +34 965 919489
Fax: +34 965 919561
e-mail: faura@umh.es

Profa. P. D'Ocon Navaza, PhD
Facultad de Farmacia
Universidad de Valencia
Campus de Burjassot
Avda. Vicente A. Estellés, s.n.,
Burjassot, Valencia
Teléfono: +34 963544828
e-mail: M.Pilar.Docon@uv.es

(*) Autor para correspondencia.

Miembros de la CFT-SEF:
Dra. Ángela Alsasua, Dra.
Encarnación Blanco, Dr.
Jordi Camarasa, Dra.
Esperanza del Pozo, Dra.
Pilar D'Ocon, Dra. Clara
C. Faura, Dr. José Antonio
González Correa, Dra. M^a
Carmen Iglesias, Osmá.
Coordinado por: Dra. Clara
C. Faura.

Con algunos de los AINES y COXIB hay que considerar la celeridad con la que de forma masiva se incorporaron a la práctica clínica tras su comercialización, incluso con datos no totalmente concluyentes.

Parece haber diferencias en la toxicidad gastrointestinal de los AINE clásicos, siendo ibuprofeno de riesgo bajo, diclofenaco y naproxeno de riesgo medio y piroxicam, ketoprofeno y ketorolaco de riesgo alto.

Los llamados AINE clásicos, inhiben las dos isoformas de la ciclooxigenasa, la COX-1 y la COX-2 mientras que los COX-IB, producen una inhibición mayoritaria sobre la COX-2, y fueron desarrollados y comercializados con el fin de mantener los efectos analgésicos y antiinflamatorios a la vez que la actividad gastroprotectora de la COX-1, lo que sería una gran ventaja porque evitaría los efectos adversos gastrointestinales de los AINE, aunque se desconocía si podrían aparecer otros. En este sentido, la selectividad de los COX-IB sobre la isoenzima COX-2 (inducible) hacía esperable una reducción en los efectos adversos graves de los AINE a nivel gastrointestinal, aunque este aspecto sigue siendo controvertido (4,5).

Conviene recordar que la COX-1 es constitutiva y se expresa en casi todo el organismo siendo responsable de las funciones fisiológicas de las PGs, como por ejemplo el mantenimiento de la integridad de la mucosa gastrointestinal. La COX-2 es inducible, se expresa fundamentalmente en respuesta a estímulos inflamatorios y es responsable de la producción de las PGs que participan en la inflamación. Por tanto, la acción antiinflamatoria de los AINEs dependería fundamentalmente de la inhibición de la COX-2, mientras que sus efectos secundarios sobre la mucosa gastrointestinal estarían en relación con la inhibición de la COX-1. Según este planteamiento, los fármacos que inhiben selectivamente la COX-2 podrían conseguir la misma eficacia antiinflamatoria que los AINE clásicos sin los efectos secundarios derivados de inhibir la COX-1. Sin embargo, es importante señalar que la mayor seguridad gastrointestinal de los COXIBs no significa necesariamente que estén libres de todo riesgo y de hecho, las evidencias

indican que Celecoxib presenta un menor riesgo de efectos gastrointestinales graves en tratamientos cortos (6 meses) pero esta ventaja desaparece tras tratamientos prolongados (12 meses) (6). Además, la COX-2 desempeña un papel homeostático importante en diversos órganos como el riñón, por lo que los inhibidores selectivos de esta enzima presentan otros efectos secundarios típicos de los AINE clásicos, como alteraciones de la función renal y del metabolismo hidroelectrolítico. A diferencia de los AINE tradicionales, los inhibidores selectivos de la COX-2 no inhiben la agregación plaquetaria lo que puede suponer un riesgo en determinados pacientes con riesgo cardiovascular.

Es importante tener en cuenta que estos fármacos son ampliamente utilizados en distintos síndromes dolorosos muy frecuentes y que su uso conlleva también una elevada incidencia de reacciones adversas graves, en ocasiones con resultados fatales (7). En el caso de los COXIB y algunos AINE hay que considerar así mismo, la celeridad con la que de forma masiva se incorporaron o incorporan a la práctica clínica tras su comercialización, incluso con datos no totalmente concluyentes. Y por otro lado, hay también que considerar que la investigación clínica en éste área no es sencilla, y además habrían podido producirse sesgos en algunos resultados publicados que han podido favorecer inicialmente a ciertos compuestos sin que, entre otros, no se pusieran de manifiesto ciertos efectos secundarios que pueden aparecer tras tratamientos largos (4, 8).

Para valorar las indicaciones de los antiinflamatorios no esteroideos, debería ser posible conocer: si existen diferencias clínicas en eficacia y seguridad entre ellos, cuál o cuales tienen la mejor relación

La ventaja inicial de los COXIB, en la reducción del riesgo gastrointestinal, puede desaparecer en tratamientos prolongados siendo por tanto tiempo-dependiente.

beneficio-riesgo, qué aproximaciones terapéuticas podrían reducir los efectos adversos, así como, disponer de guías válidas de tratamiento. Para valorar estos aspectos, primero debemos considerar la problemática asociada a los AINE. En primer lugar la problemática social por la necesidad real de AINE con mejores perfiles dada su elevada utilización crónica que conlleva efectos adversos graves y con frecuencia fatales. A nivel de investigación con estos compuestos la situación no es fácil. A menudo los tratamientos son intermitentes por las oscilaciones de la enfermedad, los datos que se obtienen pueden provenir de diferentes enfermedades o síndromes dolorosos, el seguimiento de los pacientes a menudo es difícil, se está valorando un síntoma subjetivo, y también hay que considerar que en el desarrollo de la investigación pueden aparecer efectos adversos no esperables, y por lo tanto no buscados y no contemplados en el protocolo de investigación. En la fase de desarrollo de un producto, la industria realiza una inversión económica importantísima, inversión que ha de recuperar con la comercialización del producto. Pero esto no justifica que se realicen EC de baja calidad o incluso con sesgos, como ocurrió con el estudio CLASS (6), ni tampoco que se promocionen de forma excesiva productos con información insuficiente lo que, a nivel clínico, lleva a una prescripción masiva y generalizada de los nuevos productos, como ocurrió con los COXIB. Con referencia a este ejemplo, comentar que en el año 2001 tras una alerta de la Agencia Española del Medicamento, disminuyó un 40% la prescripción de COXIB, y que tras la obligación de visado se redujo un 70%, ante esto, cabe preguntarse ¿se estaban utilizando estos productos sin indicación?

o bien ¿se prescribe de forma diferente según las barreras burocráticas?. Por ello, es imprescindible considerar los riesgos clínicos con fármacos poco conocidos y desde luego el gasto farmacéutico.

Teniendo en cuenta estos aspectos y limitaciones vamos a revisar las evidencias sobre eficacia analgésica y efectos adversos para con ello llegar a una posible recomendación de uso.

Evidencias de eficacia de AINE clásicos y COXIB

En cuanto a la eficacia analgésica de los AINE, la evidencia es aplastante cuando se compara frente a placebo, fundamentalmente en dolor agudo y algo menos en crónico, pero el dilema es conocer cuál es el mejor, ya que en ocasiones hay pocas diferencias entre ellos. La Oxford League Table nos da la eficacia relativa de diferentes compuestos frente a placebo, los califica en función de su NNT, es decir el nº necesario de pacientes a tratar para conseguir el 50% de alivio en un periodo de 4-6 horas en 1 paciente frente a placebo (3). En la Tabla 1 se especifica el nº de pacientes estudiados, la NNT de cada intervención y sus intervalos de confianza. Los datos de esta tabla han sido recogidos por el grupo de la Unidad de tratamiento del dolor de la Univesidad de Oxford durante varios años, extrayendo datos de EC doble ciego, aleatorizados y de alta calidad, con dosis únicas de analgésicos en dolor severo-moderado tras cirugía dental, ortopédico, ginecológico y general. La Tabla 1 es una parte de la Oxford League Table en la que se muestran las intervenciones más eficaces. Como puede verse los AINE clásicos y COXIB son efectivos en dosis únicas habituales e incluso mejores que morfina (im), con NNT entre 1,5-3. El paracetamol,

que usado sólo es poco eficaz (NNT 3,5-3,8, según las dosis), al combinarlo con codeína u oxicodona mejora su eficacia NNT de 2.2 y 2.6, respectivamente.

La Oxford Leage Table ha sido una referencia y seguirá siéndolo por su solidez,

pero hay que considerar también sus limitaciones. Algunas comparaciones incluyen distintos tipos de dolor, por lo que puede haber variaciones en la eficacia en función del tipo de dolor considerado. Además, esta eficacia se refiere siempre a dolor agudo, en dosis única y por un periodo

Tabla 1.- "The Oxford Leage Table", 2007 (adaptada)

Dosis analgésica (mg)	Nº de pacientes	Porcentaje con al menos un 50% de alivio	NNT	Intervalo de confianza
Etoricoxib 180/240	248	77	1.5	1.3-1.7
Etoricoxib 120	500	70	1.6	1.5-1.8
Celecoxib 400	298	52	2.1	1.8-2.5
Diclofenac 100	545	69	1.8	1.6-2.1
Rofecoxib 50*	675	54	2.3	2.0-2.6
Lumiracoxib 400**	370	48	2.7	2.2-3.5
Paracetamol 1000 + Codeína 60	197	57	2.2	1.7-2.9
Paracetamol 650 + Oxicodona IR 10	315	66	2.6	2.0-3.5
Diclofenaco 50	1296	57	2.7	2.4-3.1
Diclofenaco 25	502	53	2.6	2.2-3.3
Ketorolaco 10	790	50	2.6	2.3-3.1
Piroxicam 20	280	63	2.7	2.1-3.8
Ibuprofeno 400	5456	55	2.5	2.4-2.7
Ibuprofeno 200	3248	48	2.7	2.5-2.9
Naproxeno 500/550	784	52	2.7	2.3-3.3
Naproxeno 400/440	197	51	2.7	2.1-4.0
AAS 1200	279	61	2.4	1.9-3.2
Petidine 100 (intramuscular)	364	54	2.9	2.3-3.9
Tramadol 150	561	48	2.9	2.4-3.6
Morfina 10 (intramuscular)	946	50	2.9	2.6-3.6

*Retirado por sus efectos adversos a nivel cardiovascular
 **No comercializado en España

limitado de 4-6 horas, por lo que fármacos que se eliminen rápidamente estarán infravalorados, y eso puede ocurrir por ejemplo con la morfina i.m. Este protocolo no nos permite tampoco clarificar cuál es el mejor para controlar el dolor crónico, ya que habrá que considerar tanto la posible aparición de tolerancia como la relación de la eficacia con los efectos adversos a largo plazo.

Evidencias de efectos adversos por AINE y COXIB

Los efectos adversos de los AINE, por desgracia son importantes, afectando a la función renal y hepática, a la agregación plaquetaria, y a nivel gastrointestinal y cardiovascular.

Como hemos comentado, los efectos adversos gastrointestinales están relacionados con la inhibición de la isoforma COX-1, por lo que los COXIB que la inhiben poco o nada presentan menor riesgo de alteraciones gastrointestinales, al menos en tratamientos de 6 meses, aunque no existe

evidencia de que en tratamientos más prolongados esta ventaja se mantenga.

Con la administración crónica de AINE clásicos estos efectos aparecen con una frecuencia alta, pudiendo ser graves y fatales. Sin embargo, parece que la automedicación a corto plazo es segura. Algunos estudios epidemiológicos, con sus limitaciones, han sugerido que podrían existir diferencias entre los AINE clásicos en el riesgo de alteraciones gastrointestinales, teniendo en cuenta que es dosis dependiente. En la Tabla 2 se muestran los resultados de distintos estudios en cuanto al riesgo relativo de alteraciones GI de varios AINE clásicos comparándolo frente a Ibuprofeno, en los estudios de Henry y MacDonald (9, 10), o frente a no utilización, en el estudio de García Rodríguez (11). Con ello, parece que podría haber diferencias en cuanto al riesgo gastrointestinal, siendo ibuprofeno de riesgo bajo, diclofenaco y naproxeno de riesgo medio y piroxicam, ketoprofeno y ketorolaco de riesgo alto, remarcando que estos riesgos son dosis-dependiente (12).

Tabla 2.- Riesgo relativo (e intervalos de confianza) de alteraciones gastrointestinales por AINE clásicos (ref. 12).

Fármaco	Estudio casos-control (ref. 9)	Estudio de cohortes (ref.10)	Estudio casos-control (ref. 11)
No uso			1.0
Ibuprofeno	1.0	1.0	2.1 (0.6-7.1)
Fenoprofeno**	1.6 (1.0-2.5)	3.1 (0.7-13)	
AAS	1.6 (1.3-2.0)		
Diclofenaco	1.8 (1.4-2.3)	1.4 (0.7-2.6)	2.7 (1.5-4.8)
Sulindac	2.1 (1.6-2.7)		
Diflunisal**	2.2 (1.2-4.1)		
Naproxeno	2.2 (1.7-2.9)	1.4 (0.9-2.5)	4.3 (1.6-11.2)
Indometacina	2.4 (1.9-3.1)	1.3 (0.7-2.3)	5.4 (1.6-18.9)
Tolmetina**	3.0 (1.8-4.9)		
Piroxicam	3.8 (2.7-5.2)	2.8 (1.8-4.4)	9.5 (6.5-13.8)
Ketoprofeno	4.2 (2.7-6.4)	1.3 (0.7-2.6)	3.2 (0.9-11.9)
Azopropazona**	9.2 (2.0-21)	4.1 (2.5-6.7)	
Ketorolaco	24.7 (9.6-63.5)		

**No comercializado en España

Cuando se administra un COXIB junto con AAS 100m, no se observa reducción del riesgo gastrointestinal respecto a los AINE clásicos

El riesgo cardiovascular esta en relación con el índice de inhibición COX-2/COX-1, así rofecoxib presenta un índice alto para COX-2, etoricoxib similar, celecoxib mucho menor y ya muy bajos los AINE clásicos, ibuprofeno y naproxeno.

En cuanto a la comparación de las alteraciones gastrointestinales de tratamientos a largo plazo entre AINE clásicos y COXIB, son varios los Ensayos Clínicos que lo analizan pues éste era el objetivo del desarrollo y comercialización de los COXIB. En la Tabla 3 se muestra un resumen de algunos de estos estudios con los tratamientos utilizados, la duración del ensayo y la disminución del riesgo de lesiones gastrointestinales. El estudio VIGOR comparaba rofecoxib frente a naproxeno durante 9 meses y se comprobó que rofecoxib disminuía algo más del 50% el riesgo gastrointestinal (13). Poco después, un ensayo clínico diseñado para determinar la eficacia antineoplásica del rofecoxib puso en evidencia un incremento de eventos cardiovasculares graves, en el grupo de pacientes que recibían rofecoxib respecto a placebo (14), lo que condujo a su retirada. En estos momentos, se encuentran autorizados y comercializados en España únicamente tres COXIB, celecoxib, etoricoxib y parecoxib, siendo este último exclusivamente de uso hospitalario. La publicación del estudio CLASS, que tuvo muchos problemas metodológicos, comparaba celecoxib frente a diclofenac o naproxeno durante 6 meses, consiguiendo celecoxib una reducción del 50% de eventos gastrointestinales (6) pero solo en los pacientes que no estaban utilizando AAS como antiagregante. Posteriormente, un nuevo análisis de los datos de este estudio con toda la información que tenía la FDA e incluyendo los datos del periodo real de los estudios (13 meses de duración) desmintió esa supuesta ventaja (4). Estudios posteriores como el TARGET o el SUCCESS-I parecen sugerir que la ventaja existe pero que podría ser tiempo dependiente: en estudios cortos sería llamativa

pero con tratamientos de larga duración no lo sería tanto (15, 16). Además, la ventaja desaparece si los pacientes están recibiendo tratamiento antiagregante con AAS. No se dispone de más datos sobre seguridad gastrointestinal de los COXIB obtenidos en estudios a largo plazo.

Cuando analizamos la acción gastroléptica de AINE o COXIB, debemos tener en cuenta también los factores de riesgo para desarrollar alteraciones gastrointestinales, que han sido revisadas por Wolfe y son: la edad superior a 65 años, historia de úlcera péptica previa y la coadministración de corticoides, anticoagulantes o aspirina (7). En cualquier caso, siempre se deberían plantear estrategias para disminuir el riesgo, que podrían incluir el uso de:

- un analgésico no antiinflamatorio como paracetamol (valorando el riesgo de su toxicidad hepática),
- un AINE clásico del mejor perfil posible y a la menor dosis, y considerar la coadministración de protectores gástricos (12).
- un COXIB en periodos cortos, con la duda de qué podría pasar a largo plazo y siempre que los pacientes no estén utilizando AAS como antiagregante o exista riesgo cardiovascular.

Tabla 3.- Disminución del riesgo de alteraciones gastrointestinales en distintos ensayos clínicos que comparan COXIB frente a AINE clásicos.

Ensayo (ref.)	Tratamiento	Control	Duración	↓ Riesgo G
VIGOR, (13)	Rofecoxib* 500mg/día	Naproxeno 500mg/12h	9 meses	> 50%
CLASS, (6)	Celecoxib 400mg/día	Ibuprofeno 800mg/8h ó Diclofenaco 75mg/12h	6 meses	50%
CLASS, reanálisis (4)			13 meses	No existe
TARGET, (15)	Lumiracoxib** 400mg/día	Naproxeno 500mg/12h	13 meses	25-33%
SUCCESS-I, (16)	Celecoxib 100-200mg/día	Naproxeno 500mg/12h ó Diclofenaco 50mg/12h	3 meses	88%

*Retirado por sus efectos adversos a nivel cardiovascular

**No comercializado en España

En este sentido, la eficacia de los distintos protectores gástricos también ha sido valorada en diversos estudios, como vemos en la Tabla 4, pudiendo concluir que los inhibidores de la bomba de protones (IBP) serían los de mejor perfil, el análogo de prostaglandinas, misoprostol,

presenta una buena eficacia pero suele ser mal tolerado, y el antihistamínico, ranitidina, disminuye la incidencia de dispepsia pero es menos eficaz que los IBP en la prevención de lesiones gástricas (17-20).

Tabla 4.- Resultado de ensayos clínicos que evalúan la eficacia de distintos protectores gástricos en la prevención de lesiones gastrointestinales por AINE.

Fármaco	Dosis	Eficacia	Comentario	Estudio (ref.)
Omeprazol	20 mg/día	++		ASTRONAUT, (17)
Ranitidina	150 mg/día	+		ASTRONAUT, (17)
Misoprostol	400 mg/día	++	Efectos Adversos	OMNIUM, (18)
Misoprostol	800 mg/día	++	Efectos Adversos	Silverstein et al. (19)
Misoprostol	800 mg/día	+++	Efectos Adversos	Graham et al. (20)
Lansoprazol	15 mg/día	++		Graham et al. (20)
Lansoprazol	30 mg/día	++		Graham et al. (20)

*Retirado por sus efectos adversos a nivel cardiovascular

**No comercializado en España

En relación a los COXIB se ha sugerido que el efecto gastroprotector compite con la mayor incidencia de eventos cardiovasculares, estando relacionados estos últimos con el índice de inhibición COX-2/COX-1. La explicación propuesta para justificar el efecto cardiolesivo

ligado a la inhibición selectiva de la COX-2 se basa en un desequilibrio en el metabolismo del ácido araquidónico. Al inhibir la COX-2 no se sintetizarían las prostaglandinas responsables de la vasodilatación y antiagregación, y se incrementaría la síntesis de mediadores

vasoconstrictores y proagregantes, como el tromboxano A₂, y de sustancias que alteran el endotelio vascular, como el leucotrieno, aumentando así el riesgo de alteraciones cardiovasculares.

Así, tal como se observa en la Figura 1, rofecoxib que se retiró por sus efectos cardiolesivos, presenta un índice alto de selectividad para COX-2, similar a etoricoxib, mientras que el de celecoxib es menor. Este índice se invierte para los AINE clásicos, que muestran incluso una pequeña selectividad por la COX-1, como es el caso de ibuprofeno y naproxeno. Sin embargo, esta no es una situación general y se observa también que algún AINE clásico como el diclofenaco, manifiesta un cierto grado de

selectividad por la COX-2 (21).

Si bien es cierto que el riesgo cardiovascular es bajo con los AINE clásicos, el problema es la alta y, frecuentemente, prolongada utilización de estos compuestos. En este sentido, el Comité de Medicamentos de Uso Humano, comité científico de la Agencia Europea del Medicamento, ha finalizado recientemente una revisión de los estudios que valoraban la seguridad cardiovascular de tres AINE clásicos: naproxeno, ibuprofeno y diclofenaco, y se concluye que el de menor riesgo cardiovascular sería el naproxeno, seguido de ibuprofeno y diclofenaco (22) lo que coincide con su menor rango de selectividad por la COX-2.

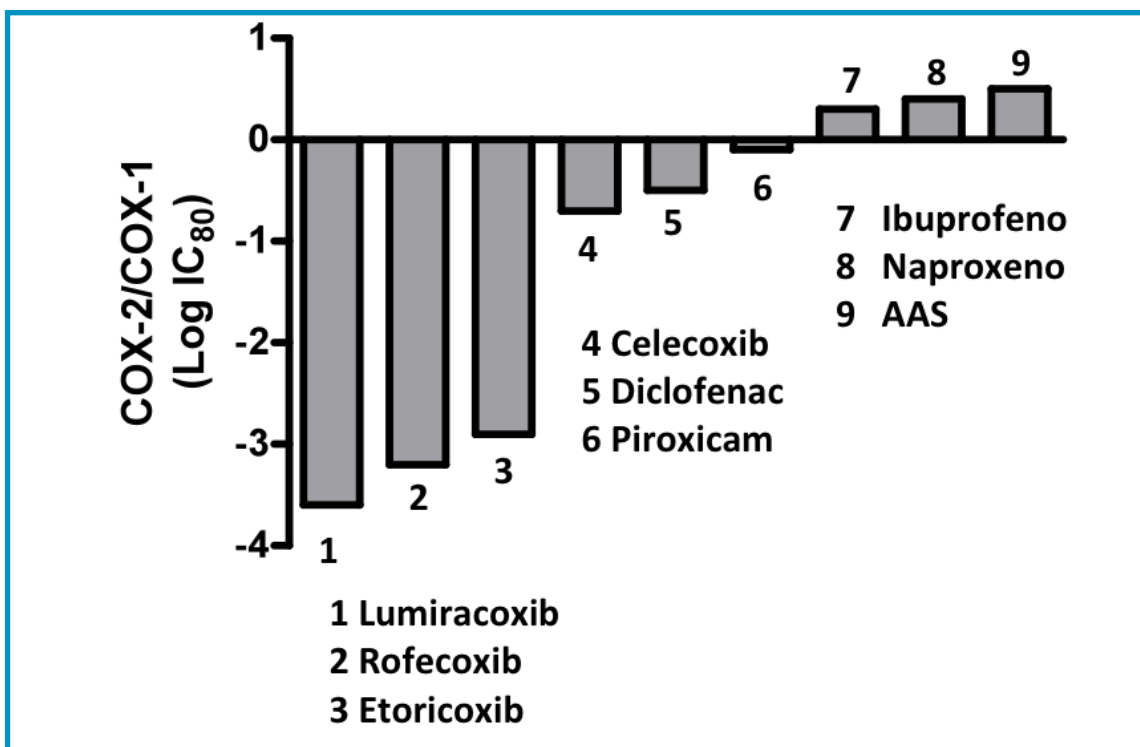


Figura 1. Inhibición relativa de AINES sobre las dos isoformas de la COX, expresada como el cociente del log [IC₈₀ COX-2/COX-1] (adaptada de Antman et al., ref. 21).

Recomendaciones de utilización

Con todas estas consideraciones algunos autores han propuesto unas recomendaciones para la utilización de AINEs y COXIBs basadas en las evidencias obtenidas. El comité de expertos de la FDA ha publicado unas, en las que asumiendo el riesgo cardiovascular de los AINE clásicos, no los recomienda en pacientes de riesgo (23). Parece más lógica y real la que propone Ong (12), con la duda de si deberían asociarse inhibidores de la bomba de protones a todos los pacientes que reciban AINE clásicos en tratamientos prolongados. Este autor propone, en caso de dolor leve o moderado, comenzar con Paracetamol hasta 4g/día. Si el dolor persiste, los AINE clásicos no están contraindicados, y no hay riesgo gastrointestinal, pasar a ibuprofeno 1.2g/día y de ahí a naproxeno 550mg/12h, y si es necesario a combinaciones con opioides o paracetamol. Si existe riesgo GI se asociaría un IBP y se seguiría el mismo protocolo. Si el paciente no tolera el IBP y no tiene riesgo CV, se pasaría a un COXIB. Si los AINE clásicos no están indicados, porque el paciente es alérgico, parece que pueden usarse los COXIB, aunque debe confirmarse en el paciente. Y si no están indicados por alteraciones renales, cardíacas etc. deberían usarse analgésicos alternativos como opioides o combinaciones.

A esta propuesta habría que añadir que, el uso de un COXIB puede implicar un menor riesgo gastrointestinal a corto plazo, pero esta ventaja se pierde en tratamientos prolongados, y, además, no hay ninguna evidencia de que un COXIB implique menos riesgo gastrointestinal que un AINE clásico mas gastroprotección por lo que el COXIB sólo sería de elección cuando el uso de los AINES clásicos esta

contraindicado y, en ese caso, será necesario controlar estrictamente el riesgo cardiovascular.

De todas formas, con estos compuestos hay que tener en cuenta su problemática que incluye aspectos sociales, clínicos, de investigación, y económicos. Debemos considerar también que la Medicina Basada en la Evidencia supone un avance importante sobre las fuentes previas de información, teniendo en cuenta sus puntos clave que son la calidad, credibilidad y utilidad, pero, no debemos olvidar que, en definitiva, la interpretación y aplicación de las evidencias precisa de "altas dosis" de sentido común y juicio clínico.

RESUMEN

Para valorar las indicaciones de los AINE, debería conocerse si existen diferencias en eficacia y seguridad entre ellos y cuales tienen la mejor relación beneficio-riesgo. En cuanto a la analgesia de los AINE, la evidencia es aplastante comparándolos frente a placebo, fundamentalmente en dolor agudo aunque menos en crónico, pero el dilema es conocer cuál es el mejor, ya que hay pocas diferencias entre ellos. Según la Oxford League Table, los AINE y COXIB son efectivos en dosis únicas habituales, pero no clarifica su utilidad en dolor crónico, ya que habrá que considerar la relación beneficio-riesgo a largo plazo. Respecto a la toxicidad gastrointestinal de los AINE, podría haber diferencias, siendo ibuprofeno de riesgo bajo, diclofenaco y naproxeno de medio y piroxicam, ketoprofeno y ketorolaco de alto. En la comparación frente a los COXIB, aunque inicialmente mostraban una reducción del riesgo gastrointestinal, estudios posteriores sugieren que podría

desaparecer en tratamientos prolongados (1 año o más). En relación al riesgo cardiovascular, está directamente relacionado con la selectividad por la COX-2 por lo que es alto para rofecoxib, menor para celecoxib y menor para los AINE, siendo el diclofenaco una excepción por ser un AINE con un perfil selectivo de COX-2. No hay da-

tos concluyentes sobre la toxicidad cardiovascular y gastrointestinal del etoricoxib y parecoxib en tratamientos prolongados.

BIBLIOGRAFÍA

- Moore, R.A. Techniques of systematic review: qualitative versus quantitative. En: Tramér M.R. (ed). Evidence Based resources in Anaesthesia and Analgesia. London: BMJ Books, 2000: 67-84
- Anónimo. Evidence-based everything. En: Moore, A.; McQuay, H.; Gray, M. (eds). Bandolier nº 12. Oxford: Classic press, 1
- Anónimo. The 2007 Oxford league table of analgesic efficacy. <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/Leagtab.html>.
- Juni, P.; Rutjes, A.W.; Dieppe, P.A. Are selective COX 2 inhibitors superior to tradicional non-steroidal anti-inflammatory drugs? *British Medical Journal*, 2002;324:1287-8
- Laine, L.; Curtis, S.P.; Cryer, B.; Kaur, A.; Cannon, C.P. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2007, 369:465-73
- Silverstein, F.E.; Faich, G.; Goldstein, J.L.; Simon, L.S.; Pincus, T.; Whelton, A.; Makuch, R.; Eisen, G.; Agrawal, N.M.; Stenson, W.F.; Burr, A.M.; Zhao, W.W.; Kent, J.D.; Lefkowitz, J.B.; Verburg, K.M.; Geis, G.S. 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*. *Journal of American Medical Association*. 2000; 284:1247-1255.
- Wolfe, M.; Lichtenstein, S.; Singh, G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *New England Journal Medicine*, 1999; 340: 1888-99
- Mukherjee, D.; Nissen, S.E.; Topol, E.J. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *Journal of American Medical Association*. 2001;286: 954-9
- Henry, D.; Lim, L.L.; Garcia Rodriguez, L.A.; Perez Gutthann, S.; Carson, J.L.; Griffin, M.; Savage, R.; Logan, R.; Moride, Y.; Hawkey, C.; Hill, S.; Fries, J.T. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *British Medical Journal*. 1996;312: 1563-1566.
- MacDonald, T.M.; Morant, S.V.; Robinson, G.C.; Shield, M.J.; McGilchrist, M.M.; Murrau, F.E.; McDevitt, D.G. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. *British Medical Journal*. 1997;315: 1333-1337.
- García Rodríguez, L.A.; Cattaruzzi, C.; Troncon, M.G.; Agostinis, L. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Archives of Internal Medicine*. 1998;158:33-39.
- Ong, C.K.S.; Lirk, P.; Tan, C.H.; Seymour, R.E. An Evidence-Based Update on Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Clinical Medicine and Research*. 2007;5:19-34.
- Bombardier, C.; Laine, L.; Reicin, A.; Shapiro, D.; Burgos-Vargas, R.; Davis, B.; Day, R.; Ferraz, M.B.; Hawkey, C.J.; Hochberg, M.C.; Kvien, T.K.; Schnitzer, T.J.; VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *Vigor Study Group*. *New England Journal Medicine*. 2000;343:1520-1528.
- Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines CA, Riddell R, Morton D, Lanas A, Konstam MA, and Baron JA for the Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-102.
- Schnitzer, T.J.; Burmester, G.R.; Mysler, E.; Hochberg, M.C.; Doherty, M.; Ehsam, E.; Gitton, X.; Krammer, G.; Mellein, B.; Matchaba, P.; Gimona, A.; Hawkey, C.J. TARGET Study Group. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:665-674.
- Singh, G.; Fort, J.G.; Goldstein, J.L.; Levy, R.A.; Hanrahan, P.S.; Bello, A.E.; Andrade-Ortega, L.; Wallemark, C.; Agrawal, N.M.; Eisen, G.M.; Stenson, W.F.; Triadafilopoulos, G.; SUCCESS-I Investigators. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *American Journal of Medicine*. 2006;119:255-266.
- Yeomans, N.D.; Tulassay, Z.; Juhasz, L.; Racz, I.; Howard, J.M.; van Rensburg, C.J.; Swannell, A.J.; Hawkey, C.J. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group*. *New England Journal Medicine*. 1998;338:719-726.
- Hawkey, C.J.; Karrasch, J.A.; Szczepanski, L.; Walker, D.G.; Barkun, A.; Swannell, A.J.; Yeomans, N.D. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group*. *New England Journal Medicine*. 1998;338:727-734.
- Silverstein, F.E.; Graham, D.Y.; Senior, J.R.; Davies, H.W.; Struthers, B.J.; Bittman, R.M.; Geis, G.S. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*. 1995;123:241-249.
- Graham, D.Y.; Agrawal, N.M.; Campbell, D.R.; Haber, M.M.; Collis, C.; Lukasik, N.L.; Huang, B.; NSAID-Associated Gastric Ulcer Prevention Study Group. 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. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162:169-175.
- Antman E.M.; DeMets D. Loscalzo J.; Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk. *Circulation*. 2005;112:759-770
- Anónimo. Seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales: conclusiones de la revisión de los últimos estudios publicados. *Boletín de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana*. 2012; 80(III): 4-5.
- Young, D. FDA labours over NSAID decisions: panel suggests COX-2 inhibitors stay available. *American Journal of Health System Pharmacy*. 2005;62:668-672.