

# Actualización en Atención Primaria

## Uso de Antiinflamatorios Inhibidores Selectivos de la COX-2 en Atención Primaria

### *Use of Anti-inflammatory COX-2 inhibitors in Primary Health Care*

#### RESUMEN

Grupo peruano para el estudio de la evidencia en Atención Primaria.

**Introducción:** La evidencia reciente sugiere que la mayor seguridad de los Inhibidores selectivos de la COX-2 (COXIBS) ha sido sobreemfatizada.

**Objetivo:** Esta revisión narrativa buscó ponderar la menor gastrolesividad y otros efectos colaterales de los COXIBS, en relación a los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) convencionales y el paracetamol (acetaminofen).

**Temas abordados:** Enzimas COX-1 y COX-2. Eficacia del paracetamol y los AINES convencionales como analgésicos y antiinflamatorios. Efectos adversos de los AINES convencionales. Eficacia y efectos adversos de los COXIBS. Uso mal intencionado de la metodología científica.

**Información Complementaria:** Se encontró que los COXIBS efectivamente presentan menor gastrolesividad que los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) convencionales, con semejante poder analgésico y antiinflamatorio. Sin embargo, la incidencia de efectos adversos gástricos de los COXIBS no es menor que la alcanzada por el uso combinado de AINES con inhibidores de la bomba de protones (IBPs). En contraste, y para desalentar su uso, se viene acumulando evidencia sobre nuevos efectos adversos de los COXIBS que llevaron al retiro del mercado de algunos fármacos de este grupo. Adicionalmente, se ha denunciado un uso mal intencionado de la metodología científica, por los grupos farmacéuticos promotores.

**Conclusiones:** En Atención Primaria, es recomendable usar inicialmente Paracetamol, y cuando se requiera mayor poder antiinflamatorio usar AINES convencionales combinados con IBPs. Los COXIBS serían especialmente útiles en quienes tengan mayor riesgo de gastrolesividad y no pueden consumir IBPs, ni tengan factores de riesgo cardiovasculares.

**Descriptores:** Inhibidores selectivos de la COX-2, Antiinflamatorios no Esteroideos (AINES), Atención Primaria de Salud.

Documento de posición editorial no sujeto a arbitraje.

MPA e-Journal Med. Fam. & At. Prim.  
Int. 2008, 2 (2): 97-103

Este artículo está disponible en [www.idefiperu.org/mpa.html](http://www.idefiperu.org/mpa.html)

#### Filiación de los Autores:

\*Universidad Peruana Cayetano Heredia. Facultad de Medicina. Departamento de Medicina. Residencia de Medicina Familiar.

Correspondencia para el autor: [mpaejournal@idefiperu.org](mailto:mpaejournal@idefiperu.org)



## ABSTRACT

**Introduction:** Recently found evidence suggests that safety of COX-2 inhibitors have been over-emphasized.

**Objective:** This narrative review intend to assess the lesser gastrointestinal toxicity and other collateral effects of COXIBs, when compared with other Non-Steroidal Anti-Inflammatory drugs (NSAID), to evaluate its use in Primary Health Care.

**Reviewed topics:** COX-1 and COX-2 enzymes. Efficacy of Paracetamol (Acetaminophen) and conventional NSAIDs as a analgesic and anti-inflammatories. Adverse reactions to conventional NSAIDs. Efficacy and adverse reactions of COXIBs. Malicious use of scientific methodology.

**Complementary Information:** It was found that COXIBs really have lesser gastrointestinal toxicity than other NSAID with similar analgesic and anti-inflammatory power. However, gastric damage of COXIBs is not lesser than caused by combined use of NSAIDs and protons pump inhibitors. In contrast, and to discourage its use, evidence recently founded shows new adverse effects of COXIBs that caused cancellation of registrations of some drugs of this group. Moreover, malicious use of scientific methodology, by promoter pharmaceutical groups.

**Conclusions:** Literature reviewed suggests that, in Primary Health Care, is yet valid to use paracetamol when its analgesic power be enough to relieve the patient, and use conventional NSAIDs plus protons pump inhibitors when more anti-inflammatory power is required. COXIBs would be specially useful when patients can not consume protons pump inhibitors or had enough resources to pay for comfort of to consume only one pill, instead of the combination of NSAIDs plus protons pump inhibitors.

**Keywords:** COX-2 inhibitors, Non-Steroidal Anti-Inflammatory drugs (NSAID), Primary Health Care.

Los motivos de consulta que requieren el uso de analgésicos y antiinflamatorios, tales como dolores articulares y periarticulares, lesiones musculares, y otros, están entre los más prevalentes en la práctica del médico de Atención Primaria. Con frecuencia el profesional que asiste a los pacientes con estos problemas de salud se enfrenta ante la decisión de qué fármaco emplear. Si bien el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) convencionales se convirtió desde hace unos años en el "patrón oro" en materia de prescripción ante pacientes que requieren acción analgésica y antiinflamatoria, siempre existieron serias dudas sobre su pertinencia, particularmente por la incidencia de efectos adversos ligados a este uso, tales como la gastrolesividad y el potencial de daño renal [1]. Esta encrucijada de decisiones se incrementó con la llegada de los Inhibidores Selectivos de la Ciclooxygenasa de tipo 2 (COX-2) también denominados COXIB, los cuales fueron lanzados al mercado portando evidencia, en principio contundente, de que reducía significativamente la gastrolesividad [2].

Ante este panorama, el médico de Atención Primaria con frecuencia se pregunta si ante un problema que requiere acción analgésica y antiinflamatoria debe usar paracetamol o AINES (y si esta respuesta es afirmativa, la pregunta inmediata es qué AINES) o, en el contexto actual, si deberá usar un COXIB. Esta revisión narrativa (búsqueda sistemática pero sólo parcialmente exhaustiva) pretende ponderar la menor gastrolesividad y otros efectos colaterales de los COXIBs, en relación a los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) convencionales y al paracetamol (acetaminofen).

### ¿Cuál es el alcance de la acción analgésica y antiinflamatoria del paracetamol?

Es conocido que para el manejo del dolor leve a moderado con inflamación mínima, el medicamento de primera elección es el paracetamol a dosis de 1g cada 6 horas. A esta dosis, el alivio del dolor es de por lo menos un 50% en relación al placebo, con un número



necesario de pacientes a tratar (NNT) de 4,6 (IC 95% 3,8 a 5,4), y con un bajo índice de complicaciones gastrointestinales o renales [3].

Aunque originalmente se pensaba que el paracetamol no debería usarse en reemplazo de los AINES, puesto que es conocido que no tiene efecto antiinflamatorio, tal vez porque en muchos casos la acción analgésica del fármaco se complementa con la propia antiinflamatoria endógena al organismo, una revisión con datos contundentes sobre este fármaco concluye que:

“El acetaminofen (paracetamol) es frecuentemente efectivo en la osteoartritis y está asociado con menos reacciones adversas que los AINES. La evidencia disponible soporta la recomendación de recientes guías de usar el acetaminofen como terapia inicial para la osteoartritis, además de las intervenciones no farmacológicas (...) es importante que el tratamiento sea ajustado a los pacientes individuales, tomando en cuenta la severidad de los síntomas, el uso previo de acetaminofen y el conocimiento, expectativas y preferencias del paciente” [1].

Desafortunadamente, como se deduce del párrafo anterior, el paracetamol tiene un empleo limitado para problemas donde el componente inflamatorio es importante, por su carencia de efecto sobre éste. En esos casos es prácticamente mandatorio el uso de un antiinflamatorio.

### **¿Qué se conoce sobre las enzimas COX-1 y COX-2 y cuál es su relación con la eficacia y efectos adversos de los AINES?**

La enzima COX-1 se encuentra especialmente en plaquetas, estómago y riñón, y entre otras funciones es responsable de la protección del estómago contra su propio ácido. La COX-2 se produce fundamentalmente en respuesta a la inflamación inducida, aunque también en riñón. Dado que los AINES convencionales no son selectivos, ellos actúan tanto en la COX-1 como en la COX-2, y sus efectos adversos incluyen el sangrado y perforación gastrointestinal, la disfunción renal y plaquetaria [4]. Entonces, según la teoría fisiopatológica relacionada a

estas enzimas, Un medicamento que sólo inhiba la enzima COX-2, no tendría estos efectos adversos, siendo ésta la base del esfuerzo por sintetizar los COXIBs.

### **¿Qué se conoce sobre la potencia antiinflamatoria de los AINES y cuál es su relación con la eficacia y efectos adversos?**

Los AINES son excelentes analgésicos y antiinflamatorios, superiores al paracetamol para dolores de mayor intensidad y con componente inflamatorio. Por ejemplo el ibuprofeno tiene un perfil de analgesia que casi duplica el del paracetamol (NNT= 2,7) [5]. El poder antiinflamatorio es notoriamente variable, siendo de 1,5 para el ibuprofeno 4,6 para el naproxeno, 5,3 para el diclofenaco, 7,0 para el piroxicam y 7,1 para la indometacina [6].

Específicamente para los efectos adversos gastrointestinales, que han sido los más estudiados, se ha encontrado que el poder gastrolesivo no es semejante para todos los antiinflamatorios. El menor lugar en la escala para este efecto adverso entre los inhibidores equivalentes de la COX-1 y COX-2 lo tiene el ibuprofeno a dosis habitual, con un riesgo relativo de efectos adversos es de 1,09 a 1,25 en relación al acetaminofen. Ya los AINES con mayor poder inhibitorio de las COX como el piroxicam y derivados, la indometacina y el sulindac, tienen un potencial gastrolesivo mayor con un riesgo relativo comparativo de 1,12 a 2,06 para otros AINES convencionales [6].

Entonces la conclusión general es clara, el riesgo de muerte por todas las causas está relacionado al poder antiinflamatorio del fármaco, siendo menor para el ibuprofeno, y mayor para los otros AINES. Anualmente se producen miles de muertes por causa de los AINES en el mundo entero [7] y, según la evidencia encontrada, una fracción importante de estas podría ser evitada si se iniciara siempre la terapia farmacológica con el AINES de menor potencia antiinflamatoria, y siempre y cuando el problema no fuese tributario de ser tratado con paracetamol [1].



### ¿Qué se conoce sobre la potencia antiinflamatoria y gastrolesividad de los COXIBS?

Los COXIBS fueron agresivamente lanzados al mercado aprovechando los resultados de dos ensayos aleatorizados que lanzaron la idea de que los COXIBS eran superiores en seguridad gastrointestinal a los AINES convencionales: fueron los estudios CLASS para Celecoxib y VIGOR para Rofecoxib [2, 8]. Para la fecha del lanzamiento ya se tenían indicios de una efectividad consistente de los COXIBS para reducir scores de dolor en diversidad de problemas [9]. Así, una revisión documentó que los COXIBS tenían una analgesia similar a los AINES convencionales (NNT 2,8 para celecoxib y NNT 1,9 para rofecoxib), lo que configura una efectividad semejante a la de los AINES convencionales [5]. Adicionalmente, se acumuló evidencia de que los COXIBS originaban una reducción en el número de úlceras gastroduodenales identificados por endoscopia [10]. Sin embargo, a pesar de las diferencias teóricas, dos revisiones Cochrane encontraron que, en la práctica, los pacientes tratados con COXIBS, no tuvieron menor sintomatología o retirada de los estudios por síntomas gastrointestinales que aquellos tratados con AINES [11, 12].

Aunque diversos estudios confirmaron los hallazgos iniciales de que los COXIBS presentan menor gastrolesividad que los AINES en general [13], posteriores reportes mostraron que este efecto no es mayor al que se alcanzaría empleando AINES combinadamente con inhibidores de la bomba de protones (PPI) [14]. Incluso se dispone de una revisión Cochrane que reporta una equivalencia en efectividades y aconseja su uso [15]. Esto es muy relevante dado que la combinación de AINES e IBPs tiene un costo menor al de los COXIBS, y en consecuencia, la razón costo efectividad debe ser mayor. Esto es, un análisis empírico de costos permitiría deducir que los pacientes que consumen COXIBS pagarían más por recibir igual potencia antiinflamatoria y gastroprotección (incluso con mayores efectos adversos, como se verá en la siguiente sección) que la que obtendrían recibiendo la combinación de AINES e IBPs. Al respecto, se publicó

recientemente un análisis de costo efectividad sobre las diversas opciones de tratamiento, COXIBs vs. AINES vs. AINES e IBPs, el cual, si bien sugiere que esta última opción puede ser la más ventajosa, no tuvo suficientes datos para concluir al respecto [16].

Algo incluso más ilógico, y que nos lleva a preguntarnos el porqué de exponer a los efectos adversos que se presentarán a continuación y al exceso de costos previamente descritos, son aquellos estudios que muestran algo que puede deducirse por sentido común. Para la mayoría de problemas que requieren de una acción antiinflamatoria moderada, los COXIBS no tienen ninguna ventaja sobre el paracetamol [17].

### ¿Qué se conoce sobre los otros efectos adversos de los COXIBS?

Existe evidencia de alta calidad de que los COXIBS, en una característica que parece más asociada al tipo farmacológico que a una droga en particular, incrementan el riesgo de eventos cardiovasculares cuando son comparados con los AINES convencionales [18, 19]. Ello genera una mayor incidencia de infarto de miocardio (como fue el caso del rofecoxib, que fue retirado del mercado por dicho motivo). Este mayor riesgo cardiovascular, por lo menos de una forma contundente, no ha sido encontrado en otros AINES convencionales, por lo que las guías más recientes no mencionan ninguna restricción en este sentido [20].

Por otro lado, se han presentado algunos reportes adicionales de efectos colaterales como la hepatotoxicidad en algunos casos mortal, que recientemente llevó al retiro del mercado australiano del lumiracoxib [21].

Aunque se sigue acumulando información sobre las vías fisiopatológicas implicadas en estos efectos colaterales, y el modo en que los COXIBS son diferentes de los AINES [22], existe un consenso en que se debe ser muy prudente con el uso de estos fármacos, dado su potencial.

¿La industria farmacéutica propició la diseminación de información tendenciosamente errónea o incompleta?



En relación a los COXIBS, como ha ocurrido no pocas veces en la historia de este ramo industrial, se han venido descubriendo una serie de hechos que orientan a pensar que algunas compañías farmacéuticas han operado con malicia y un afán desmedido de introducir este producto indiscriminadamente, y maximizar sus retornos en plazo breve, desarrollando para ello distorsiones en la metodología científica habitualmente empleada.

La primera alerta se dio cuando una publicación denunció que el análisis favorable presentado en los primeros reportes relacionados a los COXIBs, y que fueron masivamente difundidos por los laboratorios productores, fue tendenciosamente recortado, y las diferencias reales entre los grupos no eran tan importantes como se mostraban inicialmente [23].

Por otro lado, cuando se demostró contundentemente que el rofecoxib estaba asociado una mayor cantidad de eventos coronarios, como es natural se levantaron sus sospechas sobre el hecho de que esta situación no hubiera sido evidenciada por los ensayos realizados para lanzar el producto [2, 8]. Varios editoriales entonces exploraron cómo podía haber sucedido algo así y encontraron que para varios estudios, los autores no habían reportado los eventos adversos cardiovasculares, o sólo habían mostrado los resultados para períodos de seguimiento más cortos, aunque se disponían de seguimientos más largos que permitían verificar la mayor incidencia de efectos adversos [24].

Más recientemente, a raíz de la revisión de documentos legalmente obtenidos de Merck relacionados a su producto Vioxx, se ha demostrado que, en relación al estudio ADVANTAGE (Assessment of Differences between Vioxx and Naproxen To Ascertain Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness): el ensayo fue totalmente diseñado por la división de Marketing de Merck, los datos científicos fueron manipulados libremente por la misma división de Merck, publicando lo que consideraba útil para sus fines de mercadeo, nada de esto era conocido por los diversos

participantes [25]. El artículo reporta que aunque se tienen indicios de que algo semejante ocurrió con otros seis estudios, ellos no pudieron obtener datos para demostrar esa hipótesis.

También a raíz de los conflictos legales en relación a Vioxx, se ha podido demostrar la existencia de una práctica de la que se tenía sospechas pero no había sido comprobada, la de los “escritores fantasma”. Esta práctica consiste en que empleados-investigadores de Merck, todos los cuales eran escritores desconocidos, diseñaban, escribían y contactaban con editoriales médicas que los irían a publicar. Para aparecer como autores en la edición pública de la revista, reclutaban a personalidades científicas influyentes afiliadas al mundo académico, las cuales recibían honorarios por aparecer como primero o segundo autor [26].

Los hechos antes mencionados son sólo unos cuantos ejemplos de una práctica sistemática de algunas compañías farmacéuticas, las cuales difícilmente pueden ser comprobadas, pero es ampliamente conocido que ejercen prácticas vedadas [27].

## Conclusiones

En la Atención Primaria hay condiciones particulares que deben ser consideradas al momento de elegir un medicamento con propiedades analgésicas y antiinflamatorias para nuestros pacientes:

-Primeramente, la probabilidad pretest o postest de problemas de mayor severidad que requieren un fármaco de elevado poder antiinflamatorio es intrínsecamente baja.

-En segundo lugar, en muchos de los pacientes que requieren estos fármacos hay un importante componente psicosocial, que requiere un abordaje integral no relacionado al tratamiento antiinflamatorio.

-Por último —y particularmente en aquella práctica ejercida en contextos de restricción de recursos como en Latinoamérica y donde no hay acceso universal a la seguridad social en los cuidados médicos y los recursos invertidos en recuperación de la salud deben ser retirados de otros rubros como alimentación, vivienda, vestido o



educación— la prescripción de un fármaco costoso sólo debe considerarse cuando la ganancia para la persona y la familia sea más importante que la de los productores del medicamento.

Considerando los elementos anteriormente colocados, la ya conocida gastrolesividad y otros efectos conocidos de los AINES convencionales, la efectividad de los COXIBS no muy diferente a los de los otros AINES y la presencia de diversos efectos adversos en estos últimos, que ponen en tela de juicio no sólo la relevancia de emplear COXIBS sino la propia necesidad de prescribir AINES como fármacos de primera línea, proponemos la siguiente recomendación basada en la evidencia:

- Realizar una adecuada ponderación de la severidad del problema que trae el paciente, de modo que si éste puede ser resuelto con acetaminofen, sea ésta la primera opción para intentar resolver los problemas que requieren analgesia antiinflamatoria y acuden a servicios de Atención Primaria [1]. El acetaminofen debe ser empleado a la dosis recomendada (1g cada 6 horas).
- Cuando el acetaminofen no sea suficiente para el control de los síntomas, o exista un componente inflamatorio manifiesto, la elección debe ser por el fármaco inhibidor no selectivo con la menor potencia antiinflamatoria posible [20] (Ver la escala de potencia antiinflamatoria en el texto de la sección 4 de este artículo).
- Considerar la existencia de factores de riesgo para mayor gastrolesividad en el paciente, tales como edad mayor de 60 años, antecedentes de síndrome ulceroso, entre otros, los cuales harían más importante la necesidad de protec-

ción gástrica [3]. En caso de requerir un fármaco diferente al acetaminofen, añadir al AINES no selectivo con la menor potencia antiinflamatoria posible para controlar los síntomas, los inhibidores de la bomba de protones, el cuyo uso combinado ha sido igualmente efectivo que los COXIBS y a un costo considerablemente menor [14, 15].

- Reservar el uso de los COXIBS para aquellos pacientes que requieren la terapia descrita en el punto anterior, y que por algún motivo no pueden consumir inhibidores de la bomba de protones. Opcionalmente incluir en este grupo a aquellos pacientes con recursos económicos suficientes para hacer indiferente la brecha en costo entre el uso de COX-2 o AINES combinados con inhibidores de la bomba de protones. Particularmente en estas circunstancias, la comodidad de consumir un solo comprimido en vez de dos, podría justificar su uso, pero considerar el riesgo cardiovascular.
- Dado el importante componente psicosocial que acompaña a muchos de los portadores de estos síntomas, es importante complementar el uso de cualquier fármaco, pero especialmente de los AINES, de una adecuada visión de contexto, implementando una adecuada relación médico-paciente con información complementaria extensiva y un abordaje complementario de los componentes personal y familiar que agraven el evento. Se debe establecer una alianza con el paciente y su familia para monitorizar los efectos adversos que originen el tratamiento recomendado, e interrumpir su uso inmediatamente que se presenten efectos adversos, para así evitar complicaciones mayores.

#### Reconocimiento

Colaboraron en esta "Actualización en Atención Primaria" los siguientes miembros del GEVAP: Dr. Miguel A. Suárez Bustamante, Dra. María Sofía Cuba Fuentes, Dr. Arturo Jurado Vega, Dra. Mirtha Terrones Córdor.

## BIBLIOGRAFIA

1. Schapochnick N. Indicadores de efectividad del proceso de atención primaria de la salud. *Gestión salud*. 2003; 2 (6): 6-22.
2. Ministerio de Salud, Dirección General de Salud del las Personas. Sistema de Gestión de la Calidad en Salud. Lima: DGSP-MINSA; 2001.
3. Ortiz-Quezada F, Méndez-Galván JF, Ritchie-Dunham J, Rosado Muñoz FJ. Las organizaciones inteligentes en la toma de decisiones en salud: el caso del dengue. *Salud pública Méx*. 1995; 37 (supl): 77-87.
4. Duran Echeverri E. ¿Donde ha quedado el lado humano de la atención?. *Actual enferm*. 2002; 5 (1): 6.
5. Campos Navarro R, García Vargas F, Barrón U, Salazar M, Cabral Soto J. La satisfacción del enfermo hospitalizado: empleo de hamacas en un hospital rural del sureste de México. *Rev. med. IMSS*. 1997; 35 (1): 135-144.
6. Álvarez Uribe FE. Sistema Integral de Auditoría. *CES Med*.



- 1998; 12 (1): 42-48.
7. IDEFIPERU. El SIS y los Establecimientos de Atención Primaria: ¿Cómo superar las discrepancias? RAMPA Rev At Integral Salud y Med Fam. 2006; 1 (1): 5-6.
8. Browman GP, Snider A & Ellis P. Negotiating for change. The healthcare manager as catalyst for evidence-based practice: changing the healthcare environment and sharing experience. Health Pap. 2003; 3 (3): 10-22.
9. Kruger E, Smith K & Tennant M. Non-working dental therapists: opportunities to ameliorate workforce shortages. Aust Dent J. 2007; 52 (1): 22-5.
10. Prochnow AG, Leite JL, Erdmann AL, Trevizan MA. O conflito como realidade e desafio cultural no exercício da gerência do enfermeiro. Rev. Esc. Enferm. USP. 2007; 41 (4): 542-550.
11. Harris MD. The physician as a member of the home health-care team. Home Healthc Nurse. 1998; 16 (11): 732-6.
12. Hook ML. Partnering with patients—a concept ready for action. J Adv Nurs. 2006; 56 (2): 133-43.
13. Orzano AJ, McInerney CR, Tallia AF, Scharf D & Crabtree BF. Family medicine practice performance and knowledge management. Health Care Manage Rev. 2008; 33 (1): 21-8.
14. Alvarez-Castillo F & Feinholz D. Women in developing countries and benefit sharing. Dev World Bioeth. 2006; 6 (3): 113-21.
15. Ortún V. Salud Pública: las políticas ayudan a aquellos que se ayudan a sí mismos (en los servicios de salud). Gac Sanit. 2007; 21 (6): 485-9.
16. Ministerio de Salud, PAAG. SBPT. Así funciona y se organiza la Asociación CLAS. Lima: PAAG-MINSA; 2000.
17. Cuba-Oré V. Gestión compartida de centros de salud: una experiencia de participación y control social. La Paz: MSD; 2003.
18. Del Carmen-Sara C. Efectos de la aplicación de un nuevo modelo de gestión con administración compartida, sobre la calidad de la atención en establecimientos de salud de la Provincia Constitucional del Callao. [Disertación de Maestría]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2003.
19. Altobelli L. Programa de Administración compartida y comités locales de administración de salud en Perú. Informe de caso. Reporte Final. Lima: IESE y Banco Mundial; 2000; Mayo. Reporte No.: s/n.
20. Cabrera-Arredondo H. Los comités locales de administración en salud (CLAS). ¿buenos o malos para la salud?. SITUA. 2003; 12: 54.
21. Urquiza R. Comentarios al Tema para el Debate: El SIS y los Establecimientos de Atención Primaria. RAMPA Rev At Integral Salud y Med Fam. 2006; 1 (1): 7.