

Actualización en la prevención de las úlceras gastroduodenales inducidas por antiinflamatorios no esteroideos y sus complicaciones

E. Diogène^{a,b,c}, M. Bosch^{a,b}, A. Vallano^{a,b,c},
L. Ibáñez^{a,b,c} y J.M. Baena^d

^aFundació Institut Català de Farmacología. Barcelona. España.
^bServicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

^cUniversitat Autònoma de Barcelona. España.
^dABS Dr. Carles Ribes. Institut Català de la Salut. Barcelona. España.

Introducción

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son ampliamente prescritos para el tratamiento de cuadros clínicos de dolor y procesos inflamatorios. No obstante, producen efectos adversos gastrointestinales que pueden ser graves y ser causa de ingreso hospitalario, sobre todo en los pacientes de edad avanzada. Estos efectos adversos son un problema de extraordinaria relevancia clínica, por su magnitud y gravedad, y, por tanto, es muy importante su prevención.

La prevención de las úlceras gastrointestinales inducidas por AINE y sus complicaciones se basa en: *a)* el uso, siempre que sea posible, de los analgésicos sin efecto antiinflamatorio, y *b)* si es necesario el uso de un AINE, en la selección de los que tienen menor riesgo, en el empleo de dosis bajas, y en el uso de tratamientos profilácticos asociados en los pacientes de mayor riesgo (edad avanzada, antecedentes de úlcera péptica y complicaciones gastrointestinales y tratamiento concomitante con fármacos anticoagulantes y corticoides, entre otros).

Correspondencia:
Eduard Diogène.
Fundació Institut Català de Farmacología.
Servei de Farmacología Clínica.
Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Passeig Vall d'Hebron, 119-129.
08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: ed@icf.uab.es

Palabras clave: Anti-inflammatory agents. Non-steroidal. NSAID. Peptic ulcer. Prevention. *Helicobacter pylori*.

En este artículo de actualización se revisan y discuten los artículos originales más relevantes que se han publicado durante los últimos años y en los que se ha evaluado el uso de nuevos AINE con un hipotético menor riesgo gastrointestinal y en la eficacia de diferentes estrategias terapéuticas para prevenir el riesgo de las úlceras inducidas por AINE. Se han utilizado las palabras clave *Anti-inflammatory agents, Non-steroidal, NSAID, Peptic ulcer, Prevention and control y Helicobacter pylori* para la identificación y selección de los artículos más relevantes, a partir de las bases de datos bibliográficas PubMed, SIETES (www.sietes.org), *Cochrane Database of Systematic Reviews* y *Cochrane Controlled Trials Register*, publicados desde el año 2000.

Terapéutica Diagnóstico Pronóstico Etiología Prevención

Los nuevos antiinflamatorios no esteroideos inhibidores selectivos de la COX-2

Varios estudios epidemiológicos sugieren que el riesgo de úlceras y complicaciones gastrointestinales difiere entre los distintos AINE. Recientemente, los nuevos AINE altamente selectivos para inhibir la COX-2, celecoxib y rofecoxib, se han promocionado como fármacos que tienen un menor riesgo gastrointestinal que el resto de AINE.

Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al, for the VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.

Objetivo. Evaluar la toxicidad gastrointestinal del rofecoxib en comparación con la del naproxeno en pacientes con artritis reumatoide.

Método. Se evaluó a 8.076 pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más (o de 40 años o más, que recibieran tratamiento crónico con corticoides). Se excluyó, entre otros motivos, a todos los pacientes con antecedentes de cirugía gastrointestinal alta, test de sangre oculta en heces positivo, tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS), misoprostol, inhibidores de la bomba de protones. Se asignó aleatoriamente a los pacientes a 50 mg de rofecoxib al día o a 1.000 mg de naproxeno al día. La variable principal fue la aparición de un acontecimiento gastrointestinal (perforación, obstrucción, hemorragia gastrointestinal [HGI] o úlcera gastroduodenal sintomática).

Resultados. Durante un seguimiento de 9 meses, se registraron 2,1 acontecimientos confirmados por 100 años-paciente entre los tratados con rofecoxib, y 4,5 por 100 años-paciente entre los tratados con naproxeno. El riesgo relativo fue de 0,5 (IC del 95%, 0,3-0,6%). Las tasas respectivas de perforación, obstrucción y HGI fueron de 0,6 y 1,4 por 100 años/paciente (RR = 0,4; IC del 95%, 0,2-0,8%; p = 0,005). La incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) fue menor entre los tratados con naproxeno (0,1%) que entre los tratados con rofecoxib (0,4%) (RR = 0,2; IC del 95%, 0,1-0,7%). La mortalidad global fue similar en ambos grupos. Los efectos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales como dispepsia, dolor abdominal, epigastralgias o náusea, que motivaron la retirada de un 3,5% de los expuestos a rofecoxib, y un 4,9% de los expuestos a naproxeno. La incidencia de

efectos adversos renales fue de un 1,2% en los tratados con rofecoxib y de un 0,9% en los tratados con naproxeno.

Conclusiones. Los autores concluyen que en pacientes con artritis reumatoide el tratamiento con rofecoxib se asocia con una menor incidencia de acontecimientos gastrointestinales, en comparación con naproxeno.

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 controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-55.

Objetivo. Determinar si el celecoxib se asocia con una menor incidencia de toxicidad gastrointestinal, en comparación con diclofenaco o ibuprofeno en pacientes con artrosis o artritis reumatoide.

Métodos. Ensayo clínico a doble ciego y multicéntrico. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir celecoxib (800 mg al día), ibuprofeno (2.400 mg al día) o diclofenaco (150 mg al día). Se permitió el uso de AAS como antiagregante. Los pacientes con enfermedad gastrointestinal activa o con úlcera gastroduodenal o esofágica diagnosticadas en los 30 días previos al estudio fueron excluidos. Se evitó el uso de antiulcerosos y de terapia erradicadora de *H. pylori* durante el seguimiento de los pacientes. La variable principal fue la incidencia de úlceras sintomáticas y complicaciones ulcerosas (hemorragia, perforación u obstrucción) durante los 6 meses de tratamiento.

Resultados. Se incluyó a 8.059 pacientes de los que 4.573 (57%) finalizaron los 6 meses de tratamiento. Las tasas anuales de complicaciones fueron de 0,76% con celecoxib frente a 1,45% con diclofenaco o ibuprofeno ($p = 0,09$), pero cuando se añadieron también las úlceras sintomáticas, estas tasas fueron de 2,08% con celecoxib frente a 3,54% con diclofenaco o ibuprofeno ($p = 0,02$). En los pacientes que no tomaban dosis bajas de AAS, las tasas de complicaciones fueron de 0,44% entre los expuestos a celecoxib y de 1,27% entre los expuestos a diclofenaco o ibuprofeno ($p = 0,04$); cuando se sumaban las úlceras sintomáticas, las tasas fueron de 1,40 frente a 2,91%, respectivamente ($p = 0,02$). En los pacientes que tomaban dosis bajas de AAS, las tasas de complicaciones o las tasas combinadas con úlceras sintomáticas no mostraron diferencias.

Conclusiones. Según los autores, el celecoxib, a dosis superiores a las habituales, se asoció con una menor incidencia de úlceras sintomáticas o complicaciones, y esta disminución de la toxicidad se observó de forma más clara entre los pacientes que no tomaban AAS.

Comentario

Estos dos grandes ensayos clínicos llaman la atención por varios motivos. En primer lugar, investigan los efectos de dos nuevos AINE (celecoxib y rofecoxib) que han generado muchas expectativas y una extraordinaria polémica. En segundo lugar, no persiguen el objetivo de comparar la eficacia de estos dos fármacos con otras alternativas, sino que pretenden comparar su toxicidad gastrointestinal con la de otros AINE. Para ello, han incluido a pacientes de bajo riesgo de presentar complicaciones digestivas asociadas con el tratamiento con AINE (de edad no muy avanzada, sin antecedentes de úlcera gastroduodenal). Además, estos es-

tudios no responden a la pregunta relevante para el clínico de si estos dos fármacos son más seguros que la asociación de AINE con un gastroprotector, porque se excluyó a los pacientes tratados con antiulcerosos. Por estos motivos, resulta sorprendente la enorme promoción para fomentar el uso de estos nuevos AINE en pacientes con riesgo elevado de úlcera gastroduodenal y que, además, se haya sugerido que no es necesario que su uso se acompañe de protección gastroduodenal. Para añadir mayor confusión aún, se ha sabido que lo publicado del ensayo CLASS no se corresponde con el diseño originalmente previsto. En realidad se trataba de dos ensayos clínicos diferentes y, además, inicialmente se había previsto realizar las comparaciones al cabo de un año de seguimiento (cuando las diferencias no eran estadísticamente significativas), y no a los 6 meses como apareció en la publicación¹. Por otra parte, también se ha sugerido que estos fármacos podrían incrementar el riesgo de trombosis cardiovascular², o bien presentar un efecto antiagregante mucho menor que otros AINE. En consecuencia, y aunque un reciente metaanálisis sugiere que el celecoxib presenta la misma eficacia pero menor toxicidad gastrointestinal que los AINE con los que se ha comparado³, son necesarios más estudios, con seguimientos más prolongados, en pacientes con más riesgo de complicaciones y comparativos con la alternativa de prescribir un AINE más un gastroprotector para definir mejor la relación beneficio/riesgo de estos medicamentos y su lugar en terapéutica.

Bibliografía

1. Jüni P, Rutjes AWS, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? Adequate analysis of the CLASS trial indicates that this may not be the case. *BMJ* 2002;324:1287-8.
2. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286:954-9.
3. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002;325:619-26.

Terapéutica Diagnóstico Pronóstico Etiología Prevención

Prevención del riesgo con tratamientos asociados. Fármacos antisecretores

En la prevención de las úlceras gastroduodenales inducidas por AINE, los análogos de las prostaglandinas, los inhibidores de la bomba de protones y los antihistamínicos H₂ se han mostrado eficaces. No obstante, la mayoría de los datos disponibles se basan en su efecto sobre los síntomas o la presencia de lesiones endoscópicas.

Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, et al. Prevention of NSAID-induced

gastroduodenal ulcers (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.

Objetivo. Revisión actualizada sobre la eficacia de diferentes fármacos para la prevención de la toxicidad gastrointestinal inducida por AINE, en los pacientes que requieren un tratamiento crónico con AINE.

Métodos. Se realizó una búsqueda bibliográfica para identificar los ensayos clínicos controlados en bases de datos electrónicas hasta 2002. Se incluyeron los ensayos clínicos controlados con distribución aleatoria sobre la eficacia de los análogos de las prostaglandinas, antagonistas de los receptores H_2 o inhibidores de la bomba de protones para la prevención de la toxicidad gastrointestinal inducida por AINE.

Resultados. Se incluyeron 40 ensayos clínicos. Todas las dosis de misoprostol redujeron el riesgo de úlceras endoscópicas. El misoprostol a dosis de 800 μ g al día se mostró más eficaz que a dosis 400 μ g al día para la prevención de úlceras gástricas endoscópicas (RR = 0,17 y RR = 0,39 respectivamente, $p = 0,0055$); pero no se observó una relación dosis-respuesta con las úlceras duodenales. El misoprostol causó diarrea a cualquier dosis, aunque fue significativamente superior con dosis de 800 μ g al día que con dosis de 400 μ g al día ($p = 0,0012$). El misoprostol se ha mostrado eficaz para reducir las complicaciones de las úlceras pépticas. Los antihistamínicos H_2 a dosis estándar y los inhibidores de la bomba de protones fueron eficaces para reducir el riesgo de úlceras duodenales endoscópicas. Los antihistamínicos H_2 (sólo a dosis del doble de las habituales) y los inhibidores de la bomba de protones fueron eficaces para reducir el riesgo de úlceras endoscópicas gástricas (RR = 0,44; IC del 95%, 0,26-0,74% y RR = 0,40; IC del 95%, 0,32-0,51%, respectivamente), y fueron mejor tolerados que el misoprostol.

Conclusiones. Según los autores, el misoprostol, los inhibidores de la bomba de protones y los antihistamínicos a dosis altas son eficaces para prevenir las úlceras endoscópicas duodenales y gástricas asociadas al uso crónico de AINE. Las dosis menores de misoprostol son menos eficaces y todavía producen diarrea. Sólo el misoprostol a dosis de 800 μ g al día ha mostrado ser eficaz para disminuir el riesgo de complicaciones ulcerosas (hemorragia, perforación u obstrucción).

Lanas A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreño S, Guardia J, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2000;343:834-9.

Antecedentes. En estudios en animales se ha observado que la administración de fármacos liberadores de óxido nítrico (como la nitroglicerina por vía transdérmica) previene la lesión gástrica inducida por AINE y acelera la cicatrización de las úlceras. No obstante, el óxido nítrico inhibe la agregación plaquetaria y podría contribuir a la hemorragia por una úlcera.

Objetivo. Determinar el riesgo de HGI asociado al uso de AAS a dosis bajas, otros AINE y nitratos.

Métodos. Estudio de casos y controles en 4 hospitales españoles. Para la mayoría de los pacientes se seleccionaron dos controles, uno hospitalario y uno extrahospitalario (seleccionado entre pacientes atendidos por los mismos médicos de APS), emparejados por edad y sexo. El tratamiento con AINE fue definido como el uso de uno de estos fármacos en cualquier momento en la semana anterior al ingreso y el tratamiento

con AAS como el uso continuado de hasta 300 mg al día para profilaxis cardiovascular.

Resultados. Se incluyeron 1.122 casos y 2.231 controles (1.109 hospitalarios y 1.122 extrahospitalarios). El riesgo de HGI se asoció a antecedente de HGI (23,5% de los casos y 4,1% de los controles), antecedente de úlcera (35,7 frente a 11,7%), y a la presencia de enfermedad reumática (23,9 frente a 17,3%), de enfermedad cardiovascular (13,0 frente a 9,9%) y de accidente cerebrovascular (14,1 frente a 8,9%). La causa de la HGI actual fue una úlcera duodenal en 43% de los casos, úlcera gástrica en 29,6%, lesión aguda de la mucosa gastroduodenal en 19,8% y esofagitis en 7,7%. Tras ajustar por edad, sexo y factores de riesgo clínicos, el uso de AINE se asoció con un aumento de riesgo de HGI (OR = 7,4; IC del 95%, 4,5-12,0%), basado en 520 casos expuestos (46%) y 229 controles (10,3%). El AAS a dosis bajas (10,7% de los casos y 9,2% de los controles) se asoció a un riesgo de 2,4 (IC del 95%, 1,8-3,3%). Se observó una disminución del riesgo de HGI tanto con el uso de nitratos (OR = 0,6; IC del 95%, 0,4-0,9%), como de antisecretores (omeprazol, ranitidina o famotidina) (OR = 0,6; IC del 95%, 0,4-0,8%). La disminución del riesgo de HGI asociado a los nitratos se observó para los preparados de vía oral y los de vía transdérmica. El uso de antiácidos no se asoció a disminución del riesgo. El riesgo de HGI en pacientes tratados con AINE fue superior con dosis altas o durante períodos cortos de tratamiento (menos de un mes) que con dosis más bajas o durante períodos de tratamiento más prolongados.

Conclusiones. Los autores indican que el uso de nitratos se asocia a una disminución del riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Comentario

Los resultados de la revisión sistemática actualizada confirman y corroboran la eficacia del misoprostol, los inhibidores de la bomba de protones y los antihistamínicos H_2 en la prevención de las úlceras pépticas inducidas por AINE, aunque hay algunas diferencias entre ellos. El misoprostol reduce la incidencia de úlceras gástricas y duodenales, y también previene las complicaciones, pero se asocia a una elevada incidencia de efectos adversos gastrointestinales (sobre todo diarrea)¹. Los antihistamínicos H_2 a dosis habituales reducen las úlceras duodenales, pero sólo a dosis altas (doble de las habituales), reducen también las gástricas. Los inhibidores de la bomba de protones previenen ambos tipos de úlceras en pacientes con antecedente de úlcera, y son mejor tolerados y más cómodos que el misoprostol^{2,3}. Aunque algunos estudios observacionales sugieren que los antihistamínicos H_2 y los inhibidores de la bomba de protones podrían disminuir la incidencia de complicaciones hemorrágicas de las úlceras inducidas por AINE, faltan ensayos clínicos que confirmen su eficacia.

Por otro lado, el estudio observacional comentado sugiere que el uso de nitratos se asocia a una disminución del riesgo de HGI. En estudios de experimentación básica se ha observado que el óxido nítrico incrementa el flujo de sangre en la mucosa gástrica e inhibe la adhesión de los leucocitos al endotelio de la microcirculación gastrointestinal. No obstante, los mecanismos de las lesiones agudas no son necesariamente los mismos que los de las lesiones crónicas o las complicaciones graves. Por otro lado, en la HGI por AINE puede contribuir la inhibición plaquetaria, además

del efecto inhibidor de las prostaglandinas. Por tanto, habrá que esperar los resultados de los ensayos clínicos en curso con nuevos AINE que liberan óxido nítrico para determinar su eficacia en esta situación⁴.

Bibliografía

1. 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. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 241-9.
2. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al, for the Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:727-34.
3. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, Racz I, Howard JM, van Rensburg CJ, et al, for the Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:719-26.
4. Skelly MM, Hawkey CJ. Potential alternatives to COX 2 inhibitors. *BMJ* 2002;324:1289-90.

Terapéutica Diagnóstico Pronóstico Etiología Prevención

Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* y antiinflamatorios no esteroideos

Los AINE y la infección por *H. pylori* son factores de riesgo frecuentes de enfermedad ulcerosa péptica. Sin embargo, en los pacientes infectados por *H. pylori* y tratados con AINE es controvertido si *H. pylori* incrementa el riesgo de desarrollar úlceras gastroduodenales, y, por tanto, existe incertidumbre sobre la necesidad de erradicar *H. pylori* en estos pacientes.

Chan FKL, Chung SCS, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VKS, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001;344:967-73.

Antecedentes. Algunos pacientes que desarrollan hemorragia digestiva por AAS o AINE, también están infectados con *H. pylori*. Se desconoce si la infección por *H. pylori* es un factor de riesgo en estos pacientes cuando deben seguir un tratamiento con AINE, ya sea como prevención cardiovascular o como tratamiento de enfermedades reumáticas.

Objetivo. Evaluar si es más efectivo el tratamiento erradicador de *H. pylori* o el tratamiento con omeprazol para prevenir la recurrencia de HGI en pacientes que deben volver a tomar AAS o AINE, después de un primer episodio de HGI.

Métodos. Se incluyó 896 pacientes que habían presentado una HGI, bien con dosis bajas de AAS (482 pacientes), utilizadas en la prevención cardiovascular, o bien con otros AINE para el tratamiento de artritis (414). Se seleccionó a sólo los pacientes infectados por *H. pylori* y que fueron tratados con omeprazol (20 mg al día) durante 8 semanas o

hasta la cicatrización de las úlceras. Después de la curación se inició un tratamiento con 80 mg de AAS en los pacientes con enfermedades cardiovasculares (150 pacientes) y de 500 mg de naproxeno dos veces al día en los pacientes con artritis (250 pacientes). Los pacientes de ambos grupos fueron aleatorizados a recibir omeprazol (20 mg al día) durante 6 meses o una pauta erradicadora de *H. pylori* (bismuto, tetraciclina y metronidazol durante 1 semana) más 6 meses de placebo.

Resultados. A los 6 meses, no hubo diferencias significativas en las tasas de recurrencia de hemorragia en los usuarios de AAS (0,9% en el grupo de omeprazol y 1,9% en el grupo tratado con la pauta erradicadora). En el grupo asignado a naproxeno, la recurrencia de hemorragia fue significativamente inferior con omeprazol (4,4%) frente al tratamiento erradicador (18,8%).

Conclusiones. Según los autores, el tratamiento erradicador fue tan eficaz como el omeprazol para prevenir la recurrencia de HGI en pacientes tratados con dosis bajas de AAS. Sin embargo, la erradicación de *H. pylori* no fue suficiente en usuarios de dosis convencionales de naproxeno. En éstos, sería conveniente realizar la profilaxis con inhibidores de la bomba de protones.

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.

Antecedentes. En pacientes con antecedentes de complicaciones digestivas que están infectados por *H. pylori* y que toman AAS a bajas dosis en tratamientos prolongados, se desconoce si tras la erradicación es necesario mantener la supresión ácida para prevenir la recurrencia de estas complicaciones.

Métodos. Se incluyó a 123 pacientes con úlceras complicadas después del uso continuado (> 1 mes) de bajas dosis de AAS (< 325 mg) e infectados por *H. pylori*. Tras un tratamiento erradicador de una semana (lansoprazol, amoxicilina y claritromicina) y antisecretor de 8 semanas (famotidina: 40 mg al día) los pacientes con úlceras curadas y *H. pylori* erradicado fueron aleatorizados a recibir un tratamiento con AAS a dosis bajas (100 mg al día) y lansoprazol (30 mg al día) o un tratamiento con AAS, a las mismas dosis, y placebo durante 12 meses. La variable principal del estudio fue la recurrencia de las complicaciones ulcerosas (HGI, obstrucción gástrica o perforación gastroduodenal).

Resultados. Presentaron una complicación ulcerosa un 14% (9/61) de los pacientes del grupo placebo y un 1,6% (1/62) de los pacientes tratados con lansoprazol ($p = 0,08$). Entre los 10 pacientes con complicaciones ulcerosas, 4 presentaron una recurrencia de la infección y 2 tomaron, además, otros AINE (todos eran pacientes del grupo placebo). No se observaron diferencias de mortalidad entre los dos grupos.

Conclusiones. Según los autores, en los pacientes que han presentado complicaciones gastroduodenales asociadas con el tratamiento prolongado con dosis bajas de AAS, el tratamiento continuado con lansoprazol después del tratamiento erradicador de *H. pylori* disminuye la recurrencia de nuevas complicaciones gastroduodenales.

Comentario

Un reciente metaanálisis de varios estudios epidemiológicos que han evaluado el papel de la infección por *H. pylori* y los AINE como factores de riesgo ulcerogénico concluye que existe un efecto sinérgico entre ambos factores sobre el desarrollo de úlcera péptica y HGI¹. No obstante, en los pacientes infectados por *H. pylori* y tratados con AI-

NE es controvertida la eficacia de su erradicación para disminuir el riesgo de úlceras gastrointestinales^{2,3}. El tratamiento erradicador parece reducir el riesgo de úlcera péptica en pacientes infectados por *H. pylori* sin un uso continuado previo de AINE y que inician un tratamiento prolongado con un AINE^{2,4}. Sin embargo, en pacientes con un uso continuado previo de AINE y en los que se detecta infección por *H. pylori*, el tratamiento erradicador no parece reducir el riesgo de úlcera péptica³. Estos dos ensayos comentados aportan información adicional respecto a los pacientes con complicaciones gastrointestinales (sobre todo HGI) secundarias al uso de AINE y que también están infectados por *H. pylori*. Los resultados sugieren que en estos pacientes, independientemente de la erradicación de *H. pylori*, debería hacerse gastroprotección con un antiulceroso (en los ensayos se han evaluado los inhibidores de la bomba de protones). Sin embargo, todavía no sabemos si en estos pacientes es más eficaz hacer un tratamiento erradicador y después continuar con un antiulceroso

o iniciar directamente un tratamiento antiulceroso sin necesidad de la erradicación.

Bibliografía

1. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. Lancet 2002;359:14-22.
2. Chan FK, Sung JJ, Chung SC, To KF, Yung MY, Leung VK, et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. Lancet 1997;350:975-9.
3. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, van Rensburg CJ, Filipowicz-Sosnowska A, Lanas A, et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. Helicobacter Eradication for Lesion Prevention. Lancet 1998;352: 1016-21.
4. Chan FK, To KF, Wu JC, Yung MY, Leung WK, Kwok T, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. Lancet 2002;359:9-13.

Conclusiones

- Se ha sugerido que los nuevos AINE inhibidores selectivos de la COX-2 tienen una mayor seguridad gastrointestinal que el resto de AINE, aunque no se ha confirmado en estudios a largo plazo ni en pacientes con riesgo elevado de complicaciones gastrointestinales. Tampoco hay pruebas definitivas de que estos fármacos sean más seguros que el resto de AINE respecto a otros efectos indeseados. Son necesarios más estudios, con seguimientos prolongados, para definir mejor la relación beneficio/riesgo de los nuevos AINE y su lugar en la terapéutica.
- El misoprostol a dosis de 800 µg reduce no sólo el riesgo de úlceras gástricas y duodenales inducidas por AINE, sino también el de sus complicaciones, pero se asocia a una elevada incidencia de efectos adversos gastrointestinales.
- Los antihistamínicos H₂ disminuyen el riesgo de úlceras duodenales, pero sólo a dosis altas reducen las gástricas. Los inhibidores de la bomba de protones previenen las úlceras gástricas y duodenales en pacientes con antecedentes de úlcera péptica y tratados con AINE. Los antiácidos no se han mostrado eficaces.
- Los resultados de estudios observacionales indican que el uso de nitratos se asocia a una disminución del riesgo de HGI en pacientes tratados con AINE. Actualmente hay ensayos clínicos en curso para determinar la eficacia del óxido nítrico en la prevención de las úlceras inducidas por AINE.
- El tratamiento erradicador de *H. pylori* para reducir el riesgo de úlcera péptica en pacientes infectados y que inician un tratamiento prolongado con un AINE es controvertido.