

JORNADA DE ACTUALIZACIÓN EN GASTROENTEROLOGÍA APLICADA

Nuevos avances en efectos adversos por AINE en el tracto gastrointestinal

Ángel Lanas

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza. España.

RESUMEN

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE)/aspirina es la causa fundamental de complicaciones gastrointestinales. Las medidas de prevención de estas complicaciones se han reducido como consecuencia de la retracción en la prescripción de los inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa-2 por los problemas vasculares asociados a su uso. El tratamiento con AINE, antígregantes plaquetarios o anticoagulantes se asocia al incremento del riesgo de hemorragia digestiva alta. En este contexto, los inhibidores de la bomba de protones proporcionan la protección más efectiva para todos ellos. El uso de coxibs sigue siendo una opción válida en pacientes de riesgo. Datos recientes señalan que la combinación de dosis bajas de aspirina y 200 mg/día de celecoxib se asocia a poca toxicidad gastrointestinal. En pacientes con historia de hemorragia por úlcera gastrointestinal, la opción de celecoxib (400 mg/día) y esomeprazol (20 mg/día) es muy segura. La evidencia señala que los AINE se asocian a un incremento del riesgo de complicaciones en el esófago y el tracto gastrointestinal inferior. Los estudios de campo señalan también que la dispepsia es un efecto secundario que afecta a uno de cada 3 usuarios y que la pirosis es un síntoma frecuente.

Palabras clave: *Úlcera péptica. Aspirina. Inhibidores de la bomba de protones. Hemorragia gastrointestinal.*

ADVANCES IN THE ADVERSE EFFECTS OF NSAIDS IN THE GASTROINTESTINAL TRACT

Non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and aspirin therapy are the first cause of gastrointestinal complications. The preventive measures against these complications have been reduced since prescription of selective cyclooxygenase-2 inhibitors (COXIBS) has markedly decreased due to the vascular problems associated with their use. NSAID, platelet antiaggregant, or anticoagulant therapy is associated with an increased risk of upper gastrointestinal hemorrhage. In these patients, proton pump inhibitors provide the most effective protection against this risk. The use of COXIBS continues to be a valid option in at-risk patients. Recent data indicate that the combination of low-dose aspirin and 200 mg/day of celecoxib is associated with low gastrointestinal toxicity. In patients with a history of bleeding due to gastrointestinal ulcer, the option of celecoxib (400 mg/day) and esomeprazole (20 mg/day) has good safety. The evidence indicates that NSAIDs are associated with an increased risk of complications in the esophagus and lower gastrointestinal tract. Observational studies also indicate that gastric distress is a secondary effect affecting one out of three users and that pyrosis is a frequent symptom.

genase-2 inhibitors (COXIBS) has markedly decreased due to the vascular problems associated with their use. NSAID, platelet antiaggregant, or anticoagulant therapy is associated with an increased risk of upper gastrointestinal hemorrhage. In these patients, proton pump inhibitors provide the most effective protection against this risk. The use of COXIBS continues to be a valid option in at-risk patients. Recent data indicate that the combination of low-dose aspirin and 200 mg/day of celecoxib is associated with low gastrointestinal toxicity. In patients with a history of bleeding due to gastrointestinal ulcer, the option of celecoxib (400 mg/day) and esomeprazole (20 mg/day) has good safety. The evidence indicates that NSAIDs are associated with an increased risk of complications in the esophagus and lower gastrointestinal tract. Observational studies also indicate that gastric distress is a secondary effect affecting one out of three users and that pyrosis is a frequent symptom.

Key words: *Peptic ulcer. Aspirin. Proton pump inhibitor. Gastrointestinal bleeding.*

INTRODUCCIÓN

Los estudios relacionados con la utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y el tracto digestivo tanto los relacionados con los efectos secundarios derivados de su utilización como los derivados de su efecto beneficioso en algunas enfermedades, como el cáncer de colon u otras neoplasias gastrointestinales, han sido numerosos en el último congreso de la American Gastroenterological Association (AGA), y en muchos casos han supuesto un paso más en el conocimiento esbozado en años anteriores. En esta revisión sólo nos centraremos en los relacionados con los efectos secundarios gastrointestinales. En primer lugar, se describirán los estudios que, a mi juicio, han sido los mejores, por su mayor relevancia científica o impacto en la práctica clínica; posteriormente, los que, sin ser los mejores, son relevantes para la práctica clínica, y finalmente, se señalarán otros interesantes que merecen

Correspondencia: A. Lanas.
Hospital Clínico Universitario.
Avda. San Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza. España.
Correo electrónico: alanas@unizar.es

un comentario especial. No obstante, antes de entrar en materia, quizá merezca la pena recalcar que un estudio europeo destaca que *Helicobacter pylori* ha dejado de ser la primera causa de úlcera péptica en Dinamarca, mientras que el uso de AINE o aspirina ha pasado a ser la primera¹, al menos, curiosamente, para los diagnósticos de úlcera duodenal. Este hecho tiene importancia, ya que es una tendencia que se registra en otros países desarrollados. España aún está lejos de esta situación², pero no cabe duda de que el uso de AINE y aspirina como causa fundamental de úlcera péptica está creciendo de manera absoluta y relativa. Esta tendencia no parece que vaya a truncarse en tanto en cuanto el uso de AINE convencionales no se ha visto desplazado por el uso de los inhibidores de la ciclooxygenasa (COX) 2, menos lesivos para el tracto digestivo pero que han demostrado ser tóxicos para el sistema cardiovascular³. Aunque este efecto secundario posiblemente está presente en todos los AINE⁴, el impacto mediático alcanzado por algunos de los estudios con coxibs y las restricciones por motivos económicos impuestas por la administración han hecho que su prescripción se haya retraído de manera notable.

LO MEJOR

Inhibidores de la bomba de protones combinados con coxibs, la mejor opción en el paciente de riesgo alto con historia de hemorragia previa por úlcera

Los estudios llevados a cabo por el grupo de Chan et al⁵, en Hong Kong, siguen deparando resultados notables que responden a preguntas clave. Ya hace unos años este grupo demostró que, en pacientes de riesgo alto, con historia previa de hemorragia por *ulcus* péptico que precisan AINE, la opción de tratar con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) era mejor que la erradicación con *H. pylori*, ya que la recurrencia hemorrágica por *ulcus* fue notablemente mejor con un IBP (en este caso, omeprazol, 20 mg/día). Posteriormente, el grupo demostró que la opción AINE + IBP (naproxeno 500 mg/12 h + omeprazol 20 mg/día), en este grupo de alto riesgo, era igual de segura para el tracto digestivo que la opción coxib (celecoxib, 200 mg/12 h)⁶. Recientemente, estos hallazgos han sido confirmados por Lai et al⁷, analizando la seguridad de la combinación de diclofenaco 150 mg/día + lansoprazol (30 mg/día) frente a celecoxib, 200 mg/día, que tam-

bién ha demostrado ser comparable (tabla I). No obstante, los análisis de estos datos demuestran que, en este grupo de pacientes, el tratamiento con cualquiera de estas estrategias todavía se asocia a una elevada tasa residual de recurrencia hemorrágica. La cuestión, ahora, es saber si la combinación de un IBP con un coxib consigue reducir esta tasa. Algunos datos epidemiológicos han señalado que los pacientes que reciben una combinación de ambas estrategias tienen una reducción del riesgo cercana al 25% respecto al uso de un coxib solo⁸. En este congreso, el grupo de Chan⁹ ha presentado los datos de su último ensayo, en el que ha demostrado que, tras 12 meses de tratamiento, los pacientes con historia previa de hemorragia que recibieron la combinación de celecoxib 200 mg/12 h + esomeprazol 20 mg/día no presentaron ningún episodio de hemorragia digestiva por úlcera frente al 8,9% de los pacientes a los que se administró celecoxib solo, a las mismas dosis (tabla I).

Inhibidores de la bomba de protones: la mejor alternativa en prevención de gastropatía por AINE, aspirina o antiagregantes

Desde la retirada del rofecoxib, debido a los datos del estudio APPROVE³, donde se demostró que su administración se asociaba a un incremento del riesgo cardiovascular, que se vio que era extensible al resto de los coxibs y muy posiblemente al resto de los AINE⁴, el uso de coxib ha descendido de manera progresiva a escala mundial. Los datos más recientes señalan, además, que esto se ha acompañado de una progresiva pérdida de la calidad en la prescripción¹⁰. En este congreso de la AGA, se han presentado datos en este sentido, donde se señala que entre la población de pacientes mayores de 65 años incluidos en el programa de MediCal (Medicaid de California), la proporción de pacientes que no reciben un inhibidor selectivo de la COX-2 o un AINE asociado a misoprostol o IBP ha crecido de manera notable en el período de 2004 a 2006¹¹. Este hecho cobra especial relevancia, ya que de 1995 a 2004 el porcentaje de pacientes que no recibía ninguna medida efectiva de prevención se redujo de un 91 a un 14%, respectivamente. Por el contrario, en el siguiente período analizado (2005), esta proporción ascendió al 35%, debido fundamentalmente a un descenso en la prescripción de coxibs y a un aumento del de los AINE tradicionales sin la coterapia adecuada con IBP o misoprostol.

TABLA I. Frecuencia de recurrencia de hemorragia digestiva alta por *ulcus* con diferentes alternativas terapéuticas, en pacientes con historia previa de hemorragia por *ulcus*

Estudio	Duración (meses)	Tratamiento 1 Frecuencia complicaciones	Tratamiento 2 Frecuencia complicaciones
Chan et al ⁵	6	Naproxeno + erradicación <i>H. pylori</i> (18,8%)	Naproxeno + omeprazol 20 mg/día (4,4%)
Chan et al ⁶	6	Diclofenaco + omeprazol 20 mg/día (6,4%)	Celecoxib 200 mg/12 h (4,9%)
Lai et al ⁷	6	Naproxeno + lansoprazol 30 mg/día (6,3%)	Celecoxib 200 mg/24 h (3,7%)
Chan et al ⁹	12	Celecoxib 400 mg (6,8%)	Celecoxib 400 + esomeprazol 20 mg/día (0%)

La dosis de omeprazol, lansoprazol y esomeprazol, en tomas de una vez al día. Las dosis de naproxeno van de 500 mg/12 h (Chan et al^{5,6}) a 750 mg/día (Lai et al⁷). Las dosis de celecoxib en Chan et al⁹ son de 200 mg/12 h.

Conscientes de hechos similares, un estudio llevado a cabo en España, de la mano de los estudios multicéntricos AEG, señala la ausencia de ensayos que analicen el efecto de los antisecretores en la prevención de hemorragias digestivas por úlcera en una población de riesgo diferente de la que presenta historia previa de hemorragia por úlcera péptica⁵⁻⁷. Por ello, en este estudio, precisamente se analiza el efecto de los antisecretores en el riesgo de hemorragia digestiva alta por úlcera péptica asociada a AINE, aspirina u otros antiagregantes en la población general que los recibe en práctica clínica habitual¹². El estudio señala datos de interés, ya que demuestra que tanto los IBP como los anti-H₂ o los nitratos se asocian a una reducción del riesgo de hemorragia digestiva alta por AINE o aspirina, pero los datos más consistentes y la mayor reducción del riesgo se alcanzan con el uso de IBP. El estudio también resalta que el uso de antiagregantes diferentes de la aspirina y anticoagulantes se asocia a un incremento del riesgo de hemorragia por úlcera¹³ y que sólo el uso concomitante de IBP reduce de manera significativa el riesgo de hemorragia digestiva alta en el caso de los antiagregantes (fig. 1). Ninguno de los 3 tipos de agentes (IBP, anti-H₂ y nitratos) reduce de manera significativa el riesgo asociado al uso de anticoagulantes.

¿Precisa su paciente AINE y toma aspirina?: prescriba las dosis más bajas posibles de celecoxib y de aspirina

Algunos estudios de índole epidemiológico^{13,14} y ensayos clínicos^{15,16} han demostrado que el uso concomitante de AINE y aspirina se asocia a un incremento del riesgo de hemorragia digestiva por úlcera y que la aspirina reduce el beneficio gastrointestinal de los coxibs. No obstante, la cuestión es si, a pesar de ello, el beneficio gastrointestinal de los coxibs es superior al de los AINE clásicos en el paciente que está tomando aspirina. En este congreso se han presentado 2 estudios que han intentado responder a esta pregunta desde diferentes perspectivas. El más interesante es un ensayo doble ciego, donde los pacientes fueron aleatorizados a recibir placebo + aspirina a dosis

de 81 mg de aspirina frente a celecoxib 200 mg/día + aspirina 81 mg/día, o naproxeno 500 mg/12 h + aspirina 81 mg/día. La endoscopia efectuada 7 días más tarde demuestra la baja frecuencia de úlceras gastroduodenales asociadas a la combinación celecoxib + aspirina frente a la de naproxeno + aspirina, que en cualquier caso es más frecuente que la observada con aspirina sola en ambas combinaciones¹⁷ (fig. 2). El otro estudio tiene una aproximación epidemiológica retrospectiva y evalúa la incidencia de hemorragia digestiva alta en pacientes que toman inhibidores selectivos de la COX-2 (tomados como referencia) frente a episodios en pacientes que toman AINE tradicionales, AINE + aspirina a dosis bajas o inhibidores selectivos de la COX-2 + aspirina a dosis bajas. Los datos del estudio señalan que la incidencia de episodios fue mayor con la combinación AINE + aspirina, seguida por la de AINE tradicionales; en ambos casos los episodios se asociaron a un incremento del riesgo significativo respecto a la de los inhibidores selectivos de la COX-2. Los pacientes que utilizaron estos fármacos junto a aspirina no presentaron diferencias significativas (riesgo relativo [RR] = 0,96; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,57-1,61) respecto a la observada con inhibidores selectivos de la COX-2 solos¹⁸.

En conjunto, estos datos señalan que, en caso de precisar un AINE, los pacientes que toman aspirina a dosis bajas deberían recibir un coxib a las dosis más bajas posibles, ya que parece la combinación más segura en el sistema gastrointestinal. El problema para trasladar esto a la práctica clínica es que no se puede desligar del hecho cardiovascular. Los coxibs aumentan el riesgo de episodios cardiovasculares, efecto que parece dependiente de la dosis y, posiblemente, del tiempo de uso, así como del riesgo cardiovascular basal^{3,19}. Por otra parte, los datos epidemiológicos señalan que el celecoxib a dosis de 200 mg/día parece un fármaco seguro o, cuando menos, no peor que otros AINE utilizados en la práctica clínica²⁰. Bajo esta óptica, la combinación celecoxib 200 mg/día + aspirina a dosis de 80-100 mg/día sería apropiada y quizás la mejor opción, si con esta dosis se controlan los síntomas reumáticos para los que se ha prescrito. El problema es que si el paciente toma aspirina por haber presentado

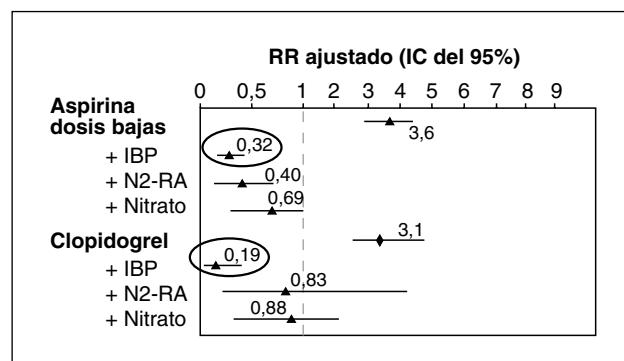


Fig. 1. Efecto de los inhibidores de la bomba de protones (IBP), anti-H₂ y nitratos en el riesgo de hemorragia digestiva alta por aspirina y clopidogrel. (Tomada de Lanas et al¹².)

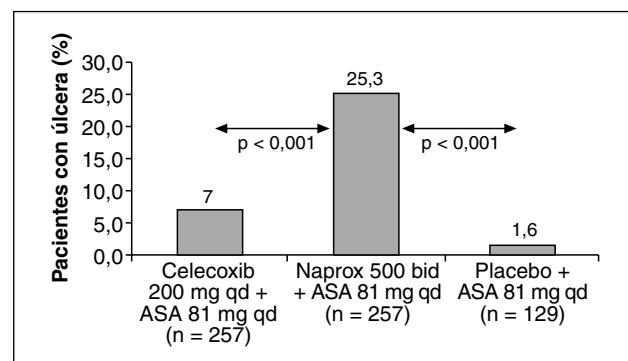


Fig. 2. Incidencia de úlceras endoscópicas con celecoxib frente a naproxeno en pacientes que toman aspirina a dosis bajas (81 mg/día). (Tomada de Goldstein et al¹⁷.)

un episodio cardiovascular previo, el celecoxib, así como otros coxibs, está contraindicado (véase ficha técnica) de acuerdo con las directrices de la EMEA, en Europa, aunque no por la Food and Drug Administration (FDA) o a la agencia del medicamento canadiense. Esto sitúa al prescriptor en una situación compleja, en la que la evidencia se interpreta de manera diferente según las agencias reguladoras. En cualquier caso, en España, ante esa situación, el paciente debe recibir AINE + aspirina. Los datos señalan que en esta circunstancia el riesgo gastrointestinal es elevado y debe recibir de adicionalmente un IBP¹⁹. La cuestión no resuelta todavía es si este paciente que precisa AINE y toma aspirina precisa gastroprotección adicional con un coxib a dosis bajas. Las recomendaciones actuales señalan que debería prescribirse un IBP si existen otros factores de riesgo que aumenten de adicionalmente el riesgo²¹.

ESTUDIOS CON IMPACTO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Coxibs más seguros que los AINE clásicos en pacientes con factores de riesgo

Que los inhibidores selectivos de la COX-2 son más seguros para el tracto digestivo que los AINE tradicionales es algo conocido y bien aceptado¹⁹. Menos evidencia existe acerca de su beneficio gastrointestinal en pacientes de riesgo. El lumiracoxib es un coxib próximo a salir en el mercado español y ya está disponible en diferentes países del mundo, entre ellos el Reino Unido. TARGET fue el megaestudio diseñado para evaluar el riesgo digestivo de dosis altas de este nuevo coxib, frente al naproxeno y el ibuprofeno. Los resultados globales demostraron que el lumiracoxib se asocia a una reducción del 79% en la incidencia de complicaciones gastrointestinales¹⁵ y a una toxicidad cardiovascular similar que los AINE clásicos evaluados en este estudio, con una duración de 12 meses²². En este congreso se presentaron datos adicionales analizando la seguridad gastrointestinal de lumiracoxib en pacientes ≥ 65 años. Los datos señalan que el lumiracoxib a dosis de 400 mg/día es mucho más seguro que los AINE tradicionales (naproxeno a dosis de 500 mg/12 h o ibuprofeno a dosis de 600 mg/6 h), con una incidencia de complicaciones por úlcera del 0,29 frente al 1,42% ($p < 0,0001$) en pacientes ≥ 65 años que no toman aspirina. Sin embargo, estas diferencias desaparecieron en los pacientes que tomaban de manera concomitante aspirina a dosis de prevención cardiovascular²³. Estos datos señalan que el lumiracoxib es más seguro que los AINE clásicos en pacientes de edad avanzada, el factor de riesgo más frecuente en pacientes con enfermedades reumáticas. Sin embargo, el estudio señala que el uso concomitante de aspirina, que se da hasta en el 20-30% de éstos, anula esa ventaja, al menos a esta dosis de lumiracoxib. En definitiva, en esos pacientes se deberían implementar las medidas adicionales de gastroprotección con IBP. En este mismo sentido apunta un estudio experimental en voluntarios

humanos que evaluó el efecto de diferentes fármacos en la cicatrización de las erosiones producidas por la toma de biopsias. El estudio, aunque de poca relevancia clínica, señala que la asociación aspirina + rofecoxib se asoció a la mayor frecuencia de erosiones en el antro, tras 4 semanas de tratamiento, cuando se comparó con otras ramas de tratamiento (placebo, clopidogrel, aspirina, clopidogrel + aspirina o aspirina + corticoides)²⁴.

Prevención de úlceras gastroduodenales asociadas a uso de aspirina a dosis bajas

El uso de aspirina es un problema creciente para los gastroenterólogos, en tanto en cuanto supone ya, al menos, el 12% de todas las complicaciones gastrointestinales y muertes derivadas de éstas en España²⁵. Los estudios de prevención de lesiones ulcerosas gastroduodenales y complicaciones derivadas de ellas asociadas a la aspirina a dosis bajas son menos numerosos y, por tanto, se dispone de menos evidencias que para los AINE clásicos. De hecho se sabe poco incluso de la incidencia real de la úlcera péptica asociada a este fármaco y a estas dosis. Un estudio reciente señala una prevalencia cercana al 7% en pacientes que toman aspirina en prevención cardiovascular²⁶. En este congreso se presentaron los datos del ensayo clínico, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo, denominado ASTERIX. El estudio demostró que, tras 6 meses de tratamiento, la incidencia acumulada de úlcera gastroduodenal en los pacientes con factores de riesgo (edad > 65 años o historia de úlcera) que recibieron aspirina y placebo fue del 6,2 frente al 1,8% observado en los que tomaron aspirina y esomeprazol, 20 mg/día. El impacto de estos datos es limitado, ya que no se trata de complicaciones sino de úlceras endoscópicas, pero, por otra parte, confirma que la asociación de un IBP a pacientes de riesgo que toman aspirina se asocia con una incidencia muy baja de lesiones gastroduodenales²⁷.

Las medidas de prevención gastrointestinal continúan siendo inadecuadas

Desde hace 4-5 años, en diferentes estudios se ha puesto de manifiesto que los pacientes a quienes se administran AINE no reciben una prescripción adecuada, hecho que ya se ha puesto de manifiesto con anterioridad en esta revisión. Sin embargo, podría parecer que los pacientes hospitalizados por diferentes motivos y dados de alta reciben una mejor atención en este sentido. Un estudio retrospectivo llevado a cabo en Chicago pone de manifiesto que este no es el caso, pues sólo el 60% de los pacientes dados de alta con factores de riesgo que reciben tratamiento con AINE, aspirina, warfarina, corticoides o combinaciones de éstos reciben una terapia de prevención adecuada. Por el contrario, hasta el 25% de los pacientes sin factores de riesgo recibe gastroprotección sin que exista indicación²⁸.

Impacto del uso de AINE en el tracto gastrointestinal bajo

El potencial lesivo de los AINE en el tracto digestivo inferior sigue despertando interés. En un estudio se ha presentado una revisión sistemática de la evidencia disponible en forma de ensayos clínicos, estudios de cohorte o estudios de casos y controles. La revisión demuestra la debilidad de la información y la heterogeneidad de los datos disponibles. No obstante, remarca de manera consistente que los estudios señalan un incremento de la incidencia de episodios localizados en el tracto gastrointestinal inferior y que esta toxicidad parece menor con los inhibidores selectivos de la COX-2²⁹. Un estudio observacional en Japón describe que un 6% de pacientes que utilizan AINE o aspirina de manera crónica presentan lesiones en el colon (en su mayoría úlceras), frente a tan sólo un 2,8% en la población control³⁰. Es evidente que se precisan ensayos prospectivos, diseñados de manera específica para evaluar este, aparentemente importante, efecto secundario asociado a los AINE. Se espera que el estudio CONDOR, un ensayo doble ciego y multicéntrico, que evalúa la incidencia de complicaciones de todo el tracto gastrointestinal asociadas a la toma de diclofenaco + omeprazol frente a celecoxib, arroje luz en este campo y, además, ofrezca alternativas terapéuticas para la prevención de estas complicaciones.

OTROS ESTUDIOS DE INTERÉS

Los datos epidemiológicos relativos a los efectos secundarios en Japón son muy limitados. Un estudio de casos y controles reciente de ese país señala que las cosas no son muy diferentes que en el mundo occidental en lo que respecta a la susceptibilidad a presentar daño gastrointestinal por AINE, ya que el riesgo de hemorragia digestiva alta se asoció con un RR de 5,5 (IC del 95%, 2,5-11,9). El estudio no encontró interacción entre la infección por *H. pylori* y la administración de AINE en la hemorragia digestiva, pero lo limitado del tamaño de la muestra no permite obtener conclusiones a este respecto³¹.

El rebamipide, un compuesto japonés poco absorbible, pobremente soluble en agua y sintetizado de enantiómeros ópticamente activos de la 2(1H)-quinolinona, es conocido por promover la regeneración epitelial y la angiogénesis, y por inhibir la activación neutrofílica. En estudios experimentales ha demostrado tener un efecto antiulceroso. Ahora, en un estudio japonés, metodológicamente muy pobremente desarrollado, se ha testado frente a la famotidina, a dosis de 20 mg/día, en pacientes en tratamiento continuado con AINE. Tras 4 semanas de tratamiento con uno de los compuestos evaluados, se observó endoscópicamente que el número de erosiones o lesiones agudas tipo hemorragias submucosas era menor con famotidina que con rebamipide³². En otro estudio asiático, sin embargo, su efecto fue similar al observado con misoprostol, 200 mg/8 h, y con menos efectos secundarios del tipo dispepsia³³.

Dos estudios franceses, en una amplia muestra de pacientes, analizaron el impacto de la toma de AINE en presencia de síntomas gastrointestinales. Uno de cada 3 pacientes refirió síntomas abdominales asociados a la toma de AINE. El síntoma más frecuente fue la presencia de pirosis y otros síntomas relacionados con la enfermedad por reflujo gastroesofágico^{34,35}. Estos datos encajan con un estudio que apunta a la administración de AINE como factor asociado a esofagitis erosiva³⁶, hecho que también se señala en el estudio ASTERIX²⁷, con aspirina, donde se evidenció un aumento de la frecuencia de esofagitis erosiva. Una revisión sistemática de los ensayos disponibles confirma el incremento del riesgo de hemorragia asociada a la toma de aspirina a dosis bajas, riesgo que se ve potenciado cuando se combina con clopidogrel³⁷, aspecto que ya se había señalado en uno de nuestros estudios¹³.

Pocas veces los estudios de efectos secundarios asociados a AINE en gastroenterología se ocupan de la toxicidad hepática. Un estudio presentado en este congreso puso de manifiesto que el uso de diclofenaco es, junto al de antibióticos, la causa más frecuente de toxicidad hepática asociada a fármacos. La toxicidad por fármacos supuso el 6% de todos los casos vistos en una unidad de hepatología en Suecia, entre 1994 y 2005 (1.157 casos nuevos). Los AINE representaron el 22,5% de este 6%, y el diclofenaco estuvo involucrado en el 81% de los casos por AINE³⁸.

CONCLUSIONES

A continuación, se exponen las principales conclusiones y mensajes para la práctica clínica que se pueden obtener de lo presentado en este tema:

1. La mejor terapia en pacientes que precisan AINE y con un riesgo alto (p. ej., historia previa de hemorragia por úlcera péptica) es la combinación IBP + coxibs.
2. Los IBP presentan el mejor perfil gastroprotector para la hemorragia por úlcera en pacientes que reciben AINE o aspirina, o antiagregantes diferentes a la aspirina. Sin embargo, los agentes antisecretores, en general, incluidos los IBP, presentan un efecto protector menor en pacientes que toman anticoagulantes.
3. La aspirina a dosis bajas reduce de manera notable el mejor perfil gastrointestinal de los coxibs frente a los AINE clásicos. En los pacientes que precisan AINE y están tomando aspirina, la combinación de celecoxib, 200 mg/día, y aspirina a dosis de 81 mg/día parece una buena alternativa, ya que se asocia a una baja proporción de úlceras gastroduodenales.
4. Los IBP y, en concreto, el esomeprazol, han demostrado ser efectivos en la prevención de úlceras por aspirina en pacientes que reciben este fármaco por problemas cardiovasculares.
5. Los AINE y aspirina se asocian también a síntomas y lesiones erosivas en el esófago.
6. A pesar de las múltiples guías clínicas y recomendaciones dadas por diferentes sociedades científicas y agen-

cias, la práctica clínica e incluso hospitalaria detecta graves deficiencias en la aplicación de medidas de gastroprotección en los pacientes que toman AINE o aspirina. 7. El diclofenaco es el segundo agente, tras los antibióticos, que con más frecuencia se asocia a daño hepático.

BIBLIOGRAFÍA

- Søndergaard B, Bytzer P. *H. pylori* infection is no longer the major cause of peptic ulcer in Copenhagen County. *Gastroenterology*. 2006;130:268.
- Arroyo MT, Forne M, De Argila CM, Feu F, Arenas J, De la Vega J, et al. The prevalence of peptic ulcer not related to *Helicobacter pylori* or non-steroidal anti-inflammatory drug use is negligible in southern Europe. *Helicobacter*. 2004;9:249-54.
- Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al; 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.
- Ray WA, Stein CM, Hall K, Daugherty JR, Griffin MR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet*. 2002;359:118-23.
- Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, 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.
- Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med*. 2002;347:2104-10.
- Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hu WH, Wong WM, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med*. 2005;118:1271-8.
- Rahme E, Barkun A, Toubouti Y, Rochon S, Lelorier J. Do proton pump inhibitors (ppi) infer additional gastrointestinal protection in patients given celecoxib? a retrospective cohort study. *Gastroenterology*. 2005;128:864.
- Chan FKL, Wong VW, Suen BY, Wu JC, Leung WH, Le YT, et al. Proton pump inhibitor plus a COX-2 inhibitor for the prevention of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. A double blind, randomized trial. *Gastroenterology*. 2006;130:133.
- Abraham NS, El-Serag NB, Johnson M, Hartman C, Richardson P, Ray W, et al. National adherence to evidence-based guidelines for the prescription of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*. 2005;129:1171-8.
- Singh G, Wang H, Tanaka E, Mitchal A, Gerson L, Triadafilopoulos G. Gastroprotection Gap: a rising and dangerous omission for elderly users of NSAIDs with arthritis. *Gastroenterology*. 2006;130:82.
- Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, Forne M, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with NSAIDs and antiplatelet agents. *Gastroenterology*. 2006;130:82.
- Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, Gonzalez Perez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-aspirin NSAIDs, aspirin, and combinations. *Gut*. 2006 [epub ahead of print].
- Lanas A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreño S, Guardia J, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2000;343:834-9.
- Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehrsam E, et al. 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;364:665-74.
- 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. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*. *JAMA*. 2000;284:1247-55.
- Goldstein JL, Aisenberg J, Berger M, Dodge WE. Effect of concomitant (81 mg qd) on incidence of gastric and/or duodenal ulcers in healthy subjects taking celecoxib or naproxen: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2006;130:81.
- Wang J, Mullins D, Naradzay J, Howard KB. Major GI events among elderly chronic users of coxibs and non-selective NSAIDs, with/without aspirin. *Gastroenterology*. 2006;130:M1105.
- Lanas A. Prevention and treatment of NSAID-induced gastroduodenal injury. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2006;9:147-56.
- Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, Gronroos JM, Klaukka T, Idanpaa-Heikkila JE, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J*. 2006;27:1657-63.
- Lanas A, Hunt R. Prevention of anti-inflammatory drug induced gastrointestinal damage: benefits and risks of therapeutic strategies. *Ann Med* 2006. En prensa.
- Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, Ruland S, Verheugt FW, Schnitzer TJ, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:675-84.
- Hawkey C, Weinstein W, Samlley W, Krammer G, Mellein B, Richard D, et al. Improved gastrointestinal safety profile with lumiracoxib compared with naproxen and ibuprofen in patients at least 65 years old at increased risk of gastrointestinal events. *Gastroenterology*. 2006;130:A565.
- Treibler G, Vieth M, Wex T, Malfertheiner P. Impact of aspirin and comedication on healing of biopsy-induced gastroduodenal erosions. *Gastroenterology*. 2006;130:S1834.
- Lanas A, Pérez-Aisa MA, Feu F, Ponce J, Saperas E, Santolaria S, et al; Investigators of the Asociación Española de Gastroenterología (AEG). A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with non-steroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1685-93.
- Yeomans ND, Lanas A, Talley NJ, Thomson AB, Daneshjoo R, Ericksson B, et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:795-801.
- Yeomans N, Lanas A, Labenz J, Veldhuyzen van Zanten S, Van Rensburg C, Racz I, et al. Prevention of low dose aspirin-associated gastroduodenal ulcers and upper gastrointestinal symptoms in patients receiving esomeprazole 20 mg per day. *Gastroenterology*. 2006;130:A561.
- Cote GA, Norvell JP, Rice JR, Postelnik M, Howden C. Use of GI prophylaxis in patients discharged from hospital on ulcerogenic medicines. *Gastroenterology*. 2006;130:S1838.
- Laine L, Smith RA, Min K, Chen C, Dubois RW. Adverse lower Gastrointestinal effects of non-selective and COX-2 selective NSAIDs: a systematic review. *Gastroenterology*. 2006;130:M1106.
- Shibuya T, Ohkusa T, Terai T, Abe S, Kobayashi O, Beppu K, et al. Colonic mucosal lesions associated with long-term and short-term administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*. 2006;130:M1169.
- Sakamoto C, Sugano K, Ota S, Perez S, Kaufman D, Sato T, et al. Association of upper gastrointestinal bleeding and non-steroidal anti-inflammatory drugs in Japan: a case control study. *Gastroenterology*. 2006;130:S1833.
- Yamao T, Kojima H, Mitto A, Yoshida M, Yoshikawa M, Kikuchi E, et al. Comparative study on the efficacy of famotidine and rebamipide for gastric mucosal lesions in patients receiving long-term administration of NSAIDs. *Gastroenterology*. 2006;130:M1112.
- Park SH, Cho CS, Lee OY, Lin SR, Yuan YZ, Li ZS. Rebamipide compared with misoprostol for non-steroidal anti-inflammatory drugs associated gastrointestinal toxicity prevention. *Gastroenterology*. 2006;130:S1859.

34. Thiebin G, Filipo RM, Schaeverbeke T, Barthelemy P, Soufflett C. Prevalence and predictive factors of upper gastrointestinal symptoms in patients treated with NSAIDs: COMPLAINS study. *Gastroenterology*. 2006;130:M1117.
35. Lamerque D, Goupille P, Soufflet C, Clerson P, Prost PL, Barthelemy P. Identification and distribution of distinct patterns of symptoms in NSAID induced dyspepsia: results from a survey in 3500 patients. *Gastroenterology*. 2006;130: M1118.
36. Treiber G, Fonga C, Malfertheiner P. NSAIDs and induction of erosive esophagitis. *Gastroenterology*. 2006;130:S1839.
37. McQuaid K, Laine L. Meta-analysis of bleeding with low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Gastroenterology*. 2006;130:S1832.
38. Bjornsson E, Benito M, Alem N, Klinteberg VA, Olsson R. Drug-induced liver injury in the outpatient hepatology clinic: frequency, causes and clinical features. *Gastroenterology*. 2006; 130:S1587.