

# Actualización en enfermedad gastrointestinal relacionada con antiinflamatorios no esteroideos

Ángel Lanás

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. CIBEREHD. IACS. Universidad de Zaragoza. Zaragoza. España.

## RESUMEN

Los estudios más recientes presentados en el congreso americano de 2008 en relación con el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o el ácido acetilsalicílico (AAS) y el tracto gastrointestinal han señalado un creciente interés de los investigadores por los efectos secundarios que estos fármacos inducen en el tracto gastrointestinal inferior. Así se ha señalado que existe una creciente incidencia temporal de estos eventos que casi alcanza la señalada para los del tracto gastrointestinal superior, un efecto que parece extensible a los asociados a AINE y AAS. Otro aspecto de interés se ha centrado en la deficiente cobertura gastroprotectora que reciben las personas con factores de riesgo tratadas con AINE o AAS. Diversos estudios han estudiado diversos aspectos relacionados y han señalado que más del 50% de estos pacientes no reciben terapia apropiada. El análisis personal indica que la edad sería el principal factor de éste déficit. El conocimiento de los factores de riesgo y las potenciales medidas de prevención entre los médicos que prescriben AINE parece adecuado al término de la residencia, pero no parece que después se ponga en práctica. La solución a este problema no parece fácil, ya que ni aun disponiendo de recordatorios y de fármacos gratuitos se alcanzan los objetivos deseables. Una manera de cubrir este déficit podría venir de los preparados comerciales combinados (AINE + inhibidores de la bomba de protones) que en un estudio se ha demostrado conllevan menos daño gastroduodenal, con lo que se obviaría el problema de la necesidad de prescribir ambos y el incumplimiento de los pacientes.

**Palabras clave:** AINE. Ácido acetilsalicílico. Inhibidores de la bomba de protones. Coxib. Hemorragia gastrointestinal. trointestinal.

## ABSTRACT

The most recent studies presented at Digestive Disease Week 2008 on non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and aspirin have revealed the growing interest of investigators in the adverse effects of these drugs in the lower gastrointestinal (GI) tract. Some studies have shown that there is an increasing time trend of lower GI events and a decreasing time trend of upper GI events, and that the number of events associated with NSAIDs and/or aspirin located in the lower GI tract is approaching that of events located in the upper GI tract.

Another area of growing research interest is the lack of appropriate gastroprotective therapy in patients with risk factors who received NSAIDs or aspirin. Several studies have investigated diverse aspects related to this area and most indicate that at least 50% of at-risk patients treated with NSAIDs (or aspirin) do not receive appropriate gastroprotective therapy. A personal analysis of the data suggests that the risk factor most frequently associated with lack of gastroprotection is age.

Knowledge of risk factors and potential therapeutic measures are appropriate among senior residents, but is not subsequently translated into clinical practice. There is no easy solution to this problem since, even within the best conditions of a mega-trial (MEDAL trial) with free available gastroprotection and intervention during the trial, investigators could not reach reasonable gastroprotection rates in at-risk patients. One potential solution may come from combination pills (e.g. NSAID+proton pump inhibitor). One study showed that this combination was associated with fewer gastroduodenal lesions and could avoid the need to prescribe a gastroprotective agent and poor compliance.

**Key words:** NSAIDs, aspirin, proton pump inhibitors, coxibs, gastrointestinal bleeding.

Correspondencia: Dr. A. Lanás.  
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa  
San Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza. España.  
Correo electrónico: angel.lanas@gmail.com

## ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS Y COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES TENDENCIA TEMPORAL DE LAS COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) es, junto con la infección por *Helicobacter pylori*, la mayor causa de complicaciones gastrointestinales, fundamentalmente hemorragia digestiva y perforación gastroduodenal. También hay evidencia previa de que el uso de AINE podría inducir lesiones del tracto gastrointestinal inferior<sup>1</sup>. En la Digestive Disease Week, celebrada en San Diego en 2008, se han comunicado datos interesantes sobre la evolución general de las complicaciones gastrointestinales en la población. Uno de ellos refiere datos de España, provenientes de 10 hospitales generales terciarios que atienden a unos 3 millones de habitantes y en esencia representan a la población general española<sup>2</sup>. El estudio señala una clara tendencia descendente de las tasas de complicaciones gastrointestinales altas (de causa no varicosa) desde 1996 a 2005, mientras que se observa de manera concomitante una frecuencia creciente de la incidencia de complicaciones gastrointestinales originadas en el tracto gastrointestinal inferior durante el mismo periodo. En concreto, en 1996 se observó una tasa de 77 casos/100.000 habitantes de complicaciones gastrointestinales altas, frente a 39/100.000 habitantes en 2005. Por el contrario, en ese periodo se pasó de 10 casos de complicaciones gastrointestinales bajas/100.000 habitantes frente a 27/100.000 en 2005. Tras la confirmación de un elevado número de casos, los autores consideran que la severidad de los episodios del tracto gastrointestinal inferior fue superior a la de los eventos gastrointestinales altos. La mortalidad por complicaciones gastrointestinales en términos absolutos se redujo debido a la disminución de la incidencia de complicaciones, pero la frecuencia relativa se mantuvo estable. Los autores señalaron también que la edad es un factor de riesgo de complicaciones gastrointestinales del tracto gastrointestinal inferior. Estiman que varios factores pueden explicar estas tendencias, entre los que destacan la reducción de infecciones por *H. pylori*, la creciente prescripción combinada de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y AINE o ácido acetilsalicílico (AAS), el envejecimiento de la población y la ausencia de medidas de prevención efectivas para las complicaciones del tracto gastrointestinal inferior.

Otros dos estudios de menor envergadura también evaluaron la tendencia temporal de las complicaciones gastrointestinales. Uno se llevó a cabo en el área de Treviso (Italia) y señala una reducción de la incidencia anual de complicaciones por úlcera gastrointestinal (gástrica y duodenal) de 66,5/100.000 habitantes en el periodo de 1983-2005 a 47,6/100.000 en 2002-2004. Esta reducción se vio en la población de menos de 70 años, pero no en los de más edad<sup>3</sup>. La mortalidad total, sin embargo, se redujo en todos los grupos de edad. Los autores constataron que esta tendencia se relacionaba con factores como una mayor frecuencia de terapias con IBP y endoscópica, lo que redujo la necesidad de cirugía. El otro estudio llevó a

cabo una revisión sistemática de todos los artículos publicados en PubMed desde 1997 a 2007 que declararan la incidencia, los factores de riesgo y la mortalidad por complicaciones por úlcera péptica<sup>4</sup>. De un total de 95 estudios, concluyen que el desarrollo de hemorragia o perforación por úlcera péptica todavía es una complicación común en áreas como Europa o Estados Unidos, donde la disponibilidad de tratamientos efectivos es patente. Igualmente, la mortalidad por estos episodios se mantiene alta (el 8,7% por hemorragia y el 23,3% por perforación). Finalmente señalan que el uso de AINE o AAS se mantiene como el más importante factor de riesgo de complicaciones. Un estudio danés de un solo centro señala también que la frecuencia de úlcera péptica no complicada de etiología idiopática es progresivamente creciente, mientras que el uso de AINE/AAS continúa siendo la causa más frecuente de estas lesiones, por encima ahora de la infección por *H. pylori*<sup>5</sup>.

## FACTORES DE RIESGO Y EFECTOS ADVERSOS POR USO DE AINE

Los factores de riesgo que incrementan la probabilidad de una complicación gastrointestinal por AINE están bien definidos: edad mayor de 60 años, historia de úlcera péptica, historia de complicación ulcerosa, dosis altas de AINE, uso concomitante de dos AINE, AINE + AAS, AINE + anticoagulantes o AINE + corticoides. A pesar de ello, continúa la búsqueda de nuevos factores que incrementen el riesgo de las personas que toman AINE.

Muchos pacientes que padecen osteoporosis son tratados con bisfosfonatos, y con frecuencia se uso se asocia al tratamiento sintomático del dolor osteomuscular con AINE. Se conoce que los bisfosfonatos pueden producir dispepsia y lesiones esofágicas serias si no se toman de manera apropiada en bipedestación<sup>6</sup>. Se desconoce cuál puede ser el grado de interacción entre estos dos tipos de fármacos para que aparezcan efectos secundarios gastrointestinales. Un estudio japonés, de pequeño tamaño muestral, ha analizado los hallazgos endoscópicos de úlcera péptica en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide en tratamiento continuo de al menos 3 meses con AINE<sup>7</sup>. El análisis multivariable mostró que el uso de bisfosfonatos tuvo relación con un incremento del riesgo de 2,36 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,1-5); este nivel de riesgo fue similar al encontrado para la edad > 60 años y el tabaquismo. Otra clase de fármaco del que recientemente se ha señalado que conlleva incremento del riesgo gastrointestinal de hemorragia digestiva son los antidepresivos de la clase de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Un estudio reciente ha señalado que la interacción entre esta clase y los AINE potencia el riesgo de hemorragia digestiva alta<sup>8</sup>. Sin embargo, un estudio canadiense presentado en la DDW no encontró esta relación, lo cual señala la necesidad de seguir investigando en este campo, dada la cantidad de pacientes que toman ambos compuestos en la práctica clínica<sup>9</sup>.

Que los inhibidores de la ciclooxygenasa 2 (coxib) y los AINE pueden aumentar el riesgo de complicaciones cardiovasculares y gastrointestinales es algo ya bien conocido<sup>10</sup>. Un estudio holandés ha intentado analizar de manera simultánea los riesgos de estas dos complicaciones con los dos tipos de compuestos en una base de datos que recoge información de unos 2 millones de pacientes<sup>11</sup>. El estudio encontró que los riesgos de estas complicaciones eran similares con coxib y con AINE en el campo cardiovascular. Sin embargo, contrariamente a lo hasta ahora publicado<sup>12,13</sup>, se señala que el diclofenaco se relaciona con mayor riesgo gastrointestinal y no conlleva riesgo cardiovascular, lo cual indica problemas en el análisis o en la metodología del estudio.

Ya se ha señalado que hay evidencias de que el uso de AINE conlleva incremento de riesgo en el tracto gastrointestinal bajo<sup>10</sup>. La magnitud del riesgo no está definida y tampoco se conoce si la estrategia de utilizar coxib en lugar de AINE clásicos más IBP puede reportar algún beneficio al respecto. Algunos estudios han mostrado que los coxib podrían producir menos daño gastrointestinal en el tracto gastrointestinal alto y el bajo que los AINE clásicos<sup>10</sup>. En otro estudio holandés, llevado a cabo por el mismo grupo, se han analizado las tasas de hospitalizaciones por complicaciones gastrointestinales altas en pacientes con factores de riesgo que utilizaban AINE clásicos + IBP o coxib. Los autores dividen a estos pacientes en pacientes con uso crónico (> 60 días) o agudo (el resto). En la tabla I<sup>14</sup> quedan reflejados los datos publicados y se puede observar que los pacientes que utilizan aguda o crónicamente coxib tienen una menor tasa de hospitalizaciones por complicaciones del tracto gastrointestinal alto y bajo. Sin embargo, llama la atención la alta frecuencia de hospitalizaciones por complicaciones gastrointestinales altas en los pacientes que utilizan la combinación AINE + IBP de manera aguda (< 60 días) respecto a los que toman coxib, cuando otros estudios señalan que su efecto preventivo es similar<sup>15,16</sup>. Una vez más, estos indicios deben ser tomados con cautela y hay que esperar a la publicación completa de los datos para analizar los probables problemas metodológicos que este estudio podría tener.

Algunos otros estudios se han centrado también en evaluar el daño intestinal, más allá del tracto gastroduodenal. Un estudio japonés con cápsula endoscópica en voluntarios sanos señaló que el tratamiento de corta duración (14

días) con diclofenaco se relacionó con lesiones intestinales en el 61% de los casos, fundamentalmente en la mucosa de la parte proximal (yeyuno)<sup>17</sup>. Sin embargo, la relevancia clínica de los hallazgos es incierta. Otro aspecto que ha sido investigado es la contribución del uso de AINE en el diagnóstico de hemorragia gastrointestinal de origen incierto. Este aspecto fue analizado en un estudio retrospectivo con endoscopia intestinal de doble balón en 55 pacientes; en él se señala que el uso de AINE conlleva una mayor frecuencia de diagnóstico de lesiones ulcerosas y angiodisplasia del intestino delgado<sup>18</sup>.

No menos de un tercio de los pacientes tratados con AINE presentan dispepsia<sup>10</sup>, que afecta a su calidad de vida y con frecuencia es causa de interrupción del tratamiento. Un estudio llevado a cabo con 606 médicos franceses de atención primaria ha evaluado este aspecto en una muestra de 7.589 pacientes que en su mayoría tomaban AINE tradicionales y sólo el 3,2%, coxib<sup>19</sup>. El 44% de los pacientes refirieron molestias gastrointestinales altas; de ellos, el 16% aquejó pirosis; el 15%, regurgitación; el 23%, ardor epigástrico; el 15%, dolor epigástrico; el 6%, náuseas, y el 4%, eructos frecuentes. Estos síntomas fueron más frecuentes con AINE tradicionales que con coxib (elo 45 frente al 36%;  $p = 0,004$ ). Los síntomas tuvieron un impacto claro en la calidad de vida de los pacientes, aspecto que no fue bien apreciado por los médicos y fue causa definitiva de interrupción del tratamiento en el 14% de los pacientes, retirada temporal en el 27% y reducción de dosis en el 11%. Una vez más, ese estudio pone de manifiesto que los síntomas relacionados con el reflujo gastroesofágico frecuentemente implican a los AINE, pero la ausencia de un grupo control no permite señalar qué proporción de esos síntomas es atribuible al tratamiento con AINE por sí solo.

## PREVENCIÓN DE LESIONES GASTROINTESTINALES POR AINE

Recientemente se ha puesto de manifiesto que los pacientes con factores de riesgo que precisan AINE no reciben apropiadas medidas de gastroprotección. Este aspecto ha sido analizado recientemente en varios estudios presentados en la DDW en San Diego. En el estudio MEDAL, que incluyó a 23.504 pacientes y cuyo objetivo era evaluar la

**TABLA I. Hospitalizaciones por complicaciones del tracto gastrointestinal superior o inferior en pacientes de riesgo en tratamiento con AINE + IBP o coxib, según el tipo de uso (crónico, > 60 días; agudo, < 60 días)**

Hospitalizaciones	Tratamiento	Incidencia de tratamiento agudo, n (%)	HR (IC del 95%) crónico, n (%)	Incidencia de tratamiento	HR (IC del 95%)
Complicaciones del tracto alto	AINE + IBP	140 (13,8)	1	98 (10,1)	1
	Coxib	89 (4,9)	0,21 (0,14-0,32)	83 (6,63)	0,35 (0,22-0,55)
Complicaciones del tracto bajo	AINE + IBP	119 (11,7)	1	71 (7,73)	1
	Coxib	90 (5)	0,26 (0,16-0,42)	63 (5,03)	0,43 (0,25-0,75)

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; HR: hazard ratio (tasa ajustada); IBP: inhibidores de la bomba de protones; IC: intervalo de confianza.

Incidencia = número de eventos anuales/1.000 pacientes.

Tomada de Van der Linden et al<sup>14</sup>.

incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes que tomaban el AINE tradicional diclofenaco frente a un nuevo coxib, etoricoxib, se promovió de manera activa la prescripción de AAS y/o IBP a los pacientes que presentarían factores de riesgo cardiovascular o gastrointestinal<sup>20</sup>. A pesar de disponer de esta medicación gratuitamente, sólo se prescribió un IBP o misoprostol (una minoría) al 52% de los pacientes con uno o más factores de riesgo. La tabla II señala el pobre efecto que tuvo una intervención en mitad del estudio consistente en recordar a los investigadores la necesidad de proveer gastroprotección ante cada paciente con al menos un factor de riesgo. Solamente el 80% de los pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o 3-4 factores de riesgo obtuvieron gastroprotección. Las condiciones para haber llevado a cabo una adecuada gastroprotección fueron óptimas en el estudio MEDAL, al tratarse de un estudio controlado en el contexto de un ensayo clínico. A pesar de ello, los resultados no fueron adecuados, lo que demuestra una vez más las dificultades para seguir las medidas de prevención señaladas en las guías clínicas<sup>21</sup>. En atención primaria, este aspecto se ha analizado desde otra perspectiva en otro estudio francés con 289 médicos de atención primaria<sup>22</sup>. De 2.576 pacientes que recibieron AINE tradicionales, el 40% de los que tenían al menos un factor de riesgo no recibieron gastroprotección, pero esta proporción se redujo notablemente entre los que tenían dos (19%) o tres factores de riesgo (ninguno). El análisis de estos datos indicaría que el factor de riesgo edad podría ser el más relacionado con ausencia de gastroprotección adecuada, mientras que los antecedentes de úlceras, la intolerancia o los síntomas digestivos son los que determinan una mayor prescripción de gastroprotección. Uno de los problemas inherentes a este hecho es el grado de conocimiento y de conciencia del riesgo entre los médicos prescriptores. Algunos estudios señalan que durante el periodo de residencia los factores de riesgo y las medidas preventivas se aprenden bien en general, especialmente si se ha rotado en servicios de gastroenterología, pero ese conocimiento no se traslada luego a la práctica clínica o no tiene un efecto duradero<sup>23,24</sup>.

**TABLA II. Proporción de pacientes con al menos un factor de riesgo que reciben gastroprotección (fundamentalmente IBP) en el estudio MEDAL**

Factor de riesgo	Antes de la intervención	Después de la intervención
Cualquier factor	2.879/6.515 (44)	3.976/6.515 (61)*
Edad > 65 años	1.780/4.251 (42)	2.518/4.251 (59)*
Antecedentes de úlcera o hemorragia	446/693 (42)	670/693 (80)*
Uso de anticoagulantes	18/33 (55)	25/33 (76)*
Uso de aspirina	1.726/3.436 (50)	2.239/3.436 (65)*
1 factor	1.666/4.204 (40)	2.402/2.101 (57)*
2 factores	1.058/2.101 (50)	1.402/2.101 (67)*
3-4 factores	271/371 (74)	170/210 (81)*

\*p < 0,05 respecto a antes de la intervención.

Las cifras expresan n/N (%) y se refieren a la proporción de pacientes que recibieron gastroprotección antes y después de enviar al investigador, de manera individualizada por cada paciente, notificación escrita en la que se señala la necesidad de prescribir gastroprotección al paciente porque tiene al menos un factor de riesgo. La disponibilidad de los fármacos era libre de carga económica para el paciente (n = 10.026).

Tomada de Laine et al<sup>16</sup>.

**TABLA III. Lesiones ulcerosas a los 6 meses del tratamiento con el compuesto de naproxeno de liberación intestinal + omeprazol (PN200) o naproxeno de liberación intestinal**

	PN200 UG	Naproxeno UG	PN200 UD	Naproxeno UD
Todos	206 (8,3)*	203 (29,4)	206 (0,5)*	203 (10,8)
Sin AAS	150 (7,6)	151 (26,5)		
Con AAS	56 (10,4)	52 (39)		

AAS: ácido acetilsalicílico; UD: úlcera duodenal; UG: úlcera gástrica.

\*p < 0,001 frente a naproxeno.

Los datos expresan n (%).

Tomada de Goldstein et al<sup>25</sup>.

Con objeto de evitar estos problemas de coprescripción gastroprotectora, algunas compañías han desarrollado formulaciones que combinan un AINE y un IBP para su indicación en pacientes con factores de riesgo. Éste es el caso del naproxeno de liberación intestinal junto con omeprazol de liberación gástrica. Goldstein et al<sup>25</sup> han probado el efecto de esta formulación frente al naproxeno de liberación intestinal solo en la incidencia de úlcera gástrica y úlcera duodenal tras 6 meses de tratamiento. Los resultados se expresan en la tabla III y, como no podía ser de otra manera, demuestran el beneficio de la formulación combinada. El estudio analiza también el efecto de ambas formulaciones en pacientes que toman AAS, y se observa que éste aumenta la incidencia de úlcera gástrica, pero se mantiene neto el beneficio de la combinación naproxeno + omeprazol. Un estudio llevado a cabo en Hong Kong, en pacientes de alto riesgo con hemorragia digestiva alta por úlcera péptica que habían sido sometidos a eliminación de *H. pylori*, analizó la incidencia de úlcera gastroduodenal tras tratamiento de 1 año con celecoxib 200 mg/12 h o celecoxib 200 mg/12 h + esomeprazol 20 mg/día. El estudio demostró que la incidencia acumulada de úlcera gastroduodenal y/o recurrencia hemorrágica fue del 25,9% en el grupo de celecoxib, frente al 6,7% en el grupo de celecoxib + esomeprazol (p < 0,0001) (la incidencia acumulada de recurrencia hemorrágica fue del 8,9% y 0, respectivamente)<sup>26</sup>.

Otro estudio piloto con 34 voluntarios sanos demostró que la combinación de diclofenaco (75 mg/día) con omeprazol (20 mg/día) y prostaglandina (600 (g/día) tomados durante 14 días conllevó menos lesiones intestinales, evaluadas mediante cápsula endoscópica, que la combinación de naproxeno y omeprazol<sup>27</sup>, lo que indica que el misoprostol podría ser una terapia para reducir las lesiones en el intestino delgado inducidas por AINE.

## AAS, OTROS ANTIAGREGANTES Y EL TRACTO GASTROINTESTINAL

Los efectos secundarios gastrointestinales relacionados con el tratamiento con agentes antiplaquetarios es una preocupación frecuente en gastroenterología. Un reciente estudio francés señala que el 33,5% de los pacientes hospitalizados que sufren una hemorragia digestiva o ingresan por esa causa estaban en tratamiento con antiagregan-



tes. El 35 y el 11% de los pacientes estaban recibiendo IBP o nitratos antes del ingreso. Lo interesante del estudio, que recogió de manera prospectiva a los últimos 20 pacientes de 61 hospitales franceses, fue que el origen de la hemorragia digestiva se consideró originada en el tracto gastrointestinal inferior en el 42,8% de los casos, frente al 53,9% en que se consideró originada en el tracto gastrointestinal superior. La mortalidad, en cualquier caso, fue baja (4,4%), y algunas de estas muertes fueron de causa cardiovascular<sup>28</sup>. Este dato encaja perfectamente con el estudio llevado a cabo por investigadores argentinos y españoles, que señalan que el AAS con cubierta entérica en voluntarios sanos se relacionó con daño en el intestino delgado en el 50% de los casos, y algunos tuvieron úlceras francas en el intestino delgado, mediante una combinación de técnicas que incluyen la videocápsula endoscópica, la determinación de calprotectina en heces y determinaciones de permeabilidad intestinal y gástrica mediante pruebas de lactulosa/manitol y sucrosa respectivamente<sup>29</sup>. En un estudio de casos y controles japonés, se señala también que el tratamiento con AAS duplicó el riesgo de hallar colitis y úlcera de colon en las colonoscopias, sobre todo en mujeres<sup>30</sup>.

Dos trabajos escoceses presentados en la última DDW en 2008 han investigado la mortalidad por hemorragia digestiva alta o perforación en el tracto gastrointestinal alto, y han encontrado que la edad, las comorbilidades y el uso de AAS o terapia antitrombótica fueron los factores independientes asociados a mortalidad precoz por hemorragia digestiva<sup>31</sup>, mientras que para la perforación los factores fundamentales fueron el tratamiento con AAS y la edad, pero sobre todo las comorbilidades y la polimedicación que implican<sup>32</sup>. Un estudio señaló también que los pacientes que sufren hemorragia digestiva alta por toma de AAS o AINE tienen hemorragias más severas y mayor mortalidad que los que no presentan esa asociación, pero el análisis multivariable identifica la edad y la comorbilidad como los factores independientes que afectan a este desenlace<sup>33</sup>.

El riesgo de lesiones digestivas por uso de AAS o antiagregantes continúa evaluándose. Un estudio americano señala que el uso concomitante de AAS y paracetamol se asocia a incremento del riesgo de lesiones erosivas gastroduodenales, aunque el significado clínico es dudoso a día de hoy<sup>34</sup>. En otro estudio se encontró que el riesgo de recurrencias de hemorragia digestiva alta se multiplica por 2,45 si el paciente continúa tomando AAS o AINE, pero se incrementa por 6,5 si toman anticoagulantes, algo que no parece verse afectado por la terapia antisecretora<sup>35</sup>. Otro estudio en Japón confirmó que el uso de nitratos reduce el riesgo de hemorragia digestiva alta por toma de AAS<sup>36</sup>.

Menos conocido es el impacto del tratamiento con AAS en el desarrollo de síntomas dispépticos. Según un estudio francés<sup>37</sup> llevado a cabo mediante encuesta postal, el 15% de los pacientes que reciben terapia con AAS presenta síntomas gastrointestinales atribuidos por el paciente al AAS, entre los que predomina la pirosis. Estas molestias tienen impacto en la calidad de vida en 3 de cada 4 pacientes y en el cumplimiento de la medicación en 1 de cada 10.

## TERAPIA GASTROPROTECTORA EN PACIENTES QUE TOMAN AAS O ANTIAGREGANTES

La terapia gastroprotectora debería estar indicada en pacientes con factores de riesgo que precisan AAS o terapia antitrombótica o anticoagulante. Un reciente estudio canadiense señala que al menos el 45% de los pacientes con historia reciente de hospitalización por úlcera péptica que reciben AAS no estaban recibiendo medidas de gastroprotección y sólo un 22% de los pacientes con al menos un factor de riesgo recibían gastroprotección<sup>38</sup>. Una reciente encuesta llevada a cabo en Francia señala que el 12,2% de la población francesa mayor de 50 años recibe tratamiento con AAS, que se añade a clopidogrel, anticoagulantes o AINE en el 15% de los casos. El tratamiento con IBP se agregó a un 23% de los pacientes que reciben AAS, cifra que asciende a un 40% de los que reciben terapia doble con AAS + AINE o AAS + clopidogrel<sup>39</sup>. El estudio deja también en evidencia que existe una brecha importante en la gastroprotección de pacientes con factores de riesgo que toman AAS, si bien es cierto que, en el caso de la AAS, no existen guías de práctica clínica específicas. Ese mismo grupo señaló que hay algunas diferencias entre las especialidades: los neurólogos son quienes prescriben dosis más altas de AAS y los prescriben menos junto con IBP (30%), frente a los médicos generales (41%) y los cardiólogos (43%)<sup>40</sup>. Estos aspectos tienen relevancia en tanto que los pacientes reciben con frecuencia terapias múltiples como las combinaciones de AAS con clopidogrel o anticoagulantes, y se detecta poca vigilancia de los efectos adversos gastrointestinales o de la necesidad de prescribir gastroprotectores<sup>41</sup>.

## OTROS EFECTOS ADVERSOS DE LOS AINE EN EL APARATO DIGESTIVO

En la práctica clínica diaria no es infrecuente encontrar alteraciones analíticas con elevación de transaminasas en pacientes que toman AINE, sobre todo diclofenaco. Más raro es que se produzca insuficiencia hepática aguda como consecuencia de estos tratamientos. Un estudio llevado a cabo en California, que utilizó la base de datos MediCal, examinó este aspecto desde 1995 a 2005 entre los 7 millones de participantes que esa base registra anualmente. La incidencia de insuficiencia hepática aguda que llevó a la muerte del paciente o a un trasplante fue de 8,7 casos anuales/millón de personas tratadas con AINE. La incidencia fue mayor entre los afroamericanos que entre los caucásicos, los hispanos o los asiáticos. La mortalidad fue del 19%<sup>42</sup>.

## EFECTOS BENEFICIOSOS DE LOS AINE EN EL TRACTO DIGESTIVO

Los AINE y el AAS pueden producir efectos beneficiosos en el tracto gastrointestinal. Su posible utilización como agentes quimiopreventivos en cáncer gastrointestinal está

bien aceptada. Un estudio presentado por algunos de los autores que han publicado los mejores ensayos sobre prevención de pólipos del colon con AAS ha señalado que el efecto quimiopreventivo de los AINE utilizados tras haber participado en los ensayos con AAS persiste mientras se mantiene el tratamiento, sin agotarse por su larga duración, y además se observa un cierto efecto positivo al dejar el tratamiento durante un periodo corto posterior (efecto *carry over*)<sup>43</sup>.

Un metaanálisis ha señalado que el uso de AINE antes de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica reduce en un 65% el riesgo de que se produzca después pancreatitis aguda, cifra que alcanza el 90% de reducción del riesgo de pancreatitis moderada-grave<sup>44</sup>.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor ha declarado haber pertenecido o pertenecer a Advisory Boards Pfizer, AstraZeneca, Cogentus y Nicox y haber dado conferencias para esas compañías y Almirall Prodesfarma, e igualmente haber recibido becas de investigación de Pfizer.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lanas A, Panés J, Pique JM. Clinical implications of COX-1 and/or COX-2 inhibition for the distal gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des*. 2003;9:2253-66.
2. Lanas A, García-Rodríguez LA, Ponce M, Rodrigo L, Bujanda L, Gisbert JP, et al. Clinical impact and time trends of upper and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:113.
3. Loperfido S, Baldo V, Piovesana E, Bellina L, Rossi K, Groppo M, et al. Decline of incidence and mortality of peptic ulcer bleeding between 1983-85 and 2002-04: A population-based study in the Treviso Area (North-East Italy). *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:435.
4. Lau JY, Sung JJ, Metz D, Howden CW. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:187.
5. Sondergaard B, Reimer C, Bytzer P. Causes of uncomplicated peptic ulcer. a report of 274 patients from a single Danish center. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:T1067.
6. Coleman RE. Risks and benefits of bisphosphonates. *Br J Cancer*. 2008;98:1736-40.
7. Kusunoki M, Miyake K, Umezawa M, Shindo T, Ueki N, Hiratsuka T, et al. Bisphosphonate increases risk of peptic ulcer in rheumatoid arthritis patients on long-term non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:T1675.
8. De Abajo FJ, García-Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and effect of acid-suppressing agents. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65:795-803.
9. Targownik LE, Metge CJ, Leung S. Serotonin selective reuptake inhibitors (SSRIs) are not associated with an increased risk of upper gastrointestinal events in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:W1926.
10. Lanas A, Hunt R. Prevention of anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal damage: benefits and risks of therapeutic strategies. *Ann Med*. 2006;38:415-28.
11. Van der Linden MW, Van der Bij S, Kuipers EJ, Herings RM. The balance between severe cardiovascular and gastrointestinal events among users of selective and non selective non steroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:W1059.
12. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 2006;55:1731-8.
13. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, et al. Cardiovascular outcomes with 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*. 2006;368:1771-81.
14. Van der Linden MMW, Kuipers EJ, Sukel MP, Herings RM, Gaugris S. Hospitalizations for gastrointestinal events among users of COX-2 inhibitors compared with traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs with proton-pump inhibitors. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:W1060.
15. 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.
16. Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP. 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.
17. Gudis K, Fujimori S, Yamada Y, Takahashi Y, Seo T, Ehara A, et al. Small intestinal mucosal breaks with short-term administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:T1656.
18. Hashimoto Y, Kuroki Y, Endo Y, Maruoka N, Ogawa O, Yoshikumi H, et al. The influence of NSAIDs use on diagnosis of obscure gi bleeding at double balloon endoscopy. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:T1638.
19. Thieffn G, René-Marc F, Schaefferbecke T, Soufflet C, Barthelemy P. Characteristics and impact of upper GI symptoms in patients treated with NSAIDs: Results of a cross sectional epidemiological study in primary care. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:W1921.
20. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Bujanda L, Gomollón F, Forné M, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:507-15.
21. Laine L, Connors L, Griffin M, Curtis SP, Cannon CP. Physicians fail to provide protective co-therapy for high GI risk patients taking NSAIDs –Even with direct interactive communication and free PPI: Results of a prospective outcomes trial. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:117.
22. Thieffn G, Delaage PH, Barthelemy P. Gastroprotection in patients at risk of gastrointestinal NSAID complications : Results of a general practitioner based survey in France. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:W1925.
23. Cote GA, Siqueira F, Rice JP, Howden CW. Knowledge of risk factors for NSAID-related upper GI complications and role of gastroprotection among senior resident physicians. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:W1065.
24. Gaspard GP, Castillo DL, Abraham NS. Clinical knowledge gaps, formative training and safer NSAID prescription. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:W1062.
25. Goldstein JL, Sostek MB, Fort JG, Riff DS, Zhang Y, Plachetka JR. A single tablet multilayer formulation of enteric-coated naproxen coupled with non-enteric-coated omeprazole is associated with a significantly reduced incidence of gastric ulcers vs. enteric-coated naproxen: a prospective, randomized, double-blind study. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:116.
26. Chan FKL, Suen BY, Wong VW, Wu J, Sung JJ. Combination of a cyclooxygenase (COX)-2 selective NSAID and a proton pump inhibitor for prevention of gastroduodenal ulcers in very high risk patients: A one-year, double-blind, randomized trial. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:114.
27. Fujimori S, Seo T, Gudis K, Tatsuguchi A, Ehara A, Kobayashi T, et al. Prevention of NSAID-induced small intestinal injury by prostaglandin: a pilot randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:T1303.

28. Bretagne JF, Bernard Nalet B, Gilles Lesur G, Bruno Bour B, Philippe Barthelemy P, Soufflet C. Characteristics of GI bleeding occurring in patients on antiplatelet therapy. Results of a prospective cohort of patients recruited in 61 French hospitals. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:W1914.
29. Smecuol E, Pinto Sanchez MI, Suarez A, Argonz JE, Sugai E, Vazquez H, et al. Low dose aspirin affects the small bowel mucosa. Results of a pilot study using a multidimensional assessment. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:W1927.
30. Shibuya T, Ohkusa T, Yokoyama T, Beppu K, Sakamoto N, Kurosawa A, et al. Colonic mucosal disorder associated with low-dose aspirin: a case-control study. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:W1583.
31. Taha AS, Angerson WJ, Prasad R, McCloskey C, Gilmour DK. Early mortality after upper gastrointestinal bleeding and the use of low-dose aspirin and anti-thrombotic therapy and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:W1916.
32. Taha AS, Angerson WJ, Prasad R, McCloskey C, Gilmour DK. Thirty-day mortality after peptic ulcer perforation and the use of low-dose aspirin and non-steroidal anti inflammatory drugs. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:W1923.
33. Basavaraju U, Thomson JM, Armour DL, Mowat NA, Fraser A. Influence of aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use on the outcomes of bleeding peptic ulcers: 10 year experience of a specialised bleeding unit. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:W1902.
34. Boike JR, Markle B, Meyer D, Kao R, Rosenberg JA, Stein AC, et al. Does concomitant use of acetaminophen potentiate the gastroduodenal mucosal injury of aspirin: a prospective, randomized, pilot study. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:W1918.
35. Cukor B, Cryer BL. The risk of re-bleeding after an index GI bleed in patients on anticoagulation. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:T1541.
36. Kodaira C, Furuta T, Sugimoto M, Yamade M, Nishino M, Ikuma M, et al. Protective effect of nitrates on the risk of ulcer bleedings induced by aspirin in Japan. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:W1061.
37. Thieffin G, Montalescot G, Woimant F, Barthelemy P, Soufflet C. Prevalence and clinical impact of upper gastrointestinal symptoms in patients treated with low-dose aspirin. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:W1924.
38. Targownik LE, Metge CJ, Leung S. Gastroprotective strategies are underutilized in high-risk patients using cardioprotective doses of aspirin. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:W1932.
39. Thieffin G, Montalescot G, Woimant F, Soufflet C, Barthelemy P. Epidemiological characteristics of low-dose aspirin treatment and gastroprotection in France: Results of a nation-wide postal survey. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:W1922.
40. Thieffin G, Woimant F, Montalescot G, Barthelemy P, Soufflet C. Modalities of low-dose aspirin treatment and gastroprotective strategies in general and specialty practice in France. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:W1930.
41. Ramsey PJ, Richardson P, Abraham NS. Complex antithrombotic therapy prescription: prevalence and provider recognition of gastrointestinal risks. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:T1041.
42. Yang AL, Vadhavkar S, Ahmed AA, Cheung RS, Triadafilopoulos G, Omary B, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related acute liver failure: a rare but serious adverse effect. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:T1785.
43. Grau MV, Sandler R, Baron JA. Effect of NSAID use after randomized aspirin treatment on the risk of colorectal adenomas. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:991.
44. Elmunzer BJ, Waljee AK, Elta GH, Taylor J, Fehmi SMA, Higgins PD. A meta-analysis of NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:W1625.