

## fármacos en la profilaxis de la gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos

La gastropatía inducida por antiinflamatorios no esteroideos es muy frecuente. Las lesiones gástricas ocasionadas por el uso de estos fármacos son subclínicas e intrascendentes en la mayoría de ocasiones, pero algunas veces los antiinflamatorios determinan la aparición de úlceras gástricas o duodenales que pueden complicarse con la aparición de hemorragia digestiva o de perforación. La prevención de estas alteraciones pasa, en primer lugar, por el uso más juicioso de los antiinflamatorios y, en segundo lugar, por la administración de algunos fármacos con finalidad protectora. Sin embargo, está plenamente demostrado que el uso de estos fármacos con fines profilácticos es necesario en pocos casos. En este artículo se revisan las recomendaciones actuales de la profilaxis farmacológica de la gastropatía inducida por antiinflamatorios no esteroideos.

**C. Rodríguez Moreno<sup>a</sup>, M. García Reboredo<sup>a</sup>, F. Tato Herrero<sup>a</sup>, C. Durán Parrondo<sup>b</sup>, A. Figueiras Guzmán<sup>c</sup>, I. Sastre Gervás<sup>d</sup>, E. Donado Budiño<sup>a</sup>, J. Tarragó Bofarull<sup>a</sup> y M. Velasco González<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. La Coruña. <sup>b</sup>Servicio de Atención Primaria de Lalin. Pontevedra. <sup>c</sup>Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Santiago de Compostela. La Coruña.

<sup>d</sup>Gerencia de Atención Primaria. Arriendas. Asturias.

Aunque hay datos que sugieren que los inhibidores selectivos de la COX2 presentan una buena actividad antiinflamatoria y menor gastrolesividad que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), éstos siguen siendo el tratamiento antiinflamatorio más utilizado en la actualidad y un porcentaje elevado de la población está expuesto crónicamente a sus efectos indeseados (y beneficiosos).

Un 25% de los pacientes que consumen crónicamente AINE sufren síntomas gastrointestinales persistentes. De ellos un 70% tendrán lesiones endoscópicas de grado I-II (clínicamente poco importantes y autolimitadas, como Petequias, equimosis o erosiones) y un 30% tendrán lesiones más graves como úlceras gástricas (más frecuentes) o duodenales. Así, entre un 10-30% de los consumidores crónicos de AINE sufren una úlcera crónica gastroduodenal (grado III) y, posiblemente, entre un 1-3% tendrán una complicación grave (hemorragia o perforación: lesión de grado IV). Este conjunto de problemas ha sido llamado «gastropatía por AINE», y representa un problema de salud de gran magnitud.

Por suerte, disponemos de medidas efectivas que pueden disminuir este riesgo, pero su utilización en una población no seleccionada supone un gasto desmesurado y una utilización no eficiente de estos recursos (en España se venden 27 millones de envases/año de AINE más 9 millones de salicilatos). Además, es pobre la relación entre síntomas y la existencia de lesiones, por lo que la decisión de a quién proteger sólo puede fundamentarse en la selección de pacientes de alto riesgo donde la medida sería más eficiente.

En este artículo, elaboramos unas recomendaciones sobre la profilaxis farmacológica de la gastropatía por AINE, haciendo especial énfasis en la elección del medicamento y en la elección de los pacientes diana.

Sin embargo, no hay que olvidar que disminuir la incidencia de gastropatía por AINE comienza por una prescripción más juiciosa, sobre todo para síntomas menores o triviales o en indicaciones donde no son una primera alternativa. Por ejemplo, en osteoartritis, la Sociedad Americana de Reumatología recomienda utilizar en principio medidas no farmacológicas (pérdida de peso, fisioterapia, ayudas ortopédicas) y utilizar, antes de recurrir a los AINE, el paracetamol, pues hay es-

tudios que demuestran que este analgésico puede conseguir un alivio adecuado en un porcentaje elevado de pacientes con artrosis de rodilla.

## Fármaco de elección en la prevención de la gastropatía por AINE

Algunos estudios pequeños y de escasa calidad metodológica han sugerido que el sucralfato podía reducir las lesiones gastroduodenales producidas por los AINE, pero posteriores ensayos clínicos controlados (ECC) más rigurosos han demostrado lo contrario. Hace ya tiempo que se considera que los fármacos protectores de la mucosa (antiácidos, bismuto, sucralfato) no son útiles en la prevención o tratamiento de las úlceras inducidas por AINE, aunque pueden curar erosiones y ser eficaces como tratamiento sintomático de la intolerancia gástrica por AINE.

El aceexamato de cinc tiene buena tolerancia y dispone de un ensayo clínico bastante correcto frente a placebo, donde demuestra reducir 13 veces el riesgo de padecer una úlcera gastroduodenal en pacientes en tratamiento con AINE (diclofenaco, piroxicam, naproxeno o ketoprofeno), durante un mes y con antecedentes de úlcus o intolerancia a algún AINE. Sin embargo, no se dispone de ningún estudio posterior que permita contrastar estos resultados, por lo que por el momento no puede recomendarse y, menos, ser de elección.

El misoprostol (PGE1) (400-800 µg/día) ha demostrado en numerosos ECC la reducción significativa de aparición de úlcera gástrica y también duodenal aumentando la dosis, precisando que el tipo de lesiones que previene son, sobre todo, las de pequeño tamaño. Además en un ECC con casi 9.000 pacientes, se observa que dosis de 800 µg/día reducen las complicaciones ulcerosas de los AINE en un 40%. Su mayor inconveniente son los efectos secundarios frecuentes, fundamentalmente diarrea, que es dependiente de la dosis, autolimitada (se resuelve en 8 días) y que requiere interrumpir el tratamiento en sólo 2% de los casos; su incidencia es del 14-40% a dosis de 800 µg. Por ser uterotónico, exige precauciones en mujeres fértiles como requerir prueba de embarazo negativa en las dos semanas previas y asegurar contracepción.

Entre los antisecretores antihistamínicos H<sub>2</sub> (anti-H<sub>2</sub>), la ranitidina, famotidina y probablemente cimetidina, en dosis estándar (300, 40 y 800 mg, respectivamente) parecen eficaces en reducir de forma significativa la incidencia de úlceras duodenales. En cuanto a las gástricas, la dosis estándar es insuficiente para lograr su prevención. Sólo la famotidina se ha estudiado a altas dosis (80 mg/día) y se encuentra una reducción significativa de la frecuencia de úlcera gástrica y duodenal en sujetos que toman AINE a largo plazo, tanto en prevención primaria como secundaria; pensando en el «efecto

de clase» hay autores que aceptan que este efecto es compartido por la ranitidina. No se ha evaluado su efecto sobre las complicaciones. El misoprostol parece conferir mayor protección que los anti-H<sub>2</sub> frente a las lesiones gástricas, y similar frente a las duodenales.

El omeprazol y el resto de inhibidores de la bomba de protones (IBP) parecen ser tanto o más eficaces que los anti-H<sub>2</sub> en la curación de las úlceras y han demostrado que inducen rápida curación de las úlceras inducidas por AINE incluso sin retirar el antiinflamatorio. En la actualidad se dispone de ensayos clínicos que estudian el efecto de los IBP en la prevención de úlceras duodenales y gástricas en pacientes en tratamiento con AINE. La mayoría de ensayos se han realizado con omeprazol, aunque hay algunos con el resto. El estudio SCUR (*Scandinavian Collaborative Ulcer Recurrence*) aleatoriza a 175 pacientes con historia previa de enfermedad ulcerosa o dispepsia y en tratamiento con AINE a recibir 20 mg/día de omeprazol o placebo. A los 3 meses había 4 úlceras en el grupo de omeprazol y 15 en el de placebo. El OPPULENT (*Omeprazol versus Placebo as Prophylaxis of Ulcer and Erosions from NSAID Treatment*) aleatoriza a 168 pacientes sin úlcera ni dispepsia y en tratamiento con AINE a recibir 20 mg/día de omeprazol o placebo. A los 6 meses había tres úlceras en el grupo de omeprazol por 15 en el grupo placebo. Ambos estudios alcanzaron significación estadística.

También se dispone de estudios comparativos de omeprazol con ranitidina y con misoprostol. El estudio ASTRONAUT (*Acid Supresion Trial: Ranitidine versus Omeprazol for NSAID-Associated Ulcer Treatment*) está realizado en 541 pacientes con úlcera por AINE que recibieron un tratamiento cicatrizador durante 8 semanas y los que se curaban eran aleatorizados a recibir 20 mg/día de omeprazol o 150 mg/12 h de ranitidina durante 6 meses. Al cabo de ese tiempo el 72% de pacientes de los que recibieron omeprazol y el 59% con ranitidina no presentaban lesiones ulcerosas por endoscopia.

Con un diseño similar se realizó el estudio OMNIUM (*Omeprazol versus Misoprostol for NSAID-Induced Ulcer Management*) en 935 pacientes en tratamiento con AINE y úlceras que, después de cicatrizar, fueron aleatorizados a recibir 200 µg/12 h de misoprostol o 20 mg/día de omeprazol durante 6 meses. Al cabo de ese tiempo, el porcentaje de pacientes libre de lesiones endoscópicas fue del 61% (omeprazol), el 48% (misoprostol) y el 21% (placebo); las úlceras estaban presentes en el 16% de los pacientes con omeprazol, el 21% de los pacientes con misoprostol y el 45% en el grupo placebo. Es importante recalcar que en este ensayo la dosis de misoprostol es menor que la que se considera la más efectiva: 200 µg/6 h, aunque como se ha comentado es mal tolerada.

En conclusión, diferentes alternativas han demostrado disminuir el riesgo de «gastropatía por AINE» en pa-

cientes que reciben tratamiento con estos fármacos. Los anti- $H_2$  a dosis doble, los inhibidores de la bomba de protones y el misoprostol pueden disminuir la incidencia de úlceras y erosiones en pacientes en tratamiento con AINE. El omeprazol y el misoprostol son más efectivos que los anti- $H_2$  a dosis estándar, pues éstos no protegen frente a la úlcera gástrica y no hay comparaciones entre ellos a dosis dobles de anti- $H_2$ . El misoprostol, además, ha demostrado disminuir las complicaciones (hemorragia y perforación) de la gastropatía por AINE. De forma reciente, también lo ha demostrado el omeprazol, pero en pacientes con prueba de detección de *Helicobacter pylori* positiva. Como actualmente hay discusión sobre si este germen sería un «protector» o no de la gastropatía por AINE, no se puede suponer este efecto en todos los pacientes.

### Factores de riesgo para complicaciones gastrointestinales de la gastropatía por AINE

Es importante señalar que el objetivo de la gastroprotección no es únicamente evitar las lesiones importantes sino, sobre todo, evitar las complicaciones, la hemorragia y la perforación. Como se ha señalado, es importante detectar la población con mayor riesgo de sufrir este problema para realizar una profilaxis eficiente.

Cuando se pretende establecer claramente los factores que nos permiten diferenciar una población diana, encontramos que no todos tienen el mismo grado de evidencia. Podemos diferenciar en dos grupos: aquellos que han demostrado sin duda aumentar el riesgo de complicaciones ulcerosas y aquellos que se han mencionado o utilizado, pero para los que la evidencia es menor u obtenida erróneamente. Los factores de riesgo claros son:

1. El más importante predictor de hemorragia digestiva alta (HDA) es el antecedente de úlcera o HDA.
2. Se ha demostrado una relación lineal entre edad y riesgo de hemorragia digestiva por AINE, pero resulta difícil establecer, y no hemos encontrado en la bibliografía criterios que permitan decidir el límite inferior a partir del que es conveniente intervenir. Algunos autores consideran que sería imperativo gastroproteger por encima de los 60 años y otros consideran que lo sería a los 70 o incluso a los 75 años.
3. También se ha demostrado una relación lineal entre dosis y efecto gastrolesivo. En un reciente estudio de casos y controles se encontró que el riesgo relativo de padecer complicaciones gastrointestinales era de 2,4 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,9-3,1) para dosis bajas y medias de AINE y de 4,9 (IC del 95%: 4,1-5,8) para dosis altas.
4. Se considera que la asociación de varios AINE tiene también este efecto sumatorio.

5. Existe una creencia generalizada de que los corticoides aumentan el riesgo de úlcera y sus complicaciones y hay varios estudios publicados que evidencian resultados contradictorios. Sin embargo, el metaanálisis más fiable, que analiza sólo ensayos controlados, adecuadamente aleatorizados y doble ciego, ha encontrado una falta de asociación entre la administración de glucocorticoides y la incidencia de úlcera péptica, hemorragia, perforación o muerte secundaria a úlcera péptica. Además, no se encontró diferencia entre la tasa anual de úlcera entre el grupo placebo y el grupo tratado con glucocorticoides. Sin embargo, cuando se emplean junto con AINE, el riesgo es mucho mayor que si se emplean éstos solos, sobre todo, en la población de edad más avanzada. De hecho, está demostrado que esta asociación, de AINE y corticoides, aumenta el riesgo de úlcera por un factor de 10.

6. La asociación con anticoagulantes está considerada de alto riesgo por mecanismo triple: por la potenciación con el efecto antiagregante del AINE, por producir desplazamiento de la unión a proteínas del AINE (con el consiguiente aumento del efecto), y porque el efecto anticoagulante sobre una úlcera aumentaría el riesgo de sangrado.

7. Respecto el tipo de AINE, la mayoría de los estudios de casos y controles sobre HDA coinciden en detectar tres grandes grupos: a) sin riesgo o de bajo riesgo: paracetamol, dipirona, propifenazona (es decir aquellos sin actividad antiinflamatoria) e ibuprofeno (probablemente porque siempre se ha usado como analgésico a dosis bajas; de hecho se ha observado que estas diferencias de riesgo con ibuprofeno pueden perderse al aumentar las dosis prescritas); recientemente, un estudio de casos y controles ha encontrado que más de 2 g al día de paracetamol aumenta el riesgo de gastropatía (riesgo relativo [RR]: 3,6; IC del 95%: 2,6-5,1) y ha confirmado la gastrolesividad del ibuprofeno; b) con un riesgo medio: la mayoría de los AINE, y c) de elevado riesgo: azapropazona (no comercializado en nuestro país), piroxicam y ketoprofeno.

Otros factores han podido ser incluidos por la existencia de sesgos como el sexo femenino (la prevalencia de las enfermedades reumáticas y por tanto el uso de AINE es mayor en mujeres), la artritis reumatoide (probablemente se produce un factor de confusión obvio: los que la tienen consumen más AINE, incluso asociados con corticoides, por lo tanto tienen más úlceras), y las enfermedades concomitantes graves.

### Conclusiones

Consideramos los IBP de elección en la prevención de la gastropatía por AINE, porque el misoprostol es peor tolerado, reduce peor los síntomas y no es tan eficaz en la cicatrización de lesiones (sobre todo las grandes) cuando

no se retira el AINE. Sin embargo, es razonable la utilización de misoprostol en pacientes que lo toleren.

En nuestra opinión, la principal diferencia entre todos los IBP es la mayor experiencia de uso con omeprazol por ser el más antiguo y lógicamente el de mayor volumen y calidad de la evaluación de eficacia en sus indicaciones. El pantoprazol y el lansoprazol tienen menor riesgo de interacciones, por lo que en determinados casos pueden ser preferibles.

La gastroprotección de rutina sólo está indicada en pacientes que tomen AINE y cumplan al menos uno de los criterios que se mencionan a continuación. No está indicada frente a otros fármacos, excepto combinaciones muy específicas de antineoplásicos. El fármaco de elección es el omeprazol (20 mg/día) (o pantoprazol), aunque puede ser utilizado el misoprostol (200 µg/6 h): a) mujeres mayores de 70 años, y varones mayores de 65 años; b) antecedentes de úlcera o sus complicaciones, y c) asociación con corticoides o anticoagulantes.

No se ha demostrado que las enfermedades sistémicas de manera aislada aumenten el riesgo de gastropatía por AINE, por lo que la decisión de gastroproteger en estos casos debe individualizarse a criterio clínico.

### Bibliografía recomendada

- Agra NM, Roth S, Graham DY, et al. Misoprostol compared with sucralfate in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulcers randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1991;115:195-200.
- Caldwell JR, Roth SH, Wu WC, et al. Sucralfate treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced gastrointestinal symptoms and mucosal damage. *Am J Med* 1987;83:(Suppl 3B):74-82.
- 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.
- Ehsaunllah RSB, Page MC, Tildesley G, Wood JR. Prevention of Gastroduodenal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: Controlled trial of ranitidine. *BMJ* 1988;297:1017-21.
- Ekstrom P, Carling L, Wetterhus S, et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:753-8.
- García-Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Epidemiology* 2001;12:570-6.
- Graham DY, Agrawal NM, Roth SH. Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 1988;2:1277-80.
- Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:727-34.
- Lanas AI, Sekar MC, Hirschowitz BI. Objective evidence of aspirin use in both ulcer and nonulcer upper and lower bleeding. *Gastroenterology* 1992;103:862-9.
- Langman MJS, Weil J, Wainwright P, et al. Riesgos de úlcera péptica sangrante asociados a diversos fármacos antiinflamatorios no esteroideos. *Lancet* 1994;343:1075-8.
- Laporte JR, Carné X, Vidal X, Moreno V, Juan J. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1991;337:85-9.
- Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1995;90:206-10.
- Martín RM, Dunn NR, Freemantle S, Shakir S. The rates of common adverse events reported during treatment with proton pump inhibitors used in general practice in England: cohort studies. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:366-72.
- Messer J, Reitman D, Sacks HS, Smith HJ, Chalmers TC. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. *N Engl J Med* 1983;309:21-4.
- Rodríguez de la Serna A, Díaz-Rubio M, the Spanish Group on NSAID Induced Gastroenteropathy Prevention. Multicenter clinical trial of zinc acexamate in the prevention of nonsteroidal antiinflammatory drug induced gastroenteropathy. *J Rheumatol* 1994;2:927-33.
- Seager JM, Hawkey CJ. Indigestion and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2001;323:1236-9.
- Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 1998;105:S31-8.
- Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996;334:1435-9.
- Walan A, Bader JP, Classen M, et al. Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. *N Engl J Med* 1989;320:69-75.
- Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:719-26.