

Datos e iniciativas recientes en ayuda de la prescripción racional de los AINE. Mejor educar que prohibir

J.M. Piqué

Servicio de Gastroenterología. Institut de Malalties Digestives. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

La prescripción de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en nuestro país dista, a día de hoy, de ser idónea y ajustada a la evidencia científica. Uno de los puntos críticos en la elección de un determinado AINE, más allá de contemplar la opción más eficaz, es el relacionado con los riesgos potenciales de estos fármacos a distintos niveles, pero muy especialmente a nivel gastrointestinal. Varios factores han contribuido a la escasa idoneidad y homogeneidad en la prescripción de estos fármacos. En primer lugar, la falta de divulgación y formación entre los médicos prescriptores de los factores de riesgo para el desarrollo de toxicidad gastrointestinal y de las posibles estrategias para evitarla. En segundo lugar, la aparición reciente de los nuevos inhibidores de la ciclooxygenasa 2 (COX-2), que ofrecen un mejor perfil de seguridad, lo que ha abierto nuevas posibilidades todavía poco conocidas y divulgadas, pero también algunas incertidumbres. Y en tercer lugar, cierta confusión en la información y algunas políticas restrictivas en la prescripción generadas por la propia administración sanitaria con el objetivo bien intencionado pero ineficiente de reducir el gasto público en la factura de farmacia. Todo ello ha llevado a que los indicadores de la prescripción de AINE, tanto en nuestro país como en otros países de nuestro entorno, señalen una elevada desviación de lo que serían los estándares más comúnmente recomendados para minimizar su toxicidad gastrointestinal. Así, en un estudio español reciente realizado en el ámbito de la atención primaria se ha constatado que entre el 38 y el 53% de los pacientes en los que se coprescribía un gastroprotector asociado a un AINE, esta gastroprotección no hubiera sido necesaria, y que el 21-36% de los pacientes que recibían un AINE sin un gastroprotector asociado presentaban al menos un factor de riesgo que hacía aconsejable la gastroprotección¹.

La prescripción racional y comprometida con la contención del gasto sólo puede llegar a ser efectiva si todos los actores del proceso, como los médicos prescriptores, los farmacólogos de área, las sociedades científicas y la administración sanitaria, nos comprometemos de forma conjunta a diseñar estrategias basadas, en primer lugar, en la efectividad evaluada en ensayos clínicos y estudios epidemiológicos bien diseñados y, en segundo lugar, en la eficiencia global y no parcial, es decir, en la que tiene en consideración no sólo el coste directo de la dispensación de los fármacos, sino también el coste público y las pérdidas de salud que suponen para los pacientes las complicaciones derivadas del uso de estos fármacos.

En esta línea de aproximación al problema, recientemente la Sociedad Española de Reumatología (SER) y la Asociación Española de Gastroenterología (AEG) han elaborado conjuntamente unas recomendaciones basadas en la evidencia científica y en el consenso para ayudar a los médicos a elegir la mejor opción en la decisión de prescribir un AINE en diferentes escenarios clínicos. En el documento² se han abordado, no sólo los temas de recomendación general, sino también aquellos más conflictivos y emergentes, como la idoneidad de elegir un AINE convencional o un coxib en diferentes escenarios, la problemática del uso concomitante de aspirina con un AINE convencional o un coxib, el creciente reconocimiento de la incidencia de lesiones en los intestinos delgado y grueso en relación con el consumo de AINE, la interacción entre el AINE y la infección por *Helicobacter pylori*, el riesgo potencial del paracetamol usado aisladamente a dosis altas o combinado con un AINE, o el riesgo de un AINE en el postoperatorio inmediato. En este documento², al igual que en otras muchas revisiones recientes^{3,4}, quedan muy bien definidos y con escasas dudas los principales factores de riesgo para el desarrollo de lesiones y complicaciones gastrointestinales asociadas al consumo de AINE convencionales y la eficacia de los diferentes gastroprotectores hasta ahora disponibles para prevenirlas, eficacia que está encabezada por los inhibidores de la bomba de protones y en segundo término por el misoprostol.

Correspondencia: Dr. J.M. Piqué.
Servicio de Gastroenterología Hospital Clínic
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: jmpique@clinic.ub.es

Manuscrito recibido el 24-4-2003 y aceptado el 25-4-2003.

A partir de esta información, la pregunta más importante que se ha formulado en los últimos 2-3 años y cuya respuesta todavía genera cierta incertidumbre es: ¿en qué situaciones es preferible la elección de un coxib a un AINE convencional? Disponemos de un número importante de ensayos clínicos, incluyendo un número muy elevado de pacientes, que certifican con escasas o ninguna duda que los coxib producen menos úlceras y menos complicaciones en el tracto gastrointestinal en comparación con los AINE clásicos (ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno). Este beneficio, además, se ha constatado tanto en los pacientes con factores de riesgo para daño gastrointestinal como en los que carecen de éstos. Por tanto, y a igualdad de eficacia antiinflamatoria constatada en múltiples estudios, no estaríamos a día de hoy planteando disyuntivas entre uno u otro tipo de fármaco si no fuese por las importantes diferencias de precio entre unos y otros. Esta diferencia de precio obliga, en un sistema público de salud con recursos limitados como es el nuestro, a trasladar la pregunta al terreno del coste-efectividad, y en este caso la pregunta concreta es: ¿en qué situaciones administrar un coxib puede ser coste-efectivo con respecto a un AINE clásico? Los análisis de coste-efectividad, que no dejan de ser meras simulaciones, tienen ciertas dificultades en aportar conclusiones taxativas, ya que sus resultados son muy sensibles a mínimas variaciones de los costes de los fármacos y de la asistencia sanitaria de sus complicaciones⁵. Sin embargo, varias aproximaciones en este sentido llevadas a cabo en lugares distintos, como Canadá⁶, Hong-Kong⁷ y EE.UU.⁸, han concluido que el uso de un coxib es coste-efectivo con respecto al uso de un AINE convencional en los pacientes con riesgo medio-alto de sufrir una complicación y no lo es en los pacientes de bajo riesgo. En estos últimos, aunque el riesgo de complicaciones también es menor con un coxib, la baja incidencia de estas complicaciones en este colectivo de pacientes hace que evitar una complicación usando de forma sistemática coxib en vez de un AINE clásico resulte en un coste probablemente inaceptable en muchos escenarios sanitarios. En esta misma línea, un análisis *post-hoc* del estudio VIGOR⁹ que comparaba naproxeno con rofecoxib ha permitido establecer que el número de pacientes necesarios a tratar (NNT) con este último fármaco para evitar una complicación gastrointestinal es de alrededor de 12 en el colectivo de enfermos de elevado riesgo (edad superior a 75 años, antecedentes de úlcera o hemorragia digestiva previa), mientras que sube casi a 100 entre los pacientes de bajo riesgo¹⁰.

La siguiente pregunta sería: ¿cómo comparar en los pacientes de riesgo un coxib frente a un AINE clásico más gastroprotección en términos de eficacia y coste-efectividad? En cuanto a la eficacia, un reciente estudio ha comparado celecoxib con diclofe-

naco asociado a omeprazol en pacientes de elevado riesgo por haber padecido una hemorragia reciente por úlcera gastroduodenal¹¹. Las dos opciones mostraron ser equivalentes, ya que la probabilidad de recidiva hemorrágica a los 6 meses de tratamiento fue del 4,9% para celecoxib y del 6,4% para diclofenaco asociado a omeprazol. Con los datos de estas comparaciones directas estamos ya en disposición de realizar análisis de coste-efectividad más ajustados que los llevados a cabo a partir de datos de estudios independientes para cada una de las opciones, pero tales análisis están todavía por realizar.

Un aspecto importante es la creciente información que hemos ido acumulando en los últimos años acerca del riesgo de complicaciones de los AINE relacionadas con lesiones en el tracto digestivo inferior. Estas complicaciones, más difíciles de reconocer que las del tracto digestivo superior, tienen una incidencia no despreciable y, sin lugar a dudas, infravalorada por las mayores dificultades que tenemos para explorar el intestino y porque a menudo se manifiesta en forma de anemia crónica y no de hemorragia abierta. Este aspecto, que cada vez se conoce mejor por el incremento de nuestros índices de sospecha y por la mejora de los métodos diagnósticos, como la cápsula endoscópica que explora las lesiones del intestino delgado, abre otro aspecto a valorar en el uso de los AINE. Esta nueva perspectiva puede favorecer el uso de coxib en ciertas circunstancias, ya que se ha demostrado que estos fármacos son menos lesivos que los AINE convencionales también en este tramo bajo del tracto digestivo¹², y porque el uso de gastroprotectores del tipo de los inhibidores de la bomba de protones protege de las lesiones esofagogastrroduodenales, pero no de las del intestino delgado y colon.

Finalmente, una cuestión compleja sobre la que todavía precisamos una mayor información para elaborar propuestas sólidas es el riesgo que asumimos al usar de forma combinada aspirina y un AINE clásico o un coxib. A día de hoy sabemos que la asociación de aspirina y un AINE convencional incrementa el riesgo de hemorragia y que éste es superior al riesgo observado con cada uno de ellos por separado¹³. También sabemos por datos del estudio CLASS¹⁴ que el uso concomitante de aspirina reduce de forma importante el beneficio de celecoxib con respecto a los AINE clásicos. Por ello, y a falta de estudios específicamente diseñados para aclarar el riesgo real de estas asociaciones, la recomendación propuesta en el documento SER-AEG es que el paciente que recibe tratamiento con AINE clásico o coxib asociado a aspirina a dosis bajas debe recibir tratamiento gastroprotector con un inhibidor de la bomba de protones o alternativamente misoprostol, y que el mejor perfil de seguridad en todo el tracto gastrointestinal¹² y la ausencia de interacción del efecto antiagregante de

la aspirina observado con algunos AINE (ibuprofeno)¹⁵ hace que la opción del coxib ofrezca algunas ventajas sobre el AINE clásico. También en esta situación necesitamos de análisis de coste-efectividad basados en datos extraídos de estudios de comparación directa en diferentes colectivos de riesgo y de estudios epidemiológicos diseñados para tal fin, estudios que ya están en marcha pero de los que todavía no disponemos resultados.

En conclusión, actualmente disponemos de abundante información de calidad respecto al riesgo gastrointestinal de los distintos AINE y en los próximos 1-2 años dispondremos de resultados de estudios en curso que aportarán luz a las incertidumbres que hoy día todavía tenemos planteadas. En especial, necesitamos pasar de las respuestas a preguntas de ámbito general a las respuestas de las mismas preguntas pero acotadas para diferentes colectivos de riesgo que definen escenarios clínicos muy concretos y prevalentes. Mientras tanto, tenemos la obligación de diseñar estrategias efectivas para que esta información llegue a los médicos prescriptores con el mayor rigor y fluidez posible y fomentar el uso racional de este tipo de fármacos más que implementar medidas restrictivas de prescripción, que son mal entendidas por los médicos, difíciles de explicar a los pacientes y de dudosa eficacia a medio-largo plazo en la contención del gasto sanitario entendido como algo más que la mera factura de farmacia al final de un ejercicio presupuestario.

Bibliografía

1. Gil López A, Vargas E, Mateo C, Sevillano ML, Jiménez A, Soto J, et al. Profilaxis de la gastropatía por AINE en un centro de Atención Primaria: adecuación del tratamiento y consecuencias económicas. *Atención Farmacéutica* 2002;4:19-24.
2. Lanas A, Martín-Mola E, Ponce J, Navarro F, Piqué JM, Blanco FJ. Estrategia clínica para la prevención de los efectos adversos sobre el tracto digestivo de los antiinflamatorios no esteroideos. Recomendaciones de la Asociación Española de Gastroenterología y de la Sociedad Española de Reumatología. *Rev Esp Reumatol* 2003;30(8):391-408.
3. Rostom A, Wells G, Tugwell P, Welch V, Dube C, McGowan J. Prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity. En: The Cochrane Library, Issue 2, 2002.
4. Lanas A, Piqué JM, Ponce J. Estrategia clínica para el paciente que precisa antiinflamatorios no esteroideos: posición de los inhibidores de la Cox-2. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24: 22-36.
5. Fendrick AM. Cost-effective use of NSAIDs: issues pertinent to coxib use in managed care. *Am J Manag Care* 2002;8(17 Suppl):S529-41.
6. Matezel A, Krahn M, Naglie G. The cost-effectiveness of celecoxib and rofecoxib in patients with osteoarthritis. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, 2001. Technology report nº 23. Disponible en: <http://www.ccohta.ca>
7. You JH, Lee KK, Chan TY, Lau WH, Chan FK. Arthritis treatment in Hong Kong —cost analysis of celecoxib versus conventional NSAIDs, with or without gastroprotective agents. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:2089-96.
8. El-Serag HB, Graham DY, Richardson P, Inadomi JM. Prevention of complicated ulcer disease among chronic users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the use of a nomogram in cost-effectiveness analysis. *Arch Intern Med* 2002; 162:2105-10.
9. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
10. Chan FKL, Hung LCT, Suen BY, Wu JCY, Lee KCL, Leung VKS, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002;26:2104-10.
11. Laine L, Bombardier C, Hawkey CJ, Davis B, Shapiro D, Brett C, et al. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 2002;123:1006-12.
12. Laine L, Connors LG, Reicin A, Hawkey CJ, Burgos-Vargas R, Schnitzer TJ, et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003;124:288-92.
13. 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.
14. 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 CLAS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-55.
15. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, De Marco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2002;345: 1809-17.