

Situación actual de la gastropatía inducida por fármacos antiinflamatorios y su prevención

C. Rodríguez Lozano

Servicio de Reumatología. Hospital Dr. Negrín. Gran Canaria. España

El presente artículo consiste en una revisión actualizada del problema de la gastropatía causada por el uso de antiinflamatorios, especialmente de su prevención. Se repasan los datos epidemiológicos de las manifestaciones gastrointestinales derivadas del uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aspirina o inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COXIB), así como su relación epidemiológica con *Helicobacter pylori*. Se hace hincapié en los aspectos preventivos de la gastropatía por AINE, presentando la evidencia disponible sobre el uso de misoprostol y los inhibidores de la bomba de protones (IBP), así como la conveniencia o no de la erradicación de *H. pylori*. De la revisión de la bibliografía se deriva que, en ausencia de factores de riesgo de gastropatía, la prescripción de gastroprotectores no es coste-efectiva; en pacientes que presentan factores de riesgo, puede emplearse COXIB o bien AINE convencionales asociados a IBP (omeprazol, lansoprazol) o a misoprostol. La reducción del riesgo de complicaciones serias que se consigue con estas estrategias ronda el 50%. Existe más controversia sobre cuál debe ser la actuación más correcta en caso de que sea necesario prescribir antiinflamatorios a pacientes *H. pylori* positivos, y se precisan estudios que comparen directamente el uso de COXIB en monoterapia frente a la asociación de AINE convencionales y gastroprotectores.

Palabras clave: AINE. COXIB. *Helicobacter pylori*. Gastropatía por AINE. Fármacos gastroprotectores. Prevención.

Current situation of gastropathy due to anti-inflammatory drugs and its prevention

The present article provides an updated review of gastropathy due to anti-inflammatory agents and especially of its prevention. Epidemiological data on gastrointestinal toxicity provoked by the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), aspirin and selective cyclooxygenase-2 inhibitors (COXIB), as well as their epidemiological relationship with *Helicobacter pylori*, are reviewed. Preventive aspects of NSAID-induced gastropathy are emphasized and the available evidence on the use of misoprostol and proton pump inhibitors (PPI), as well as the advisability of *H. pylori* eradication, are discussed. From reviewing the literature, we conclude that in the absence of risk factors, prescription of a gastroprotective drug is not cost-effective; in patients with risk factors, COXIB or traditional NSAIDs associated with PPI (omeprazole, lansoprazole) or misoprostol should be used. These strategies reduce the risk of serious complications by approximately 50%. More controversial is the correct course to take when an NSAID has to be prescribed to *H. pylori*-positive patients and direct comparative studies of COXIB in monotherapy versus conventional NSAIDs associated with gastroprotective drugs are required.

Key words: NSAIDs. COXIB. *Helicobacter pylori*. NSAID-induced gastropathy. Prevention. Gastroprotective drugs.

Introducción

Los avances en la prevención y el tratamiento de la gastropatía causada por el uso de antiinflamatorios derivan de dos circunstancias: la existencia de fármacos gastroprotectores de eficacia ampliamente demostrada y el uso creciente de los nuevos fármacos inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COXIB) con un perfil de seguridad gastrointestinal superior a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) convencionales.

Correspondencia: Dr. C. Rodríguez.
Barranco de la Ballena, s/n.
35020 Las Palmas de Gran Canaria. España
Correo electrónico: crodloz@gobiernodecanarias.org

Manuscrito recibido el 26-04-2002 y aceptado el 17-07-2002.

Actualmente coexisten en el mercado AINE y COXIB, que han demostrado una eficacia terapéutica similar en la artrosis y la artritis reumatoide (AR). La diferencia entre ambos, además del precio, estriba en la mayor seguridad gastrointestinal de los COXIB; existen, no obstante, algunas incertidumbres sobre las consecuencias de su empleo prolongado, su efectiva tolerabilidad digestiva en subgrupos de pacientes con determinados factores de riesgo de gastropatía o su seguridad cardiovascular. Hasta que no se lleven a cabo estudios que clarifiquen estas dudas, es obvio que aún se seguirán prescribiendo AINE y que la gastropatía por antiinflamatorios seguirá siendo un problema importante. Entre los pacientes, la idea de que «los antiinflamatorios dañan el estómago» es muy común y suele ser el principal factor que limita el uso prolongado de los mismos; no obstante, es frecuente la automedicación con aspirina o con AINE y, en estas ocasiones, raramente se usa un gastroprotector. Entre los médicos, la actitud de prescripción «por exceso» de gastroprotectores a pacientes sin factores de riesgo de gastropatía supone un coste económico demasiado alto. Por otra parte, el «defecto» en la coprescripción, en pacientes en los que sí esté indicada, puede ser considerado una negligencia. Hay que tener muy presente que con las posibilidades actuales de tratamiento y prevención, el riesgo de complicaciones graves por el uso de antiinflamatorios puede considerarse reducido y, por tanto, el temor a la toxicidad gastrointestinal no debería suponer una limitación de su uso por los beneficios que de ellos podrían derivarse. En los últimos años han surgido excelentes revisiones¹⁻³ y guías de uso racional⁴ que clarifican la posibilidad de la gastroprotección; no obstante, el tema se enriquece y cambia constantemente con los estudios más recientes. El presente artículo pretende ser una revisión actualizada de la gastropatía debida al uso de antiinflamatorios, especialmente de su prevención.

Epidemiología

AINE convencionales y aspirina

Los mecanismos de defensa de la mucosa gástrica incluyen factores preepiteliales, como la secreción de moco y de bicarbonato, factores epiteliales, que posibilitan la restitución y la regeneración de la superficie epitelial ante cualquier defecto en la misma, y factores subepiteliales, como el mantenimiento del flujo sanguíneo microvascular⁵.

El mecanismo protector molecular principal para el mantenimiento de la integridad de la mucosa gástrica es ejercido por las prostaglandinas, que derivan del catabolismo del ácido araquidónico por acción de la enzima ciclooxigenasa-1 (COX-1), constitutiva de la mucosa gástrica. Las prostaglandinas, en especial la PGE₂, favorecen el flujo sanguí-

neo de la mucosa y la secreción de moco y bicarbonato. La presencia de óxido nítrico y la actividad del sistema nervioso entérico también participan en la protección de la mucosa.

Los AINE pueden producir gastropatía por mecanismos locales o sistémicos⁶. Los mecanismos locales están relacionados con el pH y la concentración en el jugo gástrico de los AINE, que generan cambios de permeabilidad, retrodifusión de protones y una mayor exposición de las células mucosas a los diferentes agentes lesivos intraluminales. Los mecanismos sistémicos por los que los AINE pueden producir toxicidad gastrointestinal son secundarios a la inhibición de la síntesis de COX-1, con el consiguiente efecto deletéreo sobre los mecanismos citoprotectores de la mucosa gástrica: alteración del flujo sanguíneo mucoso, disminución de la secreción de moco y bicarbonato o alteración de la citoprotección adaptativa.

Los efectos secundarios más frecuentes derivados del uso de AINE son problemas menores, como la dispepsia, las náuseas y el dolor abdominal inespecífico, que pueden estar presentes en el 15-20% de los pacientes. Aunque representa una causa importante de abandono de los tratamientos, la dispepsia no es un buen predictor de úlcera péptica en los pacientes que ingieren AINE⁷.

En estudios realizados mediante endoscopia se estima que con el uso de AINE convencionales pueden observarse úlceras gástricas en el 9-13% de los casos y úlceras duodenales en el 4-11%, pero la mayoría de las veces son asintomáticas⁸.

Las complicaciones ulcerosas, como la perforación, la obstrucción o la hemorragia (POH), son mucho menos frecuentes. La tasa de incidencia de complicaciones depende en parte de la población analizada. En un estudio de farmacovigilancia sobre el uso de AINE, un 15% de los 1.921 pacientes con AR, procedentes de la base de datos ARAMIS, presentó algún efecto secundario gastrointestinal a los 2,5 años, aunque sólo un 2,18% tuvo una complicación seria que requirió ingreso⁹. En otro gran estudio sobre la prevención de lesiones gastrointestinales con misoprostol llevado a cabo en más de 8.000 pacientes con AR, hubo complicaciones serias en un 0,76% de los casos a los 6 meses y en el 1,5% al año¹⁰. El riesgo de complicaciones serias es menor en pacientes con artrosis: alrededor del 0,7% de los pacientes con artrosis requiere hospitalización cada año como consecuencia de una complicación gastrointestinal motivada por el uso de AINE¹¹.

En todo caso, está perfectamente establecido que la ingesta de AINE supone un riesgo de complicaciones gastrointestinales serias de aproximadamente el triple con respecto a los pacientes que no usan AINE¹². Pero este exceso de riesgo no es el mismo para todos los pacientes, ya que la concurrencia de otros factores elevan la probabilidad de daño gastrointestinal (tabla 1). La edad avanza-

TABLA 1. Factores de riesgo de la gastropatía por AINE

Factores de riesgo definidos	Factores de riesgo probables
Edad avanzada	Tabaco
Antecedente de úlcera o de hemorragia digestiva	Alcohol
Uso de AINE a dosis máximas	Infección por <i>H. pylori</i>
Enfermedad sistémica o con lesión orgánica importante	Uso de antiácidos y anti-H2 en pacientes asintomáticos
Uso concomitante de ácido acetilsalicílico a dosis cardioprotectoras	
Uso concomitante de glucocorticoides	
Uso concomitante de anticoagulantes	

da (> 60-65 años)^{12,14}, el uso de AINE a dosis máximas^{15,16}, el antecedente de una lesión gastroduodenal previa^{12,17}, la presencia de una enfermedad con una lesión orgánica importante, como la afección cardiovascular¹³, el uso concomitante de glucocorticoides^{18,19} o anticoagulantes²⁰, e incluso el uso de antiácidos o anti-H2 en pacientes asintomáticos sin ningún antecedente digestivo⁹, son factores que multiplican el riesgo, en especial si coinciden varios de ellos en el mismo paciente.

Se ha discutido si el riesgo es el mismo para los distintos tipos de AINE. García Rodríguez et al han estudiado este tema en una cohorte poblacional muy amplia²¹. Las diferencias de riesgo relativo (RR) tendieron a ser pequeñas entre la mayoría de los diferentes AINE estudiados si se ajustaba a la dosis diaria recibida. No obstante, el RR sí varió en función de las dosis del AINE, desde 2,4 con dosis reducidas o medias hasta 4,9 con dosis elevadas. El riesgo también fue distinto en los AINE con vida media corta (RR, 3,1) frente a los de vida media alta (RR, 4,5) o a los preparados de liberación retardada (RR, 5,4). En este estudio fue significativo comprobar un RR de 3,6 para el uso de paracetamol a dosis superiores a 2 g al día.

Otro tema de interés actual es el posible exceso en el riesgo unido al uso de aspirina a dosis cardioprotectoras. En un estudio se comprobó un RR ajustado de 2,0 para el uso de aspirina a dosis de 75-300 mg diarios, sin diferencias entre aspirina simple o preparados con cubierta entérica. Si la aspirina se asociaba con AINE a dosis elevadas, el RR aumentaba hasta 13, un riesgo muy elevado de sufrir una hemorragia o una perforación²². En otro estudio de casos y controles dirigido a determinar el riesgo de hemorragia en pacientes que recibían AINE, aspirina a bajas dosis o nitritos como vasodilatadores, Lanás et al²³ encontraron que el riesgo de hemorragia por úlcera péptica entre los consumidores de AINE era de 7,4 y con aspirina a dosis bajas de 2,4. Sin embargo, el uso de nitritos vasodilatadores constituía un factor protector contra la hemorragia (*odds ratio* [OR], 0,6) en igual proporción que el uso de fármacos antiseoretos (OR, 0,6) en pacientes que recibían cualquier tipo de AINE. El riesgo de perforación gastrointestinal también se incrementa más de seis veces con el uso de

AINE o de aspirina, en especial si coinciden otros factores de riesgo independientes, como el tabaco, el alcohol y los antecedentes de artritis y úlcera péptica²⁴.

El coste de la gastropatía por AINE es enorme, tanto en gasto directo por hospitalización debido a una complicación como en el coste de los fármacos gastroprotectores empleados para prevenirla. Se estima que la prevención y el tratamiento de los efectos secundarios incrementan hasta en un 86% el coste real de los AINE. Hay que tener en cuenta, no obstante, que parte de este último gasto se podría reducir si se emplearan gastroprotectores sólo en aquellos pacientes en que éstos estuvieran indicados. En un estudio al respecto, Lanás et al encontraron que en un 80% de los casos los fármacos gastroprotectores se habían empleado de forma inadecuada²⁵.

Inhibidores selectivos de la COX-2 (COXIB)

Los COXIB han surgido en los últimos años como una subclase de AINE. La OMS ha considerado los COXIB como una nueva categoría de fármacos que mantienen las propiedades antiinflamatorias al inhibir selectivamente la COX-2, preservando la COX-1 y, por tanto, la síntesis de prostaglandinas protectoras de la mucosa gástrica²⁶.

Los primeros estudios con rofecoxib y celecoxib, los dos fármacos comercializados actualmente, demostraron una incidencia de ulceraciones objetivadas por endoscopia similar a la del placebo. En un estudio realizado en 775 pacientes con artrosis, a las 12 semanas la incidencia de úlceras con rofecoxib (4,7%) se aproximó a la del placebo (7,3%)²⁷. En otro estudio realizado en 1.149 pacientes con AR, un 4-6% de los pacientes que recibieron celecoxib a dosis de 200-800 mg/día presentó úlceras gastroduodenales, cifra similar a la del grupo placebo (4%) y muy inferior a la de los que recibieron naproxeno (26%)²⁸. La reducción del riesgo de desarrollar úlceras, diagnosticadas mediante endoscopia, a las 12 semanas empleando COXIB frente a AINE convencionales fue muy similar en los estudios publicados que compararon rofecoxib con ibuprofeno en pacientes con artrosis (RR, 0,21; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,13-0,34)²⁹, cele-

coxib con naproxeno en pacientes con AR (RR, 0,21; IC del 95%, 0,13-0,33)¹³¹, o bien celecoxib con diclofenaco también en pacientes con AR (RR, 0,25; IC del 95%, 0,12-0,53)³⁰.

La incidencia de perforaciones, úlceras sintomáticas o hemorragia digestiva alta (PUH) derivadas del uso de antiinflamatorios es relativamente baja. Por tanto, la demostración de la reducción de la incidencia de PUH en estudios controlados requiere un número elevado de pacientes. Langman et al³¹ comunicaron la incidencia de PUH en una muestra de 5.435 pacientes procedentes de 8 estudios de fase IIb y III del rofecoxib en pacientes con artrosis, comparado con AINE convencionales: ibuprofeno, diclofenaco o nabumetona. La incidencia anual acumulada de PUH con rofecoxib fue del 1,3% y la tasa por 100 pacientes/año fue de 1,33, ambas significativamente inferiores a las obtenidas con los AINE (1,8 y 2,6%, respectivamente). En la misma muestra de pacientes, Watson et al³² encontraron una incidencia de síntomas dispépticos menor en los pacientes que recibieron rofecoxib, comparado con los que fueron tratados con AINE convencionales, en los primeros 6 meses de tratamiento (69,3 frente a 85,2 por 100 pacientes/año; $p = 0,02$), pero esta diferencia se perdió después de los 6 meses. El número de pacientes que abandonaron el tratamiento por problemas gastrointestinales al cabo de 12 meses fue significativamente más bajo con rofecoxib que con AINE (8,2 frente a 12,0 por 100 pacientes/año). En el estudio VIGOR³³, en el que se comparó durante 9 meses la incidencia de complicaciones gastrointestinales del rofecoxib comparado con naproxeno, en 8.076 pacientes con AR que no recibían aspirina a dosis cardioprotectoras, la tasa de complicaciones ulcerosas, como perforación, obstrucción y hemorragia confirmadas, fue de 0,6 por 100 pacientes/año con rofecoxib y de 1,4 con AINE ($p = 0,005$).

La incidencia de complicaciones ulcerosas relevantes (POH) con celecoxib fue comunicada por Goldstein et al³⁴ también en una muestra de más de 11.000 pacientes de 14 estudios aleatorizados en artrosis y AR, y un estudio abierto realizado en 5.155 pacientes sobre la seguridad a largo plazo del celecoxib. Los AINE comparadores fueron naproxeno, diclofenaco o ibuprofeno. La incidencia anual de POH con celecoxib fue del 0,2%, ocho veces más baja que la observada con los AINE convencionales (1,68%). En el estudio CLASS³⁵, realizado en más de 8.000 pacientes con artrosis y AR durante 6 meses para comparar la toxicidad gastrointestinal de celecoxib frente a ibuprofeno o diclofenaco, la tasa de POH fue del 0,44% en los que tomaban celecoxib sin aspirina a dosis bajas y el 2,01% para los que recibieron celecoxib y aspirina, lo que supuso una tasa de incidencia anual para todos los pacientes del 0,76%, una cifra claramente inferior, aunque sin alcanzar significación

estadística, a la observada con los AINE convencionales (1,45%). Cabe considerar que los resultados de este estudio pueden estar influidos por la dosis supraterapéutica de celecoxib empleada (800 mg/día) pero, sobre todo, por el alto porcentaje (20,6%) de pacientes que tomaban aspirina a dosis cardioprotectoras que, como ya se ha comentado, eleva el riesgo de complicaciones gastrointestinales, en especial de la hemorragia digestiva alta. Estos estudios confirman la reducción del riesgo de complicaciones ulcerosas conseguida con el uso de COXIB, sobre todo si no se utiliza aspirina de forma concomitante. Queda pendiente esclarecer en futuros estudios las dudas surgidas recientemente sobre las consecuencias a largo plazo de la inhibición de la COX-2³⁶, en especial de la posibilidad de algunos COXIB de aumentar el riesgo cardiovascular^{37,38}. Por otra parte, queda por determinar la seguridad digestiva en subpoblaciones con un riesgo más elevado de presentar lesiones gastroduodenales, como los pacientes que ya han sufrido con anterioridad una úlcera gastroduodenal o sus complicaciones.

Relación epidemiológica con Helicobacter pylori

H. pylori es el responsable de la enfermedad ulceroosa en un gran número de pacientes. Las indicaciones y pautas terapéuticas más apropiadas para su erradicación están bien establecidas³⁹. Los AINE son los responsables de la aparición de úlceras y sus complicaciones prácticamente en el resto de los pacientes. De manera habitual se ha considerado que estos dos factores actuaban de forma independiente y que en un determinado paciente sólo uno de ellos era el responsable de la úlcera. En el caso concreto de la úlcera gástrica, se consideraba el AINE como la única causa de la lesión, y como tal había que realizar el tratamiento. Sin embargo, algunos nuevos conocimientos pueden hacer cambiar estos conceptos en los próximos años.

En un metaanálisis reciente⁴⁰, basado en 25 estudios relevantes, se concluyó que la enfermedad ulceroosa péptica en los pacientes que recibían AINE era más frecuente en los pacientes infectados por *H. pylori* que en los que no estaban infectados (41,7 frente al 25,9%). Asimismo, los pacientes con ambos factores de riesgo (AINE y *H. pylori*) tenían una probabilidad de más de 60 veces de tener una úlcera péptica que aquellas personas sin ninguno de estos factores. La *odds ratio* (OR) de úlcera péptica por *H. pylori* fue de 18,1, con cierta predilección por las úlceras duodenales, y la OR por AINE fue de 19,4, con predominio de las úlceras gástricas. Así pues, la presencia de ambos factores conjuntamente incrementa el riesgo unas 3,5 veces, lo que sugiere que existe un sinergismo entre ambos para producir el daño en la mucosa gástrica. También se encontró sinergismo en el aumento de riesgo de úlcera sangrante con ambos factores (6,13)

frente a una OR de 4,85 para el uso de AINE y 1,79 para la presencia de *H. pylori*.

En otro estudio sobre prevalencia de *H. pylori* en pacientes con hemorragia se encontró que sólo en el 2% de los casos no existía ninguno de estos dos factores en pacientes con hemorragia por úlcera duodenal, e incluso en menor proporción (0,5%) en pacientes con úlcera no sangrante⁴¹.

Se requieren estudios sobre la existencia o no de sinergismo entre *H. pylori* y los COXIB para producir una lesión gastroduodenal, así como ensayos encaminados a conocer si los COXIB retrasan la cicatrización de las lesiones ulcerosas provocadas por *H. pylori*.

No está demostrado que *H. pylori* sea un factor etiológico de la dispepsia no ulcerosa y su erradicación no es efectiva en el tratamiento de la misma⁴².

Tratamiento de la gastropatía por AINE

El tratamiento de la gastropatía por AINE comprende la cicatrización ulcerosa y el control de la dispepsia y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) que puede empeorar o aparecer con el tratamiento con AINE. La descripción exhaustiva del tratamiento específico de estas entidades sobrepasa los objetivos de la presente revisión. Como norma, siempre será más favorable retirar el AINE ante una úlcera gastroduodenal. Sin embargo, se ha comprobado que es posible alcanzar tasas altas de cicatrización a las 8 semanas con tratamiento antisecretores con omeprazol⁴³ o lansoprazol⁴⁴, continuando el tratamiento antiinflamatorio.

El tratamiento de la dispepsia no ulcerosa es difícil. Se han usado todo tipo de fármacos —antiácidos, procinéticos, protectores de mucosa, anti-H₂, misoprostol e IBP—, en general, de forma empírica y guiados habitualmente por el tipo y la gravedad de los síntomas. De todos ellos, en un paciente que ha de recibir AINE, los IBP parecen ser los más adecuados tanto para el tratamiento de los síntomas como para la prevención de posibles complicaciones⁴⁵.

El tratamiento de la ERGE implica medidas generales de cambio en el estilo de vida, incluyendo dieta, tabaco, alcohol y medidas antirreflujo. El abordaje farmacológico se basa en la supresión de la secreción de ácido, lo cual se consigue fundamentalmente con IBP; si los síntomas y el grado de esofagitis son leves se puede intentar cambiar a fármacos anti-H₂, pero si el cuadro es moderado o grave, el control se consigue de forma más adecuada manteniendo los IBP⁴⁶.

Prevención de la gastropatía por AINE

La prevención de la gastropatía por AINE se ha dirigido principalmente a evitar las lesiones ulcero-

sas, que son las que presentan riesgo de derivar en síntomas graves y/o complicaciones. Se han empleado diversos fármacos en la prevención de la gastropatía por AINE. Algunos de los más usados hasta hace pocos años como los antiácidos, anti-H₂ y ciertos protectores de barrera han sido superados por fármacos más recientes que han demostrado ser más efectivos. A la luz de los conocimientos actuales, los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y el misoprostol pueden ser considerados los fármacos de elección en la prevención de la gastropatía por AINE. A continuación se relacionan los estudios más relevantes en los que se apoya esta afirmación.

Misoprostol

Existen numerosos estudios sobre el uso de misoprostol, un análogo de la prostaglandina PgE-1, en la prevención de la gastropatía por AINE. En general, todos los estudios de misoprostol en prevención primaria, de más de 3 meses de duración, aleatorizados y controlados con placebo han demostrado una reducción significativa en la aparición de úlceras duodenales y gástricas, si se emplea a dosis de 200 µg/6 h, con respecto al placebo^{47,48}. Otro estudio posterior también en prevención primaria, llevado a cabo en 1.197 pacientes, comparó placebo con distintas dosis de misoprostol. Todas las dosis de misoprostol fueron significativamente mejores que el placebo en la prevención de la úlcera gástrica, pero las dosis de 200 µg/12 h fueron menos eficaces que las dosis superiores. No se observó esta respuesta dependiente de la dosis en la prevención de la úlcera duodenal. Sin embargo, la incidencia de retiradas por efectos secundarios fue más alta con dosis de misoprostol de 200 µg/6 h y la incidencia global de efectos adversos gastrointestinales con esta última dosis llegó hasta el 74%⁴⁹.

El estudio más importante llevado a cabo con misoprostol es el Estudio MUCOSA (Misoprostol Ulcer Complications Outcomes Safety Assessment)¹⁰ que evaluó durante 6 meses la eficacia de misoprostol a dosis de 200 µg/6 h frente a placebo en la reducción del riesgo de complicaciones ulcerosas relevantes en 8.843 pacientes con AR. Se comprobó una reducción del riesgo de complicaciones serias (perforación, obstrucción o hemorragia) del 40% con respecto al placebo (OR, 0,598; IC del 95%, 0,364-0,982; p = 0,049). Sin embargo, durante el primer mes se retiraron del estudio más pacientes tratados con misoprostol que con placebo (20 frente al 15%; p < 0,001), en especial por aparición de diarrea.

Estudios posteriores sobre la relación fármaco-economía en la población de pacientes del estudio MUCOSA han confirmado que el tratamiento preventivo con misoprostol es coste-efectivo en los

pacientes con AR y factores de riesgo de gastropatía por AINE⁵⁰.

Inhibidores de la bomba de protones

El ácido desempeña un papel importante en la génesis de la úlcera inducida por AINE. El medio ácido de la luz gástrica favorece el desarrollo de ulceraciones y hemorragia al interferir los procesos naturales de restitución de la mucosa, alterar la hemostasia y desactivar los factores de crecimiento que intervienen en el mantenimiento de la integridad de la mucosa gástrica.

Los IBP son los fármacos que más inhiben la secreción ácido-gástrica, inactivan la bomba de protones (H⁺,K⁺ adenosin trifosfatasa) de la célula parietal gástrica, que es la enzima encargada de excretar hidrogeniones hacia el canalículo contra gradiente. Al ser una inactivación irreversible, para restaurar la capacidad de secretar ácido es preciso sintetizar nuevas moléculas de la enzima. Este proceso tiene una duración de 20 h como promedio y determina la larga duración del efecto inhibitorio sobre la secreción ácida; cuando se interrumpe el tratamiento son necesarios 2-3 días para recuperar la total capacidad secretora de ácido.

Omeprazol fue el primer fármaco IBP comercializado. Varios ensayos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo han demostrado su eficacia en la prevención de la gastropatía por AINE. En los estudios SCUR⁵¹ (sobre 175 pacientes y de 3 meses de duración) y OPPULENT⁵² (sobre 169 pacientes y de 6 meses de duración) se comprobó la aparición de úlcera péptica en el 4,7 y el 3,6%, respectivamente, de los pacientes que fueron tratados con omeprazol, frente al 16,7 y el 16,5%, respectivamente, de los pacientes que recibieron placebo. Otros estudios han demostrado la eficacia de omeprazol en la prevención secundaria frente a otros fármacos activos, como ranitidina o misoprostol. El estudio ASTRONAUT⁴³ comparó omeprazol (20 o 40 mg/día) frente a ranitidina (300 mg/día) en 541 pacientes con úlceras o más de 10 erosiones previas en el estómago o el duodeno. A las 8 semanas, un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de omeprazol alcanzó el objetivo definido, que era la resolución de las úlceras o la presencia de menos de 5 erosiones (80 frente al 63%; $p < 0,001$). En 432 pacientes que siguieron el tratamiento durante 6 meses, se alcanzó una remisión en el 72% del grupo de omeprazol frente al 59% del grupo de ranitidina. El estudio OMNIUM⁵³ se realizó en 935 pacientes, con un objetivo y un desarrollo similar al del estudio anterior pero comparando omeprazol (20 o 40 mg/día) con misoprostol (800 µg/día). A las 8 semanas, los porcentajes de éxito fueron similares en todos los grupos (71-76%); si bien las tasas de curación de úlceras fueron más altas con ome-

prazol, las tasas de curación de erosiones fueron superiores con misoprostol. En la fase de mantenimiento en 732 pacientes, en la que se comparó omeprazol 20 mg/día, misoprostol 400 µg/día y placebo, a los 6 meses el porcentaje de pacientes en remisión fue mayor en el grupo de omeprazol que en el de misoprostol (61 frente al 48%; $p = 0,001$). Ambos fármacos activos tuvieron una eficacia similar para prevenir las úlceras gástricas, pero omeprazol fue superior en la prevención de las úlceras duodenales y se toleró mejor que misoprostol en las distintas fases del estudio.

Sin embargo, estos estudios presentan dos limitaciones: *a)* no se tuvo en cuenta la presencia o no de *H. pylori*, lo cual puede haber influido en alguno de los resultados obtenidos, y *b)* no se utilizaron dosis plenamente activas del tratamiento comparado.

En otro estudio realizado en una cohorte de 952 pacientes que habían tenido previamente algún episodio de sangrado, la prevención secundaria de un nuevo episodio de hemorragia gastrointestinal se consiguió en un porcentaje significativamente mayor en los pacientes que recibían un tratamiento de mantenimiento con omeprazol que en aquellos que recibían ranitidina o cimetidina⁵⁴.

Lansoprazol tiene una eficacia similar a omeprazol 20 mg para inhibir la secreción ácido-gástrica y para el tratamiento de la patología gastroduodenal relacionada con el ácido. El trabajo más reciente en prevención secundaria de la gastropatía por AINE⁵⁵ ha superado las limitaciones de diseño comentadas en los estudios con omeprazol. Se trata de un ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego, realizado en 537 pacientes con antecedentes de úlcera gástrica, en el que se ha evaluado la eficacia de lansoprazol en la prevención secundaria de la lesión gastroduodenal asociada exclusivamente a AINE, ya que todos los pacientes eran *H. pylori* negativos. Lansoprazol a dosis de 30 y 15 mg diarios se comparó con misoprostol a dosis plenas (200 µg/6 h) y con placebo. Tras 12 semanas de tratamiento, ambas dosis de lansoprazol demostraron ser superiores con respecto a placebo. En el grupo de pacientes evaluables al cabo de 3 meses, los porcentajes de pacientes libres de úlcera gástrica fueron del 93% con misoprostol, el 82 y el 80% con lansoprazol a dosis de 30 y 15 mg, respectivamente, y el 51% con placebo. Sin embargo, hubo un mayor porcentaje de retiradas por efectos adversos en el grupo de misoprostol, por lo que en el análisis por intención de tratar los porcentajes de pacientes libres de úlceras gastroduodenales a los 3 meses fueron del 88, el 83 y el 79%, respectivamente, para los tratamientos activos, y del 47% para placebo, sin diferencias significativas entre los tratamientos activos en el tiempo transcurrido hasta la recidiva ulcerosa. Teniendo en cuenta las retiradas, el porcentaje de éxito (es decir, la permanen-

cia libre de úlceras al cabo de 12 semanas) fue del 69%, similar con los tres tratamientos activos, y del 35% en el grupo placebo.

Otros IBP, como pantoprazol (20/40 mg)⁵⁶, rabeprazol (10/20 mg)⁵⁷ y esomeprazol⁵⁸, poseen diferencias farmacocinéticas, en general, poco relevantes en la práctica clínica, así como diferencias en las posibles interacciones farmacológicas que sí pueden ser importantes en determinados grupos de pacientes polimedicados^{59,60}. Pantoprazol a dosis de 40 mg/día ha sido comparado con placebo en la prevención de las lesiones gastroduodenales inducidas por AINE en un estudio realizado en 95 pacientes con AR o artrosis a lo largo de 12 semanas. La proporción de pacientes libres de úlceras con pantoprazol fue del 82%, frente al 55% en el grupo placebo⁶¹.

Con estos resultados se confirma que en pacientes *H. pylori* negativos el tratamiento de elección para la prevención de la gastropatía por AINE es un IBP o misoprostol a las dosis adecuadas. Sin embargo, queda por establecer la mejor aproximación para los pacientes *H. pylori* positivos en los que la erradicación de la infección podría tener algún papel. En el siguiente apartado se comentan las últimas novedades en esta dirección.

Erradicación de H. pylori

Los estudios realizados para evaluar la necesidad de erradicación de *H. pylori* en pacientes que reciben AINE han demostrado resultados dispares, pero se debe en parte a las diferencias metodológicas y de diseño, que complican la generalización de las conclusiones.

La prevención primaria mediante terapia de erradicación fue estudiada por Chan et al⁶², en un ensayo aleatorizado de 2 meses de duración en 100 pacientes *H. pylori* positivos que no habían tenido úlceras ni habían tomado AINE previamente. Un grupo recibió naproxeno y el otro llevó a cabo una terapia erradicadora con subcitrate de bismuto, tetraciclinas y metronidazol antes de recibir naproxeno durante 8 semanas. El 26% de los pacientes con infección persistente desarrolló úlceras, frente a sólo el 3% de los pacientes en los que la erradicación había tenido éxito.

En prevención secundaria, la erradicación de la infección de *H. pylori* en pacientes que precisan tratamiento crónico con AINE se ha comparado con diferentes agentes:

Comparación con placebo. Chan et al también estudiaron otra población de 100 pacientes *H. pylori* positivos que no habían recibido AINE previamente pero con un riesgo de gastropatía por AINE superior (habían padecido dispepsia o presentaban una historia de úlcera previa)⁶³. En la mitad de los pacientes (n = 51) se efectuó la erradicación con

omeprazol, amoxicilina y claritromicina durante una semana (90% de éxito) y en el grupo restante de 49 pacientes se empleó omeprazol y placebo, también durante una semana (6% de éxito). Posteriormente, todos recibieron 100 mg diarios de diclofenaco. En esta población, la probabilidad de úlcera a los 6 meses fue significativamente menor en el grupo de erradicación que en el grupo placebo (12,1 frente al 34,4%); también fue menor la probabilidad de úlcera complicada (4,2 frente al 27,1%). La conclusión de los estudios citados fue que el cribado y la erradicación de *H. pylori* antes de la terapia con AINE reducía la aparición de úlceras pépticas inducidas por los AINE.

Estos resultados difieren de los obtenidos en el estudio HELP (Helicobacter Eradication for Lesion Prevention)⁶⁴. En este ensayo clínico realizado en 285 pacientes también se investigó la eficacia de la erradicación del *H. pylori* en prevención secundaria, es decir, en pacientes con úlcera actual o pasada o dispepsia grave que debían seguir tratamiento con AINE. Recibieron terapia erradicadora (omeprazol, amoxicilina y claritromicina) 142 pacientes, y 143 controles recibieron sólo omeprazol y placebo durante una semana. Además, los pacientes que presentaban úlcera en el momento de la inclusión, siguieron un tratamiento con el IBP hasta completar 4 u 8 semanas. Todos los pacientes siguieron controles mediante endoscopia y test del aliento para la determinación de infección por *H. pylori* durante 6 meses. Al finalizar el período de seguimiento no hubo diferencias entre ambos grupos en la probabilidad de permanecer libre de úlceras (0,56 frente a 0,53). Además, el porcentaje de cicatrización de las úlceras gástricas a las 8 semanas fue inferior en los pacientes a los que se les erradicó *H. pylori* (15 de 21 frente a 20 de 20; p = 0,006). Por tanto, se concluyó que no era recomendable la erradicación del *H. pylori* en pacientes con úlcera gástrica por AINE, ya que podría enlentecer su curación y tampoco afectaba a la tasa de aparición de úlceras o dispepsia en 6 meses de tratamiento continuo con AINE.

Comparación con IBP (omeprazol). Chan et al⁶⁵ compararon la eficacia de la erradicación de *H. pylori* y el uso de omeprazol para evitar un nuevo episodio de sangrado en 400 pacientes que ya habían tenido una hemorragia digestiva alta previa y que continuaban tomando AINE o ácido acetilsalicílico a dosis bajas. Un grupo recibió omeprazol durante 6 meses y otro sólo un tratamiento erradicador durante una semana seguido de placebo durante 6 meses. En los pacientes que tomaban AINE, la probabilidad de recidiva de hemorragia fue del 18,8% en los que seguían terapia erradicadora y del 4,4% en los que recibieron omeprazol (p = 0,005). No hubo diferencias significativas entre ambas terapias en los pacientes que tomaban

aspirina. Por tanto, el omeprazol demostró ser superior a la terapia de erradicación en la prevención secundaria de la hemorragia digestiva por AINE.

Comparación con la estrategia de erradicación seguida de tratamiento con IBP (lansoprazol) continuo. Lai et al han explorado la posibilidad de que la conjunción de los dos tratamientos, el de erradicación de *H. pylori* y el tratamiento antisecretor, alcance mayor protección que la erradicación sola ante el tratamiento continuo con AINE. Estos autores han realizado dos estudios con este objetivo, en el primero de ellos el tratamiento antiinflamatorio consistió en naproxeno, 750 mg/día, y en el segundo se realizó en pacientes que tomaban aspirina a dosis bajas. En el estudio de prevención realizado en 43 pacientes con gastritis por *H. pylori* que iban a recibir naproxeno durante 2 meses, lansoprazol a dosis de 30 mg de forma continuada tras el tratamiento erradicador fue más eficaz para evitar recidivas de úlceras gastroduodenales (9,1%) que dicho tratamiento erradicador como única actuación (42,9%)⁶⁶.

En el segundo estudio, de diseño similar, realizado en 123 pacientes *H. pylori* positivos con complicaciones ulcerosas previas con aspirina a dosis de 100 mg/día que fueron seguidos durante un año, el objetivo principal fue la tasa de recidiva de complicaciones ulcerosas. Sólo uno de los 62 pacientes (1,6%) que siguieron tratamiento con lansoprazol tras la erradicación presentó complicaciones, frente a 9 de los 61 (14,8%) en tratamiento erradicador sin IBP posterior⁶⁷.

Otras terapias

Los fármacos antisecretores antagonistas del receptor H₂ de la histamina fueron, hasta la aparición de los IBP, los fármacos más eficaces para la inhibición de la secreción ácido-gástrica. Los distintos estudios comparativos con placebo realizados con fármacos antisecretores, especialmente con ranitidina, a dosis de 150 mg/12 h, demostraron una reducción en el riesgo de úlceras duodenales pero no en el de úlceras gástricas^{68,69}. Posteriormente, los estudios que establecían comparaciones con misoprostol, omeprazol y lansoprazol también demostraron una eficacia inferior en la prevención de úlceras asociadas a AINE. Por tanto, a la luz de la evidencia actual, no se puede recomendar el uso de dichos fármacos a dosis habituales en la prevención de la gastropatía causada por el uso de AINE. Sin embargo, en un estudio controlado con placebo en 285 pacientes con artritis con una duración de 24 semanas, la famotidina, al doble de la dosis estándar (40 mg/12 h), demostró una eficacia moderada en la prevención tanto de úlceras duodenales como gástricas⁷⁰. No obstante, el alto coste de esta estrategia terapéutica la convierte en poco re-

comendable, teniendo en cuenta las alternativas existentes.

Los estudios con sucralfato no han demostrado un beneficio consistente en la prevención de la gastropatía por AINE. El dosmalfato, recientemente introducido en nuestro país como fármaco gastroprotector sin actividad antisecretora ni sistémica, adolece hasta la actualidad de estudios amplios comparativos con IBP. En estudios de 28 días de duración y dosis de 1,5 g ha demostrado ser superior a placebo en la prevención de lesiones gástricas inducidas por aspirina y similar al misoprostol a dosis bajas (400 µg/día) en la prevención de úlceras gástricas en pacientes que recibían AINE⁷¹.

En un estudio de corta duración (28 días) en 276 pacientes, el acexamato de cinc fue superior a placebo en la prevención de úlceras gástricas y duodenales objetivadas por endoscopia en relación con la ingesta de AINE⁷².

Empleo de COXIB

En un reciente estudio observacional, en condiciones reales de asistencia, se determinó la incidencia de úlceras a lo largo de 6 meses mediante un cuestionario enviado por correo a 8.547 pacientes que empleaban AINE o COXIB. El uso de COXIB ofreció un grado de gastroprotección superior al de los AINE convencionales, independientemente del tratamiento gastroprotector empleado con ambas terapias. Tiene interés el hecho de que el riesgo de úlcera gastroduodenal fue superior en los pacientes que empleaban la combinación de AINE convencional y un IBP comparado con los pacientes que recibieron COXIB y un IBP (OR, 3,83)⁷³.

Se precisan ensayos clínicos aleatorizados a largo plazo que comparen la estrategia del uso de COXIB en monoterapia frente a la combinación de un AINE clásico y un IBP en pacientes con factores de riesgo de gastropatía. Uno de estos estudios⁷⁴, de 6 meses de duración, se realizó en 115 pacientes con antecedentes de úlcera péptica sangrante por AINE, comparando celecoxib (200-400 mg diarios) con naproxeno (500-750 mg diarios) y lansoprazol a dosis de 30 mg/día. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en el número de pacientes con úlceras sintomáticas o complicadas.

Otros estudios necesarios son los que determinen con fiabilidad en qué circunstancias y con qué clase de factores de riesgo sería coste-efectivo a largo plazo asociar un IBP a un COXIB.

Conclusiones

De todo lo expuesto se puede extraer algunas conclusiones sobre la mejor forma de abordar el problema de la gastropatía por antiinflamatorios.

La reducción del riesgo de complicaciones serias que se consigue con las terapias actuales ronda el 50%, lo cual es importante y hace que el uso de antiinflamatorios se lleve a cabo con cierta seguridad; no obstante, conviene recordar una serie de puntos:

1. La mejor terapia preventiva consiste en evitar el uso de antiinflamatorios en aquellas entidades en los que no estén indicados, bien porque no exista un componente inflamatorio o porque se puedan resolver con el uso de analgésicos simples y medidas generales.
2. Si hay indicación de un antiinflamatorio, éste debe utilizarse a la menor dosis que sea eficaz y no deben mezclarse distintos AINE.
3. A ser posible, debe evitarse el uso concomitante de AINE y esteroides o anticoagulantes.
4. Tanto si se usan AINE como COXIB, si existe indicación de cardioprotección, ha de emplearse aspirina a dosis bajas u otros antiagregantes, lo que implica una reducción de las ventajas gastroprotectoras de los COXIB y un aumento del riesgo de gastropatía al asociarla a los AINE.
5. Es conveniente diagnosticar y tratar entidades como la dispepsia y la enfermedad por reflujo gastroesofágico para mejorar el cumplimiento terapéutico en pacientes que requieran AINE.
6. En pacientes sin factores de riesgo de gastropatía, la coprescripción de gastroprotectores no es coste-efectiva.
7. Si hay factores de riesgo de gastropatía, existen dos estrategias preventivas que pueden seguirse:

- El empleo de COXIB.
- El uso de AINE convencionales asociando alguno de los IBP (omeprazol, lansoprazol) o misoprostol.

8. Si a pesar de todo, se produce una úlcera, el tratamiento consiste en suspender la administración del AINE, y si esto no es posible, se debe emplear la menor dosis posible, asociando en cualquier caso un IBP.

Aunque existe cierto consenso sobre el posible sinergismo de *H. pylori* y AINE en la génesis de las complicaciones ulcéricas y sobre la necesidad de gastroprotección en los pacientes con historia de úlcera péptica que deba recibir AINE, independientemente de que *H. pylori* haya sido o no erradicado, son necesarios estudios que establezcan más fielmente cuáles son las pautas terapéuticas a emplear cuando coincidan *H. pylori* y AINE. Queda por establecer de forma concluyente con estudios diseñados al respecto, si a un paciente asintomático que ha de tomar AINE se le debe investigar y tratar la infección por *H. pylori*, así como las pautas de actuación más correctas ante la presencia de *H. pylori* en pacientes que hayan de recibir COXIB o aspirina.

Asimismo, se precisan estudios de coste-eficacia a largo plazo que comparen el uso de COXIB en monoterapia frente a la asociación de AINE convencionales y gastroprotectores.

Bibliografía

1. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;340:1888-99.
2. Rostom A, Wells G, Tugwell P, Welch V, Dube C, McGowan J. The prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity: a Cochrane collaboration metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2000;27:2203-14.
3. Lanás A, Piqué JM, Ponce J. Estrategia clínica para el paciente que precisa antiinflamatorios no esteroides: posición de los inhibidores de la COX-2. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24:22-36.
4. Sociedad Española de Reumatología, Sociedad Española de Medicina de Familiar y Comunitaria, Instituto de Salud Carlos III, Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, Uso racional de coxibs. *Rev Esp Reumatol* 2000;27:398-400.
5. Rich M, Scheiman JM. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy at the new millennium: mechanisms and prevention. *Semin Arthritis Rheum* 2000;30:167-79.
6. Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterology* 2000;119:521-35.
7. Voutilainen M, Mantynen T, Farkkila M, Juhola M, Sipponen P. Impact of non-steroidal anti-inflammatory drug and aspirin use on the prevalence of dyspepsia and uncomplicated peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:817-21.
8. Schoenfeld P, Kimmey MB, Scheiman J, Bjorkman D, Laine L. Review article: nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal complications- guidelines for prevention and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;3:1273-85.
9. Singh G, Ramey DR, Morfelf D, Shi H, Hatoum HT, Fries JF. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med* 1996;156:1530-6.
10. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:241-9.
11. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol* 1999; 26 (Suppl 56): 18-24.
12. Gabriel S, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;115:787-96.
13. Griffin M, Joyce P, Daugherty MS, Snowden RN, Ray W. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med* 1991;114:257-63.
14. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1995;90:206-10.
15. Henry D, Lim L, Garcia Rodriguez LA, Pérez Gutthann S, Carson JL, Griffin M, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312:1563-6.
16. Langman MIS, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins MD, Logan RFA, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:1075-8.

17. García Rodríguez L, Hershel J. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;243:769-72.
18. Messer J, Reitman D, Sacko HS, Smith H, Chalmers TC. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1983;309:21-4.
19. Piper JM, Ray W, Daugherty JR, Griffin M. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991;114:735-40.
20. Shorr R, Ray W, Daugherty JR, Griffin M. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1993;153:1665-70.
21. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology* 2001;12:570-6.
22. De Abajo FJ, García Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. *BMC Clin Pharmacol* 2001;1:1.
23. Lanás A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreno S, Guardia J, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2000;343:834-9.
24. Lanás A, Serrano P, Bajador E, Esteva F, Benito R, Sainz R. Evidence of aspirin use in both upper and lower gastrointestinal perforation. *Gastroenterology* 1997;112:683-9.
25. Lanás A. Cost stratification of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal side effects. *Med Clin (Barc)* 2000;114(Suppl 3):46-53.
26. Fitzgerald GA, Patrono C. The COXIB: selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345:433-42.
27. Hawkey C, Laine L, Simon T, Beaulieu A, Maldonado-Cocco J, Acevedo E, et al. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Multinational Study Group. *Arthritis Rheum* 2000;43:370-7.
28. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1921-8.
29. Laine L, Harper S, Simon T, Bath R, Johanson J, Schwartz H, et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Gastroenterology* 1999;117:776-83.
30. Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R, Stead H, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *JAMA* 1999;354:2106-11.
31. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, Harper SE, Zhao PL, Quan H, et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999;282:1929-33.
32. Watson DJ, Harper SE, Zhao PL, Quan H, Bolognese JA, Simon TJ. Gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor rofecoxib compared with nonselective COX-1 and COX-2 inhibitors in osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2000;160:2998-3003.
33. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al, for the VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
34. Goldstein JL, Silverstein FE, Naurang M, Agrawal NM, Hubbard RC, Kaiser J, et al. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1681-90.
35. 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.
36. Lipsky PE, Books P, Crofford LJ, DuBois R, Graham D, Simon LS, et al. Unresolved issues in the role of cyclooxygenase-2 in normal physiologic processes and disease. *Arch Intern Med* 2000;160:913-20.
37. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-9.
38. Konstam MA, Weir MR, Reicin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr A, et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001;104:2280-8.
39. Gisbert JP, Calvet X, Gomollón F, Sáinz R, y Grupo de la Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter pylori*: Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la Conferencia Española de Consenso. *Med Clin (Barc)* 2000;114:185-95.
40. Huang JQ, Sridhar S, Hunt R. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14-22.
41. Gisbert JP, González L, De Pedro A, Valbuena M, Prieto B, Llorca I, et al. *Helicobacter pylori* and bleeding duodenal ulcer: prevalence of the infection and role of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:717-24.
42. Froehlich F, Gonvers JJ, Wietlisbach V, Burnand B, Hildebrand P, Schneider C, et al, for the Eradication in Dyspepsia (ERADYS) Study Group: *Helicobacter pylori* eradication treatment does not benefit patients with nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2329-36.
43. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, Racz I, Howard JM, Van Rensburg CJ, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:719-26.
44. Agrawal NM, Campbell DR, Safdi MA, Lukasik NL, Huang B, Haber MM. Superiority of lansoprazole vs ranitidine in healing nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastric ulcers: results of a double-blind, randomized, multicenter study. NSAID-Associated Gastric Ulcer Study Group. *Arch Intern Med* 2000;160:1455-61.
45. Robinson M. Dyspepsia: challenges in diagnosis and selection of treatment. *Clin Ther* 2001;23:1130-44.
46. Lanás A, Santolaria S. Gastroesophageal reflux disease (GERD): current agents and future perspective. *Curr Pharm Des* 2001;7:1-18.
47. 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.
48. Graham DY, White RH, Moreland LW, Schubert TT, Katz R, Jaszewski R, et al. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. Misoprostol Study Group. *Ann Intern Med* 1993;119:257-62.
49. Raskin JB, White RH, Jackson JE, Weaver AL, Tindall EA, Lies RB, et al. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. *Ann Intern Med* 1995;123:344-50.
50. Maetzel A, Ferraz MB, Bombardier C. The cost-effectiveness of misoprostol in preventing serious gastrointestinal events associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1998;41:16-25.
51. Ekstrom P, Carling L, Wetterhus S, Wingren PE, Anker-Hansen O, Lundegårdh G, et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. A Nordic multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:753-8.
52. Cullen D, Bardhan KD, Eisner M, Kogut DG, Peacock RA, Thomson JM, et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:135-40.

53. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:727-34.
54. García Rodríguez LA, Ruigómez A. Secondary prevention of upper gastrointestinal bleeding associated with maintenance acid-suppressing treatment in patients with peptic ulcer bleed. *Epidemiology* 1999;10:228-32.
55. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, Haber MM, Collis C, Lukasik NL et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Results of a double-blind, randomised, multicenter, active-and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med* 2002;162:169-75.
56. Jungnickel PW. Pantoprazole: a new proton pump inhibitor. *Clin Ther* 2000;22:1268-93.
57. Langtry HD, Markham A. Rabeprazole: a review of its use in acid-related gastrointestinal disorders. *Drugs* 1999;58:725-42.
58. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, Maton P, Breiter JR, Hwang C, et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Esomeprazole Study Investigators. Am J Gastroenterol* 2001;96:656-65.
59. Thomson AB. Are the orally administered proton pump inhibitors equivalent? A comparison of lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole. *Curr Gastroenterol Rep* 2000;2:482-93.
60. Horn J. The proton pump inhibitors: similarities and differences. *Clin Ther* 2000;22:266-80.
61. Bianchi Porro G, Lazzaroni M, Imbesi V, Montrone F, Santagada T. Efficacy of pantoprazole in the prevention of peptic ulcers, induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: a prospective, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study. *Dig Liver Dis* 2000;32:201-8.
62. Chan FK, Sung JJ, Chung SC, To KF, Yung MY, Leung VK, et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997;350:975-9.
63. Chan FK, To KF, Wu JC, Yung MY, Leung WK, Kwok T, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 9-13.
64. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, Van Rensburg CJ, Filipowicz-Sosnowska A, Lanás A, et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Helicobacter* eradication for lesion prevention. *Lancet* 1998;352:1016-21.
65. 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.
66. Lai KC, Lam SKL, Hui WM, Wong CY, Chu KM, Hu W, et al. Lansoprazole reduces ulcer relapse after eradication of *Helicobacter pylori* in NSAID users. *Gastroenterology* 2000;118:G1458.
67. Lai KC, Lam S-K, Chu KM, Wong B CY, Hui WM, Hu W, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346:2033-8.
68. Ehsanullah RS, 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.
69. Robinson MG, Griffin JW, Bowers J, Kogan FI, Kogut DG, Lanza, et al. Effect of ranitidine on gastroduodenal mucosal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Dis Sci* 1989;34:424-8.
70. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, Swannell AJ, Trye PN, Cottrell J, et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996;334:1435-9.
71. Cohen de Lara A, Gompel H, por el French Collaborative Group, Valiente R. Dos estudios comparativos entre dosmalato y misoprostol en la prevención de la úlcera gástrica por antiinflamatorios no esteroideos en pacientes reumáticos. *Drugs Today* 2000;36(Supl 2):75-81.
72. Rodríguez de la Serna A, Díaz-Rubio M. Multicenter clinical trial of zinc acexamate in the prevention of nonsteroidal antiinflammatory drug induced gastroenteropathy. Spanish Study Group on NSAID Induced Gastroenteropathy Prevention. *J Rheumatol* 1994;21:927-33.
73. Wolfe F, Anderson J, Burke TA, Arguelles LM, Pettitt D. Gastroprotective therapy and risk of gastrointestinal ulcers: risk reduction by COX-2 therapy. *J Rheumatol* 2002;29:467-73.
74. Lai K-C, Chu K-M, Hui W-M, Hu W, Yuen W-M, et al. COX-2 inhibitor compared with proton pump inhibitor in the prevention of recurrent ulcer complications in high-risk patients taking NSAIDs. *Gastroenterology* 2001;120:A104.