

# AINE, gastroprotección, coxib. ¿Volvemos al punto de partida?

E. BAJADOR ANDREU

## RESUMEN

Los AINE no selectivos son ampliamente utilizados para tratar las enfermedades reumáticas y como analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios en procesos agudos. Sin embargo, su uso viene penalizado por una importante tasa de efectos adversos gastrointestinales.

El desarrollo de los AINE inhibidores selectivos de la COX-2 fue recibido con gran aceptación por su favorable perfil de seguridad gastrointestinal. Sin embargo, recientemente se ha puesto de manifiesto que alguno de ellos se asocia a efectos secundarios graves de tipo cardiovascular, lo que ha obligado a su retirada y limitar el uso de los restantes a pacientes sin factores de riesgo cardiovascular o trombótico, algo bastante frecuente entre la población de edad avanzada, y a la utilización de dosis bajas. Por otra parte, muchos pacientes requieren la administración concomitante de AAS a dosis bajas como antiagregante plaquetario, que por sí mismo se asocia a efectos secundarios gastrointestinales y potencia los efectos del resto de AINE, incluidos los inhibidores selectivos de los COX-2.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) han demostrado su eficacia en la prevención de molestias clínicas, lesiones endoscópicas en la mucosa y de complicaciones serias como hemorragia o perforación, ocasionadas por los AINE no selectivos. Si bien cualquier paciente podría beneficiarse al recibir gastroprotección con un IBP cuando es tratado con un AINE no selectivo, motivos de coste-eficacia han llevado a investigar qué factores de riesgo predisponen

## ABSTRACT

Non-selective NSAIDs are widely used to treat rheumatic diseases and are used as analgesics, antipyretics and anti-inflammatories in acute processes. However, their use is penalised by a considerable rate of adverse gastrointestinal effects.

The development of COX-2 selective inhibitor NSAIDs was widely accepted due to their favourable profile of gastrointestinal safety. However, it has recently been clearly shown that some of them are associated with serious secondary effects of a cardiovascular nature, which has forced them to be withdrawn and has limited the use of the remaining ones to use at low doses and for patients without cardiovascular or thrombotic risk factors, something fairly frequent among the elderly population. Moreover, many patients require the concomitant administration of AAS at low doses as a platelet antiagregate, which by itself is associated with secondary gastrointestinal effects and enhances the effects of other NSAIDs, including COX-2 selective inhibitors.

Proton pump inhibitors (PPIs) have demonstrated their effectiveness in the prevention of clinical distress, endoscopic lesions of the mucous membrane and serious complications such as haemorrhaging or perforations caused by nonselective NSAIDs. Although any patient could benefit from receiving gastroprotection with a PPI when being treated with a nonselective NSAID, reasons of cost-effectiveness have led to researching the risk factors that mean a predisposition to suffer from digestive complications. Therefore, in view of current knowledge, it is recom-

Jefe de Sección del Servicio de Aparato Digestivo  
Profesor Asociado del Departamento de Medicina  
Hospital Universitario Miguel Servet  
Zaragoza

### Dirección para correspondencia:

Eduardo Bajador Andreu  
Jefe de Sección del Servicio de Aparato Digestivo  
Profesor Asociado del Departamento de Medicina  
Hospital Universitario Miguel Servet  
Zaragoza

a sufrir complicaciones digestivas. Por ello, a la vista de los conocimientos actuales, se recomienda utilizar gastroprotección con IBP en pacientes de edad avanzada, con antecedentes de úlcera péptica o complicaciones como hemorragia, perforación o estenosis, que deban tomar dosis elevadas o combinaciones de más de un AINE, o asociar AINE con corticosteroides o con anticoagulantes, o que sufran enfermedades graves.

Aun en el caso de utilizar un inhibidor selectivo de la COX-2, si el paciente tiene un riesgo elevado (p. ej. antecedente de hemorragia digestiva por úlcera) o toma AAS y cumple algún criterio de riesgo, debería recibir gastroprotección con un IBP.

Finalmente, es preciso recordar que la gastroprotección con la administración simultánea de un IBP no protege frente a complicaciones que puedan producirse en intestino delgado y colon, donde el efecto del ácido clorhídrico no es determinante, si bien estas zonas son afectadas con una mucha menor frecuencia que el territorio esófago-gastroduodenal.

**Palabras clave:** AINE. Gastroprotección. Coxib.

---

## INTRODUCCIÓN

---

El grupo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) nació con la síntesis del ácido acetilsalicílico (AAS, Aspirin®) por Felix Hoffman hace más de 100 años<sup>1</sup>. Fue un fármaco que supuso una importante aportación al tratamiento de las enfermedades reumáticas, el dolor y la fiebre.

Desde entonces, millones de personas toman AINE de forma habitual. Las razones son múltiples, pero siempre basadas en las propiedades de estos fármacos de aliviar el dolor y la inflamación, su capacidad de protección frente a complicaciones trombóticas vasculares por su conocido efecto antiagregante plaquetar y, más recientemente, su efecto antiproliferativo para los pólipos de colon.

Sin embargo, ya hace más de 60 años que Douthwaite y Lintott<sup>2</sup> demostraron endoscópicamente la aparición de lesiones en la mucosa gástrica, y se sabe que estos fármacos son capaces de provocar síntomas y complicaciones digestivas.

Los AINE constituyen uno de los grupos terapéuticos más utilizados en el mundo, con más de 70 millones

mended that gastroprotection with a PPI be used on elderly patients with antecedents of peptic ulcers or complications such as haemorrhaging, perforations or stenosis, who must take high doses or combinations of more than one NSAID, or associate an NSAID with corticosteroids or with anti-coagulants, or who suffer from serious illnesses.

Even if a COX-2 selective inhibitor is used, if the patient is at high risk (for example, antecedents of digestive haemorrhaging due to an ulcer) or takes AAS and complies with a risk factor, then that patient should receive gastroprotection with a PPI.

Finally, it must be recalled that gastroprotection with the simultaneous administration of a PPI does not provide protection against complications that could occur in the small intestine and colon, where the effect of hydrochloric acid is not determinant, even though these zones are affected much less frequently than the esophagogastroduodenal area.

**Key words:** NSAID. Gastric protection. Coxib.

de prescripciones/año y más de 30.000 millones de comprimidos vendidos sin receta anualmente en EE.UU. La población de los países desarrollados, cada vez más envejecida, es la principal consumidora de estos fármacos. La osteoartritis y otras enfermedades generadoras de dolor se asocian a menudo a enfermedades cardiovasculares con alto riesgo trombótico, por lo que es frecuente la asociación de AINE con AAS. La utilización de este tipo de asociaciones, los tratamientos prolongados, las dosis elevadas, la coexistencia de enfermedades médicas graves, etc., como veremos en el presente artículo, favorece la aparición de complicaciones digestivas, en ocasiones muy serias.

Por ello, desde hace más de 30 años, no cesa la búsqueda de soluciones a este problema. Los médicos han tratado de identificar a aquellos pacientes más susceptibles de sufrir complicaciones y han desarrollado estrategias para proteger la mucosa digestiva. Los laboratorios farmacéuticos han tratado de desarrollar AINE cada vez más seguros. Así, han venido apareciendo nuevos fármacos cada vez más costosos que se han publicitado como «seguros» para la mucosa digestiva, primero desarrollados sobre variaciones de la molécula de los AINE clásicos

y, más recientemente, desarrollando una nueva línea de AINE, los denominados coxib que, en base a su inhibición selectiva de la enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2), parecían estar libres de efectos digestivos. Sin embargo, de forma reiterada, el tiempo ha venido a demostrar que estos fármacos o no eran tan seguros para la mucosa digestiva como se presumía, o bien pueden asociarse a otras complicaciones tanto o más graves que las digestivas.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LAS COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES

Los AINE no selectivos son fármacos de reconocida eficacia y ampliamente utilizados. Sin embargo, su uso viene gravado por una elevada tasa de efectos secundarios hasta el punto que es considerado el grupo terapéutico responsable de una mayor incidencia de yatrogenia.

Entre los efectos secundarios destacan por su frecuencia y potencial gravedad los producidos en el tracto digestivo, donde se asocian a la aparición de lesiones mucosas, que van desde simples erosiones hasta úlceras profundas, que pueden sangrar y provocar hemorragias digestivas, estenosis por su cicatrización y perforaciones de la pared del órgano donde asientan. Es importante recordar que las lesiones digestivas asociadas a los AINE no se circunscriben al estómago y duodeno, sino que pueden afectar a todo el tubo digestivo, incluyendo esófago, intestino delgado, colon y recto.

Aunque la disparidad de fármacos, dosis utilizadas y tiempo de administración hace difícil estimar la incidencia real de efectos secundarios, en la actualidad se calcula que entre los pacientes que toman AINE de forma crónica un 10-20% sufre molestias digestivas (clínica dispéptica), un 15-30% presenta lesiones mucosas endoscópicas y en torno a un 2% sufre alguna complicación seria como hemorragia digestiva, perforación o estenosis secundaria, que puede tener graves consecuencias<sup>3</sup>.

Según datos del estudio ARAMIS<sup>4</sup> (*Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System*), 13 de cada 1.000 pacientes con artritis reumatoide y 7,3 de cada 1.000 pacientes con artrosis que toman AINE durante 1 año tienen una complicación seria. La mortalidad atribuida a las complicaciones gastrointestinales de los AINE supone un 0,22% anual, con un riesgo relativo anual de mortalidad atribuible de 4,21 cuando se compara con personas que no los toman. Según datos publicados por Wolfe, et al.<sup>5</sup>,

los AINE son responsables de más de 100.000 hospitalizaciones anuales en EE.UU., ocasionando más de 2.000 millones de dólares en gastos sanitarios y, en una estimación conservadora, calcula que se producen en torno a 16.500 muertes relacionadas con la toma de AINE en EE.UU., una cifra superior a la de muertes ocasionadas por procesos como mieloma múltiple, asma, cáncer cervical uterino o enfermedad de Hodgkin, y similar a la mortalidad ocasionada por el SIDA en el año 1997.

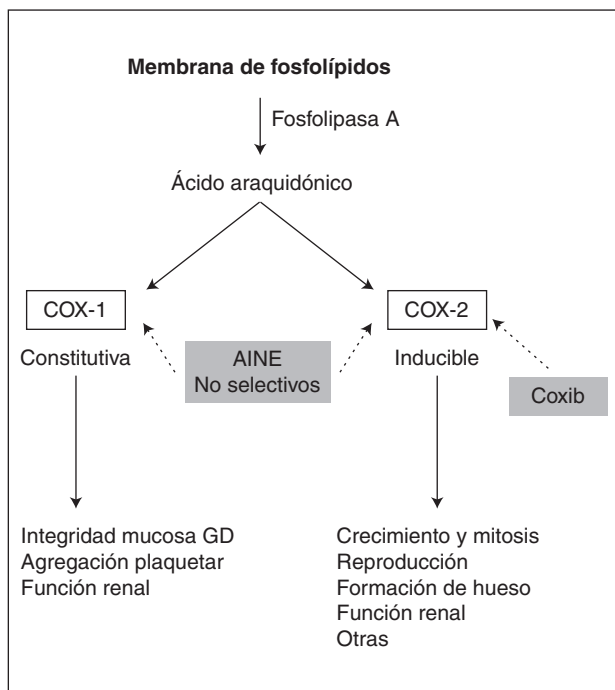
Otro aspecto importante a destacar es que aproximadamente las dos terceras partes de los pacientes que presentan lesiones asociadas a AINE se encuentran asintomáticos, por lo que la presencia de síntomas no es una buena guía clínica para su diagnóstico y prevención.

## PATOGÉNESIS DE LA LESIÓN MUCOSA: AINE NO SELECTIVOS Y COXIB

Los AINE debilitan la capacidad defensiva de la mucosa digestiva, facilitando la disrupción del epitelio mucoso, con la consiguiente desaparición de esta primera barrera defensiva constituida por el propio epitelio y la capa de moco que la recubre.

Tal lesión aparece cuando los factores agresivos intraluminales (ácido clorhídrico, pepsina, alcohol, etc.) superan la capacidad defensiva de la mucosa. Pues bien, los AINE no selectivos debilitan esa capacidad defensiva a través de dos mecanismos: uno tópico, poco importante en términos fisiopatológicos, y otro sistémico mucho más grave, basado en su capacidad para la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

La lesión tópica se produce porque los antiinflamatorios se comportan como ácidos con baja constante de disociación, por lo que se encuentran en la luz gástrica en forma no ionizada. Esta circunstancia facilita su paso a través de las membranas de las células mucosas hasta el interior de la célula epitelial. Una vez en el citoplasma se disocian a forma ionizada, provocando el atrapamiento de iones hidrógeno, con la consiguiente acidificación del citoplasma y posible muerte celular. Además, disminuyen la hidrofobicidad del moco gástrico facilitando el paso del ácido y la pepsina a través de la capa de gel mucoso que recubre la superficie celular. La alteración de las propiedades de la capa de moco viene facilitada por la presencia de sales biliares que refluyen desde el duodeno.



**Figura 1.** El ácido araquidónico procede de los fosfolípidos de las membranas celulares. Las dos isoformas de la ciclooxigenasa, la COX-1 y la COX-2, catalizan la formación de prostaglandinas con distintas funciones en el organismo. La COX-1 se considera constitutiva, mientras que la COX-2 es preferentemente inducible, por la activación de su gen en respuesta a ciertos estímulos. Los AINE no selectivos inhiben ambas vías enzimáticas, mientras que los coxib inhiben de forma selectiva la vía de la COX-2.

Sin embargo, el efecto sistémico es con mucho el más importante en términos fisiopatológicos. Es independiente de la vía de administración del fármaco, oral o parenteral, y depende de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas  $E_2$  e  $I_2$  que intervienen de forma importante en el mantenimiento de la integridad de la barrera mucosa, ya que regulan la secreción de moco y de bicarbonato en la superficie epitelial, controlan el flujo sanguíneo en la submucosa, regulan la proliferación celular epitelial y la resistencia de la mucosa. La síntesis de prostaglandinas tiene su origen en el ácido araquidónico por la vía de la ciclooxigenasa (Fig. 1).

Existen dos isoformas de la ciclooxigenasa llamadas ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2). Ambas están codificadas por genes distintos y tienen distinta distribución y expresión en el organismo. La isoforma COX-1 se encuentra en la mucosa gastrointestinal, el sistema renal y en las plaquetas, y se considera una enzima constitutiva. Los prostanoideos sintetizados por la COX-1 controlan muchas funciones fisiológicas como el flujo sanguíneo, la agrega-

ción plaquetar, la función tubular renal así como la regulación de la producción ácida gástrica y la integridad mucosa digestiva. La segunda isoforma, COX-2, se observó que era inducible, expresándose entre 4 y 24 h después de producirse el estímulo inflamatorio por distintos mediadores como la interleucina-1, lipopolisacáridos y varios mitógenos<sup>6</sup>. Esta isoforma, que aparentemente puede también aparecer en forma constitutiva en ciertas situaciones, es considerada fuente principal de prostanoideos proinflamatorios. Los AINE no selectivos ejercían su acción inhibiendo ambas isoformas, de modo que el efecto antiinflamatorio venía inexorablemente penalizado por la inhibición de la isoforma COX-1.

El descubrimiento y caracterización de la isoforma COX-2 la convirtió en la diana ideal para el desarrollo de nuevos AINE selectivos que fueran seguros para la mucosa digestiva. Existía una gran necesidad de encontrar fármacos que, manteniendo la eficacia analgesicoantiinflamatoria, presentaran un mínimo riesgo gastrointestinal. El camino lo iniciaron nimesulida y meloxicam, considerados inhibidores «preferenciales» (no selectivos) de la COX-2, que demostraron en estudios experimentales respetar la producción de tromboxano en sangre heparinizada *in vitro* y menor inhibición de la biosíntesis de prostanoideos gastroduodenales<sup>7,8</sup> como índices de menor inhibición de COX-1 que los AINE clásicos. Posteriormente la comercialización de nimesulida fue suspendida cautelarmente por hepatotoxicidad<sup>9</sup>.

Sin embargo, la verdadera innovación apareció en 1999, año en que fue aprobado en EE.UU. el primer inhibidor específico COX-2 (coxib) llamado celecoxib, y pocos meses más tarde apareció en el mercado rofecoxib. Ambos fármacos fueron considerados una nueva clase de antiinflamatorios de superior seguridad, puesto que cumplían con la premisa de respetar la mucosa digestiva y además venían sustentados sobre una excelente base científica. En ambos casos se llevaron a cabo estudios preliminares y dos amplios ensayos clínicos centrados en el análisis de la aparición de complicaciones digestivas durante períodos de 6 o 12 meses de tratamiento.

El estudio CLASS<sup>10</sup> (*Celecoxib Long Term Arthritis Safety Study*) comparó ibuprofeno o diclofenaco con celecoxib, presentando los resultados a los 6 meses de tratamiento. Los resultados demostraron un favorable perfil de seguridad gastrointestinal en relación con ibuprofeno y diclofenaco, pero cuando se completaron los 12 meses del estudio no se observó que celecoxib fuera superior a los AINE clásicos comparados, si bien ello puede ser debido a que los pacientes del grupo celecoxib podían tomar AAS libre-

mente a dosis bajas, lo que sin duda acortó las diferencias entre ambos grupos. El estudio VIGOR<sup>11</sup> (*Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research*) comparó rofecoxib (50 mg/d) con naproxeno (500 mg 2/d), encontrando que la tasa de eventos gastrointestinales graves fue la mitad en el grupo rofecoxib que en aquellos que recibieron naproxeno (2,1% pacientes/año frente a 4,5% pacientes/año). No obstante, en este ensayo clínico ya se detectó un pequeño aumento en la incidencia de infartos de miocardio en el grupo rofecoxib, no significativo, que inicialmente fue atribuido al posible efecto cardioprotector (antiagregante) del naproxeno.

La aparición de efectos secundarios cardiovasculares ya alertó a algunos investigadores que extremaron su atención sobre nuevos estudios con coxib que han venido a confirmar la sospecha de que alguno de estos nuevos fármacos podría aumentar el riesgo de accidentes cardiovasculares. Así, recientemente se ha publicado el informe final del estudio TARGET<sup>12</sup> (*Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial*), que comparó lumiracoxib con naproxeno o ibuprofeno. El punto final primario fue la incidencia de eventos gastrointestinales graves que, como en los anteriores ensayos, fue significativamente menor entre los pacientes que tomaban lumiracoxib respecto de los que tomaban naproxeno o ibuprofeno, aunque esta diferencia sólo fue observada en el grupo de pacientes que no tomaban AAS. Pues bien, aunque el ensayo no tenía poder suficiente para detectar diferencias en la incidencia de complicaciones cardiovasculares entre los pacientes no tomadores de AAS, la mayoría de tales eventos ocurrieron en el grupo de lumiracoxib (0,26 frente a 0,18% pacientes/año) aunque la diferencia no resultó significativa<sup>13</sup>.

Más recientemente, un ensayo dirigido a valorar la capacidad de los AINE selectivos COX-2 de inhibir la proliferación epitelial en los pólipos de colon, y que estudiaba la prevención de la aparición de nuevos pólipos adenomatosos de colon mediante la administración de rofecoxib (APPROVE<sup>14</sup>: *Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx*), ha debido ser suspendido prematuramente al observar un aumento significativo de las complicaciones cardiovasculares en la rama de pacientes asignada a rofecoxib. En el estudio se habían reclutado 2.600 pacientes, que fueron aleatorizados en dos grupos, para recibir 25 mg/d de rofecoxib o placebo. El 3,5% de los pacientes del grupo rofecoxib sufrieron infarto de miocardio o accidente vascular cerebral frente al 1,9% de los pacientes asignados a placebo,  $p < 0,001$ <sup>14</sup>. Estos resultados han llevado a la suspensión de su comercialización

por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) con fecha 30 de septiembre de 2004<sup>15</sup>.

Finalmente, el 17 de diciembre de 2004, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios fue informada de la suspensión de un estudio similar en EE.UU. (ACP: *Adenoma Prevention with Celecoxib*), un ensayo clínico controlado que comparaba celecoxib frente a placebo para la prevención de adenomas de colon, realizado por el Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU., al detectarse un incremento significativo de la incidencia de acontecimientos cardiovasculares en pacientes tratados con 400 y 800 mg de celecoxib<sup>16</sup>. Por este motivo la AEMPS emitió una comunicación informativa en la que recomienda que sólo en casos excepcionales se utilice la dosis de 400 mg/d y desaconseja utilizar celecoxib en pacientes con alto riesgo cardiovascular, y en ningún caso utilizar dosis superiores a 400 mg/d.

¿Cuál puede ser la explicación de estos efectos indeseados sobre el territorio vascular?

FitzGerald, et al.<sup>17</sup> han demostrado que rofecoxib y celecoxib suprimen la formación de prostaglandina I<sub>2</sub> en voluntarios sanos. Este prostanoides es el principal producto de la ciclooxigenasa en el endotelio, inhibiendo la agregación plaquetaria, provocando vasodilatación y previniendo la proliferación de las células del músculo liso vasculares *in vitro*. Se había asumido que la prostaglandina I<sub>2</sub> derivaba principalmente de la isoforma COX-1, al ser la que se expresaba de forma constitutiva en las células endoteliales. Sin embargo, esta asunción se demostró más tarde que era incorrecta, ya que en estudios en ratas y humanos se observó que la COX-2 era su fuente principal. Este efecto *in vitro* de la prostaglandina I<sub>2</sub> contrasta con el efecto del tromboxano A, el producto de la COX-1 en las plaquetas, que ocasiona agregación de las plaquetas, vasoconstricción y proliferación vascular. Así, en tanto que el ácido acetilsalicílico y los AINE clásicos inhiben ambos productos, el tromboxano A y la prostaglandina I<sub>2</sub>, los coxib permiten la producción de tromboxano A, que no estaría contrapesada por la producción de prostaglandina I<sub>2</sub>, predisponiendo al accidente trombótico o al infarto de miocardio<sup>14</sup>.

A la vista de estos hallazgos se confirma que los coxib pueden considerarse seguros en cuanto a la incidencia de complicaciones digestivas, pero alguno de ellos como rofecoxib ha debido ser retirado por el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares y para los demás se desaconseja su uso

en pacientes con riesgo vascular, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, etc., en especial en tratamientos prolongados y con dosis elevadas.

Una vez más, como tantas veces ha ocurrido en el desarrollo del conocimiento científico, una bella hipótesis fisiopatológica se ve penalizada por ciertos resultados colaterales no deseados. Por tanto, teniendo en cuenta la población mayoritaria a la que van dirigidos estos tratamientos (pacientes de edad avanzada, con enfermedades asociadas como hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas, diabetes, etc.), deberemos seguir utilizando en muchas ocasiones los AINE no selectivos, en especial en tratamiento a largo plazo, y ello nos obliga a retomar las estrategias de gastroprotección mediante la adición de fármacos que hayan demostrado su eficacia y seguridad en este terreno.

### FACTORES DE RIESGO PARA LA APARICIÓN DE LAS LESIONES GASTRODUODENALES INDUCIDAS POR AINE NO SELECTIVOS

Ya hemos reseñado que los AINE no selectivos presentan una elevada tasa de efectos secundarios gastrointestinales que pueden llegar a ser graves. Por otra parte, también hemos descrito cómo los coxibs son mucho más seguros desde el punto de vista digestivo pero pueden presentar un riesgo cardiovascular en algunos pacientes con tratamientos prolongados. Por todo ello, será necesario revisar el estado del conocimiento científico en cuanto a la prevención de las lesiones gastroduodenales provocadas por AINE no selectivos.

En primer lugar es preciso recordar que el riesgo de sufrir complicaciones no es el mismo para todos los pacientes y circunstancias clínicas. Así, según datos publicados por García Rodríguez, et al.<sup>18</sup>, mientras que el riesgo relativo basal de sufrir complicaciones por AINE se encuentra en 4,7 (OR: *odds ratio*), éste se incrementa de forma notable cuando se administran combinaciones de dos o más AINE, incluyendo el ácido acetilsalicílico a dosis bajas (OR: 9) o dosis elevadas (OR: 6 a 14 en dependencia de fármaco y dosis administrada).

Sin embargo, nuestro grupo (Lanas, Bajador, et al.<sup>19</sup>) pudo comprobar que el factor más importante en la susceptibilidad del paciente a sufrir lesiones por estos fármacos es tener antecedentes de enfermedad ulcerosa (OR: 5,5) o muy especialmente haber sufrido una hemorragia digestiva previa (OR: 14,8).

El riesgo de complicaciones también aumenta de forma gradual con la edad del paciente (OR: 3,1 para mayores de 60 años y OR: 5,6 para mayores de 70 años) y con la existencia de enfermedades graves asociadas (enfermedad cardiovascular, nefropatías, hepatopatías, etc.)<sup>20</sup>.

Con respecto al papel que puede ejercer la infección de la mucosa gástrica por *H. pylori*, la evidencia científica no está tan clara. La infección por *H. pylori* se considera un factor independiente para el desarrollo de úlcera, por lo que se ha planteado un posible efecto sinérgico entre la presencia de *H. pylori* y el uso de AINE. Dos estudios encontraron que la erradicación parecía proteger de la aparición o recidiva de úlcera por AINE. Bianchi Porro, et al.<sup>21</sup> trataron a pacientes que habían desarrollado úlcera al tomar AINE con una combinación de amoxicilina y omeprazol y observó que la erradicación no afectaba a la curación de las úlceras, pero que a los 6 meses tras finalizar el tratamiento combinado la tasa acumulativa de úlceras recurrentes fue 31% entre los erradicados frente a 46% entre los infectados, aunque estas diferencias no eran significativas. En la misma línea, Chan, et al.<sup>22</sup> comprobaron que la erradicación con un régimen que incluía bismuto disminuyó la tasa de incidencia de úlceras asociadas a la toma de naproxeno (26% de los infectados por *H. pylori* desarrollaron úlcera frente al 7% de los que habían sido erradicados), aunque se criticó el uso de bismuto por la permanencia de su efecto protector en la mucosa. Más recientemente, en un amplio metaanálisis, Huang, et al.<sup>23</sup> observan que la erradicación parece disminuir el riesgo de úlcera en pacientes que toman AINE.

A la vista de esto, la recomendación lógica sería erradicar a los pacientes que deben tomar AINE a largo plazo. Sin embargo, Hawkey, et al.<sup>24</sup>, estudiando pacientes con úlcera por AINE y su recurrencia tras la cicatrización, encontraron que la curación de las úlceras fue peor cuando los pacientes habían sido erradicados y que la erradicación no afectaba a la tasa de recurrencia de úlcera. Por tanto, existe la sospecha de que el tratamiento antsecretor es menos efectivo tras la erradicación, posiblemente porque los inhibidores de la bomba de protones (IBP: omeprazol, lansoprazol, etc.) son más eficaces a la inhibición de la secreción ácida en aquellos pacientes infectados por *H. pylori*. Recientes revisiones de estudios anteriores parecen confirmar que el omeprazol es más efectivo para prevenir las complicaciones del tratamiento con AINE en los pacientes infectados por *H. pylori* que en aquellos que no están infectados<sup>25,26</sup>.

**Tabla 1. Factores de riesgo de complicaciones gastroduodenales por AINE no selectivos****Factores de riesgo establecidos**

- Edad avanzada, a partir de los 60 años
- Historia de úlcera péptica, hemorragia digestiva u otra complicación ulcerosa
- Utilización de AINE no selectivos a dosis elevadas
- Utilización de asociaciones de AINE, incluido AAS
- Asociación de AINE y corticosteroides
- Asociación de AINE y anticoagulantes
- Enfermedades sistémicas graves

**Factores de riesgo posibles**

- Infección por *Helicobacter pylori*
- Consumo de tabaco
- Consumo de alcohol

Por tanto, de acuerdo con los conocimientos actuales, parece claro que *H. pylori* y consumo de AINE son factores de riesgo independientes para el desarrollo de úlcera gastroduodenal, y que no parece que la erradicación previa al tratamiento con AINE esté justificada, salvo que el paciente tenga antecedentes conocidos de úlcera péptica no relacionada con AINE. Incluso en este caso, la erradicación no eximiría de la necesidad de realizar gastroprotección con un IBP mientras siga tomando el AINE, por tratarse de una paciente de riesgo elevado.

Tampoco está bien establecido el papel que pueden desempeñar otros posibles factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones por AINE como el hábito de fumar o el consumo de alcohol, por lo que en la actualidad se consideran sólo factores de riesgo posibles, pero no completamente establecidos.

En la tabla 1 se exponen los factores de riesgo de desarrollar complicaciones gastroduodenales con el uso de AINE.

## PREVENCIÓN DE LAS LESIONES GASTRODUODENALES INDUCIDAS POR AINE NO SELECTIVOS

En un escenario ideal, todos los pacientes tratados con AINE no selectivos deberían estar protegidos de los posibles efectos secundarios gastroduodenales. Sin embargo, esta estrategia no sería coste-efectiva, ya que el riesgo de sufrir estas complicaciones no es el mismo para toda la población. Por tanto, aquellos pacientes que reúnan alguno de los factores de riesgo de los reseñados en la tabla 1 deberán ser sometidos a un tratamiento que disminuya las posibilida-

des de que aparezcan lesiones mucosas. Es lo que se ha denominado «gastroprotección».

Sabemos que la lesión mucosa es consecuencia de la inhibición de síntesis de prostaglandinas en la mucosa, que la hace más vulnerable a la acción de los factores agresivos como el ácido clorhídrico y la pepsina. Por tanto, la gastroprotección puede llevarse a cabo desde dos enfoques diferentes. Una primera aproximación sería tratar de sustituir el déficit de prostaglandinas ocasionado por el tratamiento antiinflamatorio mediante el aporte exógeno de las mismas, para lo que disponemos de un análogo de éstas, el misoprostol. El segundo enfoque sería el tratamiento con fármacos que neutralicen o inhiban la secreción de ácido clorhídrico, como principal responsable de la lesión sobre la mucosa debilitada por la menor producción de prostanoideas  $E_2$  e  $I_2$ .

El misoprostol a dosis de 200 µg 4/d por un período de 6 meses ha demostrado que es capaz de reducir en un 40% la aparición de úlceras pépticas y complicaciones (hemorragias y perforaciones) en pacientes que toman AINE no selectivos (Estudio MUCOSA. Silverstein, et al.<sup>27</sup>). Sin embargo, este tratamiento tiene algunos inconvenientes que hacen que no sea el preferido de los gastroenterólogos. Por una parte debe tomarse en cuatro dosis diarias, lo que disminuye mucho el cumplimiento por parte del paciente, en especial cuando se trata de tratamiento prolongado. El segundo inconveniente, todavía más importante, es que provoca una elevada tasa de efectos secundarios que, aunque no son graves, alguno de ellos, como la diarrea, llega a afectar al 20% de los pacientes, y que obliga a abandonar el tratamiento al menos a un 10% de los mismos.

Como hemos dicho, el segundo enfoque en la prevención de lesiones es la utilización de fármacos antisecretores que minimicen la agresión clorhidropéptica, ya que, de acuerdo con los ensayos clínicos, la aparición de lesiones gastroduodenales es inversamente proporcional a la potencia antisecretora del fármaco utilizado como gastroprotector.

Los alcalinos, dado que sólo pueden neutralizar el ácido ya secretado que se encuentra en la luz, deberían tomarse continuamente y aun así sólo serían capaces de controlar alguna molestia dispéptica, pero no han demostrado ninguna eficacia en la prevención de lesiones endoscópicas gastroduodenales o complicaciones cuando se toman de modo concomitante con los AINE.

Los inhibidores de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina (anti-H<sub>2</sub>) como cimetidina, ranitidina, famotidina o nizatidina, pueden ayudar a controlar las molestias

dispépticas de los pacientes que toman AINE, pero tienen una capacidad limitada en la prevención de lesiones. La ranitidina tiene un efecto preventivo sobre la aparición de úlcera duodenal pero no de la úlcera gástrica<sup>28,29</sup>, y la famotidina podría prevenir ambas pero con menor eficacia que los inhibidores de la bomba de protones y siempre requiriendo dosis dobles a las utilizadas habitualmente en la clínica<sup>30</sup>. Además, no han demostrado ser suficientemente eficaces para prevenir la aparición de complicaciones clínicamente significativas como la hemorragia digestiva, la perforación o la aparición de estenosis.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son los fármacos con mayor capacidad antisecretora. Actúan inhibiendo el mecanismo último en la producción de ácido por la célula parietal gástrica, a nivel de la bomba de intercambio H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>. De todos los medicamentos que componen este grupo existe más evidencia científica en esta indicación con omeprazol y lansoprazol.

Varios ensayos clínicos han comparado la capacidad gastroprotectora de los IBP frente a ranitidina en la prevención primaria, demostrando mayor control sintomático y eficacia en la prevención de complicaciones y una eficacia similar a misoprostol sin estar gravados por los efectos secundarios de éste<sup>31,32</sup>. También pantoprazol, a dosis de 20 y 40 mg se ha mostrado eficaz en la prevención de lesiones endoscópicas gastrointestinales en pacientes sin lesiones digestivas previas, que precisaron tratamiento con AINE no selectivos de 3 y 6 meses de duración y al compararlo con misoprostol fue mejor tolerado<sup>33,34</sup>.

Sin embargo, como hemos citado anteriormente, una población de especial riesgo son los pacientes que han sufrido una úlcera gástrica o una hemorragia digestiva provocada por AINE y que, una vez cicatrizada, deben continuar con el tratamiento antiinflamatorio. Varios autores han estudiado la prevención secundaria en esta población de alto riesgo y los IBP han demostrado una mayor eficacia y seguridad que la administración de placebo, de ranitidina o que la erradicación de *H. pylori*.

El grupo de Yeomans, et al.<sup>35</sup> trató durante 6 meses a pacientes que habían sufrido una úlcera gastroduodenal con ranitidina o con omeprazol. Entre los tratados con ranitidina desarrollaron úlcera gástrica el 16,3% y úlcera duodenal el 4,2%, mientras que los tratados con omeprazol presentaron úlcera gástrica el 5,2% y úlcera duodenal 0,5%. Por su parte, Hawkey, et al.<sup>36</sup> compararon omeprazol (20 + 20 mg/d), misoprostol (200 µg 4/d) o placebo durante 6 meses. Las tasas de reaparición de las úlceras fue para la

úlcera duodenal de 12% en el grupo placebo, 10% en el grupo misoprostol y 3% en el grupo omeprazol, y para la úlcera gástrica: 32, 10 y 13% respectivamente.

En una población de pacientes de riesgo similar, el grupo de Graham, et al.<sup>37</sup> demostró que lansoprazol a dosis de 15 o 30 mg/d es significativamente más eficaz que placebo y tan eficaz como misoprostol (200 µg 4/d) en la prevención de la reaparición de la úlcera gástrica bajo tratamiento con AINE no selectivos durante un período de 12 semanas. Además, el cumplimiento en los pacientes que tomaban lansoprazol ha sido significativamente superior a los que tomaban misoprostol, por una menor incidencia de efectos secundarios.

También se ha demostrado la superioridad del tratamiento de mantenimiento con IBP frente a la erradicación de *H. pylori* en pacientes con úlcera por AINE. Chan, et al.<sup>38</sup> demostraron que la administración de omeprazol era superior a la erradicación de *H. pylori* en pacientes con historia de hemorragia digestiva, cuando se administraba naproxeno durante 6 meses, con una reducción del riesgo relativo de recidiva de hemorragia del 77%<sup>39</sup>. Por su parte, Lai, et al.<sup>40</sup> trataron a los enfermos con úlcera con la asociación lansoprazol, amoxicilina y claritromicina durante 1 semana para erradicar *H. pylori*, y después con lansoprazol 30 mg durante 4 semanas para cicatrizar la úlcera. Los pacientes cicatrizados y erradicados fueron aleatorizados a recibir naproxeno 750 mg/d junto con lansoprazol 30 mg o no tratamiento. A las 8 semanas la tasa de recidiva de úlceras fue significativamente superior en el grupo sólo erradicado (42,9%) respecto del grupo erradicado y protegido con lansoprazol (4,5%).

Un grupo de especial interés son los pacientes que toman AAS como antiagregante, que con frecuencia deben asociar a un AINE. Ya hemos citado cómo la utilización de dosis bajas de AAS también implica riesgo de complicaciones gastroduodenales. En estos pacientes, Lai, et al.<sup>41</sup> han comprobado que lansoprazol es eficaz en la prevención de recurrencia de úlcera gástrica. Una vez que ésta fue cicatrizada y erradicado el *H. pylori* (en caso de estar presente) los pacientes recibieron placebo o lansoprazol a dosis de 30 mg/d. Durante una media de seguimiento de 12 meses los pacientes tratados con placebo presentaron recidiva de la úlcera gástrica en un 14,8 frente a un 1,6% en el grupo tratado con lansoprazol (OR: 9,6).

Muy recientemente, Goldstein, et al.<sup>42</sup> han publicado un subanálisis *post hoc* de un amplio ensayo clínico en el que se comparaba la eficacia de misopros-

tol, lansoprazol y placebo en la reducción de aparición de úlcera gástrica o duodenal en pacientes que tomaban un AINE asociado a AAS (hasta 325 mg/d) y tenían historia previa de úlcera péptica, circunstancias ambas que determinan un alto riesgo de recidiva ulcerosa. Al cabo de 12 semanas se encontraban libres de úlcera el 96% de pacientes del grupo misoprostol (200 µg 4/d) y el 100% de pacientes de grupo lansoprazol (30 mg/d), frente a tan sólo el 35% de pacientes del grupo placebo. De nuevo, en este ensayo la tolerancia y cumplimiento fue superior para lansoprazol (14,3% de efectos adversos) que para misoprostol (20%). Además, recientemente se ha introducido una nueva presentación bucodispersable de lansoprazol que ha demostrado idéntica biodisponibilidad que la presentación oral y que permite la toma del fármaco sin necesidad de ingerir agua, lo que facilita el tratamiento de pacientes con dificultades para la deglución<sup>43,44</sup>.

Finalmente, el grupo de Lai, et al.<sup>45</sup> comparó la incidencia de complicaciones ulcerosas al utilizar un antiinflamatorio selectivo COX-2 o un AINE no selectivo asociado a lansoprazol en pacientes de alto riesgo. El estudio se realizó en enfermos que previamente habían sufrido una hemorragia digestiva por úlcera y que había sido cicatrizada. Se administró celecoxib o la asociación de naproxeno (500-750 mg/d) + lansoprazol (30 mg/d). La incidencia de complicaciones (hemorragia y perforación ulcerosa) fue idéntica para ambos grupos (3,4% para el grupo celecoxib, 3,5% para el grupo naproxeno + lansoprazol), demostrando que en esta población de riesgo elevado la utilización de un AINE convencional asociado a lansoprazol es tan eficaz como la utilización de un inhibidor selectivo de la COX-2.

## BIBLIOGRAFÍA

- Dresler H. Pharmacologisches über aspirin (acetylsalicyl-säure). Pflügers Arch 1899;76:306-18.
- Douthwaite AH, Lintott GAM. Gastroscopic observation of effect of aspirin and certain other substances on stomach. Lancet 1938; 2:1222-5.
- Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum HT, Fries JF. Gastrointestinal tract complications of non-steroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. Arch Intern Med 1996;156:1530-6.
- Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID-induced GI complications. J Rheumatol 1999;26 Suppl 26:18-24.
- Wolfe M, Lichtenstein D, Singh G. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med 1999;340:1888-99.
- Mitchell JA, Warner TD. Cyclo-oxygenase-2: pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy. Br J Pharmacol 1999;128:1121-32.
- Panara MR, Renda G, Sciuilli MG, et al. Dose-dependent inhibition of platelet cyclo-oxygenase-1 and monocyte cyclo-oxygenase-2 by meloxicam in healthy subjects. J Pharmacol Exp Ther 1999; 290:276-80.
- Russell RI. Endoscopic evaluation of etodolac and naproxen, and their relative effects on gastric and duodenal prostaglandins. Rheumatol Int 1990;10:17-21.
- Comunicación sobre riesgos de medicamentos. Nimesulida: suspensión cautelada de comercialización. Circular de 3 de mayo de 2002. Agencia Española del Medicamento. Ref.: 2002/03.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. non-steroidal 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.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000;343:1520-8.
- Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. Lancet 2004;364:665-74.
- Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. Lancet 2004;364:675-84.
- FitzGerald GA. COXIBs and cardiovascular disease. N Engl J Med 2004;351(17):1709-11.
- Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Suspensión de comercialización de rofecoxib. Nota informativa de 30 de septiembre de 2004. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano. Ref.: 2004/10.
- Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Nuevos datos sobre la seguridad cardiovascular de celecoxib (Celebrex®). Nota informativa de 20 de diciembre de 2004. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano. Ref.: 2004/15.
- FitzGerald GA. COX-2 and beyond: approaches to prostaglandin inhibition in human disease. Nat Rev Drug Discov 2003;2:879-90.
- García Rodríguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 1994;343:769-72. [Erratum, Lancet 1994; 343:1048].
- Lanas A, Bajador E, Serrano P, Arroyo M, Fuentes J, Santolaria S. Effects of nitrate and prophylactic aspirin on upper gastrointestinal bleeding: a retrospective case-control study. J Internat Med Res 1998;26(3): 120-8.
- Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, Snowden M, Ray WA. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. Ann Intern Med 1991;114:257-63.
- Bianchi Porro G, Parente F, Imbesi V, Montrone F, Caruso I. Role of *Helicobacter pylori* in ulcer healing and recurrence of gastric and duodenal ulcers in long-term NSAID users: response to omeprazole dual therapy. Gut 1996;39:22-6.
- Chan FK, Sung JJ, Chung SC, 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.
- Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. Lancet 2002;359:14-22.
- Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepański L, et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. Lancet 1998;352:1016-21. [Erratum, Lancet 1998;352:1634.]
- Graham DY. Critical effect of *Helicobacter pylori* infection on the effectiveness of omeprazole for prevention of gastric or duodenal ulcers among chronic NSAID users. Helicobacter 2002;7:1-8.
- Hawkey CJ, Langman MJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: overall risks and management. Complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors. Gut 2003;52:600-8.
- Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1995;123:241-9.
- Robinson MG, Griffin JW Jr, Bowers J, et al. Effect of ranitidine on gastroduodenal mucosal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. Dig Dis Sci 1989;34:424-8.
- Ehsanullah RSB, Page MC, Tildesley G, Wood JR. Prevention of gastrointestinal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: controlled trial of ranitidine. BMJ 1988;297:1017-21.
- Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med 1996;334:1435-9.

31. Oddsson E, Gudjonsson H, Thjodleifsson B. Comparison between ranitidine and omeprazole for protection against gastroduodenal damage caused by naproxen. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:1045-8.
32. Scheiman JM, Behler EM, Loeffler KM, Elta GH. Omeprazole ameliorates aspirin-induced gastroduodenal injury. *Dig Dis Sci* 1994;39:97-103.
33. 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(3):201-8.
34. Stupnicki T, Dietrich K, González-Carro P, et al. Efficacy and tolerability of pantoprazole compared with misoprostol for the prevention of NSAID-related gastrointestinal lesions and symptoms in rheumatic patients. *Digestion* 2003;68(4):198-208.
35. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:719-26.
36. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:727-34.
37. Graham D, Agrawal NM, Campbell DR, et al. *Arch Intern Med* 2002;162:169-75.
38. Chan FK, Sung JY, Suen R, et al. Eradication of *H. pylori* vs. maintenance acid suppression to prevent recurrent ulcer hemorrhage in high risk NSAID users: a prospective randomized study. *Gastroenterology* 1998;114(4 part 2):87.
39. Chan FK, Sung JY, Suen R, et al. Eradication of *H. pylori* vs. maintenance acid suppression to prevent recurrent ulcer hemorrhage in high risk NSAID users: a prospective randomized study. *Gastroenterology* 1998;114(4 part 2):87.
40. Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole reduces ulcer relapse after eradication of *Helicobacter pylori* in non-steroidal anti-inflammatory drug users – A randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(8):829-36.
41. Lai KC, Lam SK, Chu KM, 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.
42. Goldstein JL, Huang B, Amer F, Christopoulos NG. Ulcer recurrence in high-risk patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs plus low-dose aspirin: results of a *post hoc* subanalysis. *Clin Ther* 2004; 26(10):1637-43.
43. Freston JV, Chiu YL, Mulford DJ, Ballard ED. Comparative pharmacokinetics and safety of lansoprazole oral capsules and orally disintegrating tablets in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:361-7.
44. Baldi F, Malfertheiner P. Lansoprazole fast disintegrating tablet: a new formulation for an established proton pump inhibitor. *Digestion* 2003; 67:1-5.
45. Lai KC, Chu KM, Wong BCY, 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(5 Suppl 1):104.