



## Profilaxis de la úlcera gastrointestinal producida por AINES

*Carlos Bustamante Rojas. Médico Farmacoepidemiólogo, M.Sc. Profesor de Farmacología. Postgrado en Farmacología. Departamento de Farmacia. Universidad Nacional de Colombia.*

Es conocido que el grupo de los anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) además de ser eficaz en el control de la inflamación y el dolor de un importante grupo de enfermedades osteoarticulares, está también relacionado con la inducción de lesiones gastrointestinales (G-I) que, pasando por la formación de úlceras, puede ir desde la simple irritación de la mucosa hasta perforación y sangrado que puede poner en peligro la vida del paciente. (1-5).

Como grupo, los AINES son los fármacos mas frecuentemente relacionados con informes acerca de Reacciones Adversas en varios países (6, 7); se considera que más de 30 millones de personas en el mundo toman a diario AINES (por prescripción médica o por autoprescripción) y que un alto porcentaje de dichas personas corresponden al grupo de edad mayor de 60 años. (8)

Diversos metaanálisis revelan que el riesgo de presentar eventos gastrointestinales graves en consumidores regulares de AINES puede ser de 3 a 4 veces mayor que en no usuarios al cabo de 30 días (7, 8) y que dicho riesgo relativo estimado puede elevarse a 5.5 en pacientes ancianos (7) y a valores cercanos a 8.0 cuando se usan altas dosis del AINE

(1, 8). También se ha relacionado el empleo crónico de AINES con un aumento en la mortalidad en ancianos (Tabla 1) (9).

Las anteriores consideraciones llevan al clínico a plantearse la necesidad de prevenir la aparición de lesiones G-I y de sus complicaciones por el uso de AINES y surgen entonces las preguntas: ¿en qué pacientes? ¿con qué fármacos?

### PREVINIENDO LAS LESIONES G-I: IDENTIFICACIÓN DE GRUPOS DE RIESGO

En la tabla 1 se relacionan aquellas situaciones en cuales mediante ensayos clínicos controlados se ha demostrado un mayor riesgo de presentar lesión G-I relacionada con el uso de AINES y en las que estaría justificado el empleo de medidas profilácticas. Además de la edad, otros factores de riesgo identificados incluyen: gastropatía previa inducida por AINES, antecedentes de enfermedad ulcero-péptica, uso simultáneo de dos o más AINES, cantidad (dosis) de AINE recibida, uso concomitante de otros fármacos (corticoides, anticoagulantes), presencia de enfermedad cardiovascular y enfermedades sistémicas debilitantes. Aún no esta clara la relación entre la presencia de *H. pylori* y el incremento

en el riesgo de úlceras asociadas al empleo de AINES. (5, 9-16)

### ¿CÓMO PREVENIR LAS LESIONES G-I?

Antes de considerar el uso profiláctico de fármacos, es conveniente plantearse otras alternativas:

En primer lugar, la medida más recomendable es evitar por completo o al menos restringir el uso de AINES a los casos estrictamente necesarios, es decir cuando el cuadro clínico cursa con inflamación, además de dolor. La sola presencia de éste último síntoma, no justifica la utilización de AINES. No obstante, el retiro del AINE en algunos pacientes, especialmente aquellos en los que la inflamación es una manifestación clínica importante, podría significar un deterioro en su calidad de vida (17). En años recientes, el American College of Rheumatology (ACR) ha recomendado el uso de analgésicos comunes como el Acetaminofén en la terapia de primera línea en la osteoartritis de cadera y rodilla (18).

También recomienda el ACR que si no se logra controlar el cuadro doloroso, se utilicen bajas dosis de Ibuprofeno o de Salicilatos no acetilados e incluso recomienda usar analgésicos tópicos en el manejo de la Osteoartritis de rodilla.

**Tabla 1.** Factores de riesgo reconocidos para lesiones gastroduodenales por uso de AINES.

FACTORES DE RIESGO	O.R.*( 95% I.C.)		
	Ref. (5)	Ref. (7)	Ref. (10)
Uso de altas dosis o de varios AINES			9.3 (5.9-14.8)
Uso reciente de AINES :			
< 1 semana	7.2 (5.4-9.6)	8.0 (6.37-10.06)	1.9 (1.3-2.8)
< 1 mes		3.31 (2.27-4.82)	
1-3 meses		1.92 (1.19-3.13)	
> 3 meses			
Edad:	(H=Hombres)		1.0
25-49 años			
50-59	17.4 (7.9-38.6) H	1.65 (1.08-2.53)	1.6 (1.4-2.0)
60-69			3.1 (2.5-3.7)
70-80	7.7 (3.8-15.4) H	5.52 (4.63-6.60)	5.6 (4.6-6.9)
Antecedentes de enfermedad úlcero péptica:			
Dispepsia			2.9 (2.4-3.6)
Úlcera no complicada			6.1 (5.1-7.3)
Úlcera complicada			13.5 (10.3-17.7)
Otros fármacos:			
Corticosteroides		1.83 (1.20-2.78)	2.2 (1.4-3.5)
Anticoagulantes			6.4 (2.8-14.6)

\*: Odds Ratio.

Finalmente, cuando resulte obligado el uso de un AINE, cabe formular la siguiente pregunta:

### ¿SON IGUALES TODOS LOS AINES?

En los últimos años, se ha desarrollado el concepto de la existencia de las isoenzimas COX-1 (institutiva) y COX-2 (inducible) como mediadores en la síntesis de Prostaglandinas y el papel que éstas juegan simultáneamente en la inflamación y en la protección de órganos como el estómago, intestino y riñón.

El advenimiento de nuevos agentes farmacológicos, inhibidores "selectivos" (mas no "exclusivos") de la COX-2 *in vitro*, es por ahora una promesa y falta demostrar la relevancia clínica del empleo de dichos fármacos para reducir la inflamación sin producir efectos G-I adversos (19, 20).

Lo que parece claro por ahora, es que existe la relación entre el grado de selectividad del AINE por inhibir preferencialmente la Cox-2 a la Cox-1

*in vitro* y el Riesgo Relativo para desarrollar lesiones G-I. (10, 21)

### ¿CON CUÁLES FÁRMACOS HACER LA PROFILAXIS?

Para los pacientes que requieran el uso continuado de AINES y que formen parte de alguno de los grupos de riesgo, se cuenta actualmente con las siguientes alternativas farmacológicas para tratar de prevenir el daño de la mucosa gastrointestinal: sucralfate, antagonistas de receptores histamínicos H<sub>2</sub>, inhibidores de la "bomba de protones" y análogos sintéticos de prostaglandinas.

El empleo de antiácidos inorgánicos, compuestos de bismuto, anticolinérgicos y otros fármacos, no tiene

ningún sustento experimental que permita situarlos como eficaces en la profilaxis de úlceras inducidas por AINES (13, 16).

En la tabla 2 se resumen las conclusiones aportadas por los diferentes ensayos clínicos, acerca de la eficacia de los agentes mencionados.

### SUCRALFATE

Los ensayos clínicos con esta sal sulfatada de aluminio derivada de la sacarosa, son contradictorios (17) y no han demostrado ningún lugar en la prevención de úlceras gástricas o duodenales inducidas por AINES ni de sus complicaciones (22, 23).

### ANTAGONISTAS DE RECEPTORES HISTAMÍNICOS H<sub>2</sub> (Cimetidina, Ranitidina, Famotidina, Nizatidina)

Los distintos ensayos clínicos disponibles, coinciden en demostrar que este grupo de fármacos es eficaz para prevenir la aparición de úlceras duodenales, pero no de úlceras gástricas, en pacientes que reciben terapia con AINES (2, 14-15, 24-25).

Por la comodidad de uso, los más recomendados parecen ser ranitidina y la Famotidina. En un estudio publicado en el New England Journal of Medicine (26), se informa acerca de la reducción de incidencia acumulada tanto de úlcera gástrica como duodenal, utilizando altas dosis de famotidina (40 mg cada 12 hs. vía oral) en pacientes con artritis que recibían AINES de una manera crónica; sin embargo, estos

**Tabla 2.** Eficacia de distintos antiulcerosos en la profilaxis de úlceras gástricas o duodenales inducidas por AINES. (17)

AGENTE	Eficacia en la prevención de úlceras inducidas por AINES	
	Gástricas	Duodenales
Antagonistas H <sub>2</sub>	No	Si
Sucralfate	No	No comprobado
Omeprazol	No comprobado	No comprobado
Misoprostol	Si	Si

resultados han sido cuestionados por varios autores (27), por considerar que el estudio adolece de fallas tanto en la definición endoscópica del diámetro de la lesión para que se considere como úlcera, como en la equivalencia de las dosis utilizadas.

## INHIBIDORES DE LA "BOMBA DE PROTONES" (Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol)

Con los más recientes Lansoprazol y Pantoprazol no hay ensayos clínicos ni suficiente experiencia de uso que permita asignarles un lugar en la profilaxis de úlceras inducidas por AINES. En cuanto al Omeprazol, hay pocos ensayos clínicos disponibles pero estos han sido llevados a cabo con unos pocos voluntarios sanos, a corto plazo y además de presentar resultados contradictorios, no han demostrado suficientemente su eficacia en esta indicación (17, 28). Por lo tanto, debido a la falta de ensayos clínicos controlados que muestren su eficacia y seguridad a largo plazo, no cabe recomendarlo POR AHORA en la

profilaxis de la ulceración G-I producida por AINES (14).

## ANÁLOGOS SINTÉTICOS DE PROSTAGLANDINAS (Misoprostol)

De los antiulcerosos actualmente disponibles, el misoprostol es el único que ha demostrado ser eficaz a dosis de 200mg 3-4 veces al día, en la prevención tanto de úlceras gástricas como duodenales en pacientes que reciben AINES, aunque no se ha establecido aún su impacto en cuanto a las complicaciones y mortalidad derivadas.

Los efectos adversos más frecuentemente relacionados con el uso de Misoprostol son la diarrea, el vómito y el dolor abdominal, lo que puede dificultar el cumplimiento del tratamiento; éstos generalmente pueden mejorar al disminuir la dosis y se ha sugerido un tratamiento con dosis entre 100 y 200 mg 3-4 veces al día. Además, debido al efecto estimulante que ejerce sobre la musculatura uterina, se contraindica su uso durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no estén tomando

medidas de anticoncepción. (15-17,29, 30)

## CONCLUSIÓN

De ninguna manera está justificada la profilaxis *rutinaria* en todos los pacientes que reciban AINES. Cada caso debe ser considerado individualmente y la decisión de iniciar medicación profiláctica se hará teniendo en cuenta los factores de riesgo conocidos, es decir: pacientes de edad avanzada, uso de altas dosis o de varios AINES, antecedentes de enfermedad ulceropéptica o de lesiones gastroduodenales inducidas por AINES, uso concomitante de corticoides o anticoagulantes, enfermedad cardiovascular y enfermedades sistémicas debilitantes. Ante la presencia de *H. pylori*, también se deberá individualizar la terapia erradicadora. Además, cabe plantear la utilización de analgésicos comunes tipo acetaminofén, restringir el uso de AINES a los casos estrictamente necesarios y cuando esto suceda, utilizar las menores dosis que proporcionen efecto terapéutico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Langman MJS, Wainwright P, Lawson DH, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 1075-1078.
2. Feldman M. Can Gastroduodenal Ulcers in NSAID users be prevented?. *Ann Intern Med* 1993; 119: 337-339.
3. Allison M, Howatson A, Torrance C, et al. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1992; 327: 749-754.
4. Mearin F. Antiinflamatorios y lesiones gastrointestinales, o viceversa. *Med Clin* 1992; 98: 413-415.
5. Laporte JR, Carné X, Vidal X, et al. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1991; 337 : 85 - 89.
6. Figueras A, Capella D, Castel JM, et al. Spontaneous reporting of adverse drug reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 1994 ; 47: 297-303.
7. Gabriel S, Jaakkimainen L, Bombardier C, et al. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991; 115: 787-796.
8. Griffin M, Piper J, Daugherty J, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med* 1991; 114: 257-263.
9. Griffin M, Ray W, Schaffner W. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and death from peptic ulcer in elderly persons. *Ann Intern Med* 1988; 109: 359-363.
10. García Rodríguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 769-772.
11. Piper J, Ray W, Daugherty J, et al. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991; 114: 735-740.
12. Fries F, Williams C, Bloch D, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug associated gastropathy: incidence and risk factor models. *Am J Med* 1991; 91: 213-222.
13. Soll A. Medical treatment of peptic ulcer disease. Practice Guidelines. *JAMA* 1996; 275: 622-629.
14. Nash J, Lambert L, Deakin M. Histamine H2 - receptor antagonists in peptic ulcer

- disease. Evidence for a prophylactic use. *Drugs* 1994; 47: 862-871.
15. **Soll A, Weinstein W, Kurata J, et al.** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Ann Intern Med* 1991; 114: 307-319.
  16. **Silverstein F, Graham D, Senior J, et al.** Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with Rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1995; 123: 241-249.
  17. **Champion D, Hsui Feng P, Azuma T, et al.** NSAID-induced gastrointestinal damage. Epidemiology, risk and prevention, with an evaluation of the role of Misoprostol. An Asia-Pacific perspective and consensus. *Drugs* 1997; 53: 6-19.
  18. **Hochberg M, Altman R, Brandt K.** Guidelines for the medical management of O.A. Part I.- OA of the hip. Part II.- OA of the knee. *Arthritis & Rheumatism* 1995; 38: 1535-1540.
  19. **Mitchel JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, et al.** Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 90: 11693-11697.
  20. **Polisson R.** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: practical and theoretical considerations in their selection. *Am J Med* 1996; 100(suppl 2A): 31S-37S.
  21. **Hayllar J.** NSAIDs, Cox-2 inhibitors, and the gut. *Lancet* 1995; 346: 521-522.
  22. **McCarthy D.** Sucralfate. *N Engl J Med* 1991; 325: 1017-1025.
  23. **Agrawal N, Roth S, Graham D, et al.** Misoprostol compared with Sucralfate in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulcer. *Ann Intern Med* 1991; 115: 195-200.
  24. **Ehsanullah RSB, Page MC, Tildeslei G, et al.** Prevention of gastroduodenal damage induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: controlled trial of Ranitidine. *BMJ* 1988; 297: 1017-1021.
  25. **French P, Darekar B, Mills J, et al.** Ranitidine in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastric and duodenal ulceration in arthritic patients. *Eur J Gastroent & Hepat* 1994; 6: 1141-1147.
  26. **Taha A, Hudson N, Hawkey Ch, et al.** Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996; 334:1435-1439.
  27. **Singh G, Fries J, Graham D.** Famotidine to prevent peptic ulcer caused by NSAIDs. (Letters). *N Engl J Med* 1996; 335: 1322-1323.
  28. **Cullen D, Bardhan Kd, Eisner M, et al.** Primary gastroduodenal prophylaxis with Omeprazole for NSAID users. *Gastroenterology* 1996; 110(Suppl 4): 86A.
  29. **Graham D, White R, Moreland L, et al.** Duodenal and gastric ulcer prevention with Misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. *Ann Intern Med* 1993; 119: 257-262.
  30. **Graham D, Agrawal N, Roth S.** Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with Misoprostol: multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 1988; ii: 1277-1280.