



SUMARIO

<i>Profilaxis de la gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos (aines)</i>	9
Breves	11

PROFILAXIS DE LA GASTROPATÍA POR ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINEs)

Introducción

Un 25-30% de los pacientes que consumen crónicamente antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), sufren síntomas gastrointestinales persistentes. De ellos un 70% tendrán lesiones endoscópicas de grado I-II (clínicamente poco importantes y autolimitadas, como petequias, equimosis o erosiones) y un 30% tendrán lesiones más serias como úlceras gástricas (más frecuentes) o duodenales. Así, alrededor del 10% de los consumidores crónicos de AINEs sufren una úlcera crónica gastroduodenal (grado III) y, posiblemente entre un 1-3% tendrán una complicación severa (hemorragia o perforación: lesión grado IV). De hecho, el 80% de los pacientes con hemorragia digestiva alta o baja presentan evidencia de utilización de aspirina (AAS)/AINE y la perforación se asocia fuertemente al uso de AINEs^{1,2}. Este conjunto de problemas ha sido llamado, "gastropatía por AINEs"³, y representa un problema de salud de gran magnitud.

Afortunadamente disponemos de medidas efectivas que pueden disminuir este riesgo, pero su utilización en una población no seleccionada, supone un gasto desmesurado y una utilización no eficiente de estos recursos (en España se venden 27 millones de envases/año de AINEs más 9 millones de salicilatos)³. Además, es pobre la relación entre síntomas y existencia de lesiones, por lo que, la decisión de a quién proteger, sólo puede fundamentarse en seleccionar pacientes de alto riesgo donde la medida sería más eficiente.

Fármaco de elección en la prevención de la gastropatía por aines

Algunos estudios pequeños y de escasa calidad metodológica⁴ han sugerido que el sucralfato podía reducir las lesiones gastroduodenales producidas por los AINEs, pero posteriores ensayos clínicos controlados (ECC) más rigurosos han demostrado lo contrario⁵. Hace ya tiempo que se considera que los fármacos protectores de la mucosa (antiácidos, bismuto, sucralfato) no son útiles en la prevención o tratamiento de las úlceras inducidas por AINEs⁶, aunque pueden curar ero-

siones y ser eficaces como tratamiento sintomático de la intolerancia gástrica por AINEs.

El acexamato de zinc tiene buena tolerancia y dispone de un ensayo clínico bastante correcto frente a placebo, donde demuestra reducir en 13 veces el riesgo de padecer una úlcera gastroduodenal en pacientes en tratamiento con AINEs (diclofenaco, piroxicam, naproxeno o ketoprofeno), durante un mes y con antecedentes de úlcus o intolerancia a algún AINE⁷. Sin embargo, no se dispone de ningún estudio posterior que permita contrastar estos resultados por lo que por el momento no puede ser recomendado y menos, ser de elección.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y el misoprostol son los fármacos más eficaces en la prevención de la gastropatía por AINEs. El segundo ha demostrado además, prevenir las complicaciones, aunque es peor tolerado que los IBP

La población diana para profilaxis de la gastropatía por aines son pacientes en tratamiento crónico con AINEs y que además cumplan uno de los siguientes criterios: mayor de 60 años, antecedentes de úlcus o sus complicaciones, asociación con corticoides o anticoagulantes.

Frente al resto de medicamentos no está justificada la gastroprotección de manera rutinaria (incluidos los corticoides)

El misoprostol (PGE1) (400-800 mcg/d) ha demostrado en numerosos ECC la reducción significativa de aparición de úlcera gástrica y también duodenal aumentando la dosis^{8,9}, precisando que el tipo de lesiones que previene son sobre todo las de pequeño tamaño⁸. Además en un ECC con casi 9000 pacientes, se observa que dosis de 800 mcg/día, reducen las complicaciones ulcerosas de los AINEs en un 40%¹⁰. Su mayor inconveniente son los efectos secundarios frecuentes, fundamentalmente diarrea, que es dosis-dependiente, autolimitada (se resuelve en 8 días) y que requiere interrumpir el tratamiento en sólo 2% de los casos; su incidencia es del 14-40% a dosis de 800 mcg. Por ser uterotónico, exige precauciones en mujeres fértiles como requerir prueba de embarazo negativa en las dos semanas previas y asegurar contracepción.

Entre los antiseoretos antihistaminicos H₂ (anti-H₂), la ranitidina, famotidina y probablemente cimetidina, en dosis estándar (300 mg, 40 mg y 800 mg respectivamente) parecen eficaces en reducir de forma significativa la incidencia de úlceras duodenales¹¹. En cuanto a las gástricas, la dosis estándar es insuficiente para lograr su prevención. Sólo la famotidina se ha estudiado a altas dosis (80 mg/d) y se encuentra una reducción significativa de la frecuencia de úlcera gástrica y duodenal en sujetos que toman AINEs a largo plazo, tanto en prevención primaria como secundaria³⁶; pensando en el "efecto de clase" hay autores que aceptan que este efecto es compartido por la ranitidina. No se ha evaluado su efecto sobre las complicaciones. El misoprostol parece conferir mayor protección que los anti-H₂ frente a las lesiones gástricas, y similar frente a las duodenales¹².

El omeprazol y el resto de inhibidores de la bomba de protones (IBP), parecen ser tanto o más eficaces que los anti-H₂, en la curación de las úlceras y han demostrado que inducen rápida curación de las úlceras inducidas por AINEs incluso sin retirar el antiinflamatorio. En la actualidad, se dispone de ensayos clínicos que estudian el efecto de los IBP en la prevención de úlceras duodenales y gástricas en pacientes en tratamiento con AINEs. La mayoría de ensayos se han realizado con omeprazol aunque hay algunos con el resto. El estudio SCUR (Scandinavian Collaborative Ulcer Recurrence)¹⁴ aleatoriza 175 pacientes con historia previa de enfermedad ulcerosa o dispepsia y en tratamiento con AINEs, a recibir 20 mg/día de omeprazol o placebo. A los 3 meses había 4 úlceras en el grupo de omeprazol y 15 en el de placebo. El OPPULENT (Omeprazol vs Placebo as Prophylaxis of Ulcer and Erosions from NSAID Treatment) aleatoriza 168 pacientes sin úlcera ni dispepsia y en tratamiento con aines a recibir 20 mg/día de omeprazol o placebo¹⁵. A los 6 meses había 3 úlceras en el grupo de omeprazol por 15 en el grupo placebo. Ambos estudios alcanzaron significación estadística.

También se disponen de estudios comparativos de omeprazol con ranitidina y con misoprostol. El estudio ASTRONAUT (Acid Supresión Trial: Ranitidine vs Omeprazol for NSAID-Associated Ulcer Treatment) está realizado en 541 pacientes con úlcera por AINEs que recibieron un tratamiento cicatrizador durante 8 semanas y los que curaban eran aleatorizados a recibir omeprazol 20 mg/día o ranitidina 150 mg/12 horas durante 6 meses. Al cabo de ese tiempo el 72% en omeprazol y 59% en ranitidina no presentaban lesiones ulcerosas por endoscopia¹⁶.

Con un diseño similar se realizó el estudio OMNIUM (Omeprazol vs Misoprostol for NSAID-Induced

Ulcer Manatgement) en 935 pacientes en tratamiento con AINEs y úlceras que, después de cicatrizar, fueron aleatorizados a recibir 200 mcgr/12 horas de misoprostol o 20 mg/día de omeprazol durante 6 meses. Al cabo de ese tiempo el porcentaje de pacientes libre de lesiones endoscópicas fue de 61% (omeprazol) 48% (misoprostol) y 21% (placebo); las úlceras estaban presentes en el 16% de los pacientes con omeprazol, el 21% de los pacientes con misoprostol y el 45% en el grupo placebo¹⁷. Es importante recalcar que la dosis de misoprostol en este ensayo es menor que la que se considera la mas efectiva 200 mcg/6 horas aunque, como hemos comentado, es mal tolerada.

En **conclusión**, diferentes alternativas han demostrado disminuir el riesgo de "gastropatía por AINEs" en pacientes que reciben tratamiento con estos fármacos. Los antiH₂ a dosis doble, los inhibidores de la bomba de protones y el misoprostol pueden disminuir la incidencia de úlceras y erosiones en pacientes en tratamiento con AINEs. El omeprazol y el misoprostol son mas efectivos que los antiH₂ a dosis estándar pues estos no protegen frente a la úlcera gástrica y no hay comparaciones entre ellos a dosis dobles de antiH₂. El misoprostol además, ha demostrado disminuir las complicaciones (hemorragia y perforación) de la gastropatía por AINEs. Recientemente también lo ha demostrado el omeprazol pero, en pacientes con prueba de detección de *Helicobacter Piloni* positiva¹⁸. Como actualmente hay discusión sobre si este germen sería un "protector" o no, de la gastropatía por AINEs no se puede suponer este efecto en todos los pacientes.

Factores de riesgo para complicaciones gastrointestinales de la gastropatía por AINEs

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

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

- 1.-El más importante predictor de hemorragia digestiva alta (HDA) es el antecedente de úlcera o de HDA^{19,20}.
- 2.-Se ha demostrado una relación lineal entre edad y riesgo de hemorragia digestiva por AINEs²¹⁻²⁶ pero resulta difícil establecer, y no hemos encontrado en la literatura, criterios que nos permitan decidir el límite inferior a partir del cuál es conveniente intervenir. Algunos autores consideran que sería imperativo gastroproteger por encima de los 60 y otros consideran que sería 70 o incluso 75 años. El Comité de Farmacia y Terapéutica de nuestro complejo hospitalario ha establecido el límite en 60 años.
- 3.-También se ha demostrado una relación lineal entre dosis y efecto gastrolesivo^{20,27}.

4.-Se considera que la asociación de varios AINEs tiene también este efecto sumatorio²⁸.

5.-Existe una creencia generalizada de que los corticoides aumentan el riesgo de úlcera y sus complicaciones y hay varios estudios publicados que muestran resultados contradictorios^{29,30}. Sin embargo, el metanálisis más fiable, que analiza sólo ensayos controlados, adecuadamente aleatorizados y a doble ciego, ha encontrado una falta de asociación entre la administración de glucocorticoides y la incidencia de úlcera péptica, hemorragia, perforación o muerte secundaria a úlcera péptica. Además, no se encontró diferencia entre la tasa anual de úlcera entre el grupo placebo y el grupo tratado con glucocorticoides³¹. Sin embargo, cuando se emplean junto con AINEs, el riesgo es mucho mayor que si se emplean estos sólo, sobre todo, en la población de edad más avanzada³². De hecho, está demostrado que ésta asociación, de AINEs y corticoides, aumenta el riesgo de úlcera por un factor de 10³³.

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

7.-Respecto el tipo de AINE la mayoría de los estudios caso-control sobre HDA^{20,27,28,34}, coinciden en detectar tres grandes grupos: 1) sin riesgo demostrado: paracetamol, dipirona, propifenzona (es decir aquellos sin actividad antiinflamatoria) e ibuprofeno (probablemente porque siempre se ha usado como analgésico a dosis bajas; de hecho se ha observado que estas diferencias de riesgo con ibuprofeno pueden perderse al aumentar las dosis prescritas)³⁴. 2) con un riesgo medio: la mayoría de los AINEs y 3) de elevado riesgo: azapropazona (no comercializado en nuestro país), piroxicam y ketoprofeno.

Otros factores han podido ser incluidos por la existencia de sesgos como el sexo femenino (la preva-

lencia de las enfermedades reumáticas y por tanto el uso de AINEs es mayor en mujeres), la artritis reumatoide (probablemente se produce un factor de confusión obvio: los que la tienen consumen más AINEs, incluso asociados con corticoides, luego tienen más úlceras), y las enfermedades concomitantes graves.

Conclusiones

Consideramos a los IBP de elección en la prevención de la gastropatía por AINEs, porque el misoprostol es peor tolerado, reduce peor los síntomas y no es tan eficaz en la cicatrización de lesiones (sobre todo las grandes) cuando no se retira el AINE. Sin embargo es razonable la utilización de misoprostol en pacientes que lo toleren.

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

La gastroprotección de rutina sólo está indicada en pacientes que tomen AINEs y cumplan al menos uno de los criterios que se mencionan a continuación. No está indicada frente a otros fármacos, excepto combinaciones muy específicas de antineoplásicos. El fármaco de elección es el omeprazol (20 mg/día) (o pantoprazol) aunque puede ser utilizado el misoprostol 200 mcg/6 horas:

- 1) Pacientes mayores de 60 años
- 2) Antecedentes de úlcera o sus complicaciones,
- 3) Asociación con corticoides o anticoagulantes

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

BREVES...

En el número del 22 de setiembre de 2001 del *British Medical Journal*⁵ se ha publicado un estudio de cohortes, de extraordinaria calidad, que nos sirve de paradigma de lo que supone el proceso de caracterización del perfil de efectos indeseables de los nuevos medicamentos después de comercializados (Farmacovigilancia): 1) comercialización, 2) aparición de señales de alarma mediante publicaciones de casos o programas específicos como la "tarjeta amarilla" y finalmente 3) confirmación de estas hipótesis mediante estudios de casos y controles y estudios de cohortes. En este caso se trata de los **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)**, fármacos que penetraron con gran fuerza en el mercado y que fueron promocionados de una manera muy similar a lo que se está haciendo con los nuevos antipsicóticos. Como estaban

desprovistos de algunos de los efectos adversos clásicos (anticolinérgicos, cardíacos y toxicidad en sobredosis) se nos presentaban como exentos de efectos indeseables. Tras su comercialización, aparecieron publicaciones de varios casos que asociaban a los ISRS con episodios de sangrados de origen diferente (vaginal, digestivo, etc.). Este sangrado era explicado por el efecto inhibitor de la recaptación de serotonina de estos agentes que afecta también a las plaquetas que no pueden ni sintetizarla ni captarla de la sangre en presencia de los ISRS; al ser la serotonina un proagregante plaquetario, su déficit puede originar una disminución de la agregación plaquetaria. La comprobación de esta hipótesis comenzó con un estudio de casos y controles, realizado por el equipo de Farmacovigilancia de Madrid⁶, que encontraba que el riesgo de sufrir

procesos hemorrágicos gastrointestinales era tres veces mayor en los pacientes que recibían ISRS que en los controles (pacientes con antidepresivos tricíclicos). Los estudios de casos y controles tienen mayores limitaciones que los estudios de cohortes (por ejemplo no permiten conocer el riesgo absoluto del efecto indeseable) por lo que se realizó este estudio de cohortes. Se trata de un estudio retrospectivo en 317.824 ancianos observados durante 130.000 personas/año que empezaron a tomar antidepresivos entre 1992 y 1998 y que fueron clasificados en cohortes en función del grado de inhibición de la recaptación de serotonina del antidepresivo que tomaban. Se controlaron todos los factores conocidos de riesgo de HDA (edad, sexo, diabetes, antecedentes de sangrado y fármacos (antiinflamatorios, corticoides, antiulcerosos, anticoagulantes, etc.). El estudio confirmó un aumento de sangrado en ancianos con depresión, que aumentaba según la capacidad del antidepresivo de inhibir la serotonina plaquetaria. Este aumento de riesgo era clínicamente importante en pacientes de alto riesgo (octogenarios) donde el número necesario de tratamientos (NNT) para producir un acontecimiento era de 247 y en aquellos con antecedentes de hemorragia digestiva el NNT era de 85.

Recomendamos la lectura del editorial del NEJM del 13 de setiembre³⁷ (NEJM 2001;345:825-7). En él, los editores de varias prestigiosas revistas de medicina, reflexionan sobre la **investigación clínica y sobre la publicación de resultados**. De todos es conocido que, el valor científico y sanitario y el potencial impacto sobre la salud y los enfermos, de la investigación clínica actual, es muy bajo; la gran mayoría de los ECC se diseñan y realizan para comercializar nuevos medicamentos, que casi siempre son copias de los ya existentes y no se diseñan estudios que respondan a cuestiones relevantes para la salud de la población. Esto es así, porque quien paga la investigación es el mismo que vende medicamentos. Pero además, la realización de ECC somete a los investigadores a unas condiciones de absoluta falta de control sobre la publicación de resultados. Por ello, los editores de estas revistas han decidido modificar las condiciones de publicación de tal forma que se asegure la capacidad e

independencia de los investigadores a la hora de decidir qué se publica y como. En nuestra opinión, hay que ir más allá y, entre otras medidas, los comités éticos de investigación clínica (CEIC) deberían rechazar todo ensayo clínico que deje en el patrocinador, y no en el investigador, la decisión de la publicación o no de los resultados.

La American Heart Association y el American College of Cardiology han publicado la última actualización de sus **recomendaciones en prevención secundaria cardiovascular**; las últimas fueron publicadas en 1995. Estas nuevas recomendaciones, que se recogen en las revistas "Circulation"³⁸ y "Annals of Internal Medicine"³⁹, incorporan resultados de los múltiples megasayos clínicos realizados en el área cardiovascular, como la falta de eficacia de la terapia hormonal sustitutiva en la prevención de acontecimientos cardiovasculares en mujeres con antecedentes cardíacos, la importancia de la reducción de los niveles de colesterol elevados y las nuevas evidencias en la prevención de mortalidad por cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca. También incluye las recientes recomendaciones sobre el control del colesterol del National Heart, Lung and Blood Institute, del control del riesgo en diabéticos de la Asociación Americana de Diabetes y como en directrices precedentes, se recomienda la cesación tabáquica, incluyendo la necesidad de evitar el tabaquismo pasivo. Estas directrices recomiendan tratar a todos los pacientes que han sufrido un infarto con inhibidores de la ECA, betabloqueadores y aspirina a dosis bajas de forma crónica. Si está contraindicada la aspirina, recomiendan clopidogrel o warfarina. También recomiendan betabloqueantes de forma crónica a aquellos con insuficiencia cardíaca, síndromes coronarios agudos e hipertensión si no hay contraindicaciones. Quizá lo más llamativo (y sobre lo que mas reservas tiene nuestro comité de redacción) es que en el tratamiento del angor estable, aunque siguen de primera elección los BB, recomiendan como segunda alternativa los antagonistas del calcio pasando los nitratos a ser una tercera alternativa, debido a la necesidad de un intervalo diario sin exposición al nitrato para evitar el fenómeno de tolerancia.

Referencias bibliográficas

1.- Gastroenterol y Hepatol 1995; 18: 142-152; 2.- Gastroenterology 1992; 103: 862-869; 3.- Alerta de Farmacovigilancia 1995; 8: 13-16; 4.- Am J Med 1987;83:Suppl 3B:74-82; 5.- Ann Intern Med 1991;115:195-200.; 6.- JAMA 1996; 275: 622-629; 7.- J Rheumatol 1994; 21: 927-933; 8.- Lancet 1988; 2: 1277-1280; 9.- Br Med J 1995; 311: 1518-1519; 10.- Ann Intern Med 1995; 123: 241-249; 11.- Br Med J 1988; 297: 1017-1021; 12.- N Engl J Med 1996; 334: 1435-1439.; 13.- N Engl J Med 1989; 320: 69-75; 14.- Scand J Gastroenterol 1996; 31: 753-758.; 15.- Gastroenterology 1996;110:A86.; 16.- N Engl J Med 1998; 338: 727-734.; 17.- N Engl J Med 1998; 338: 719-726.; 18.- N Engl J Med 2001; 344:967-973.; 19.- Drugs 1994; 47: 862-871.; 20.- Lancet 1994; 343: 769-772.; 21.- Am J Med 1998;105:31S-38S.; 22.- Am J Med 1996;101:Suppl 1A:25S-32S.; 23.- Am J Gastroenterol 1995;90:206-10.; 24.- Arch Intern Med 1992;152:1995-2002.; 25.- Ann Intern Med 1991;115:787-96.; 26.- Ann

Intern Med 1991;114:257-63.; 27.- Lancet 1994; 343: 1075-1078.; 28.- Lancet 1991; 337: 85-89.; 29.- N Engl J Med 1976;294:473-9.; 30.- N Engl J Med 1983;309:21-4.; 31.- Am J Intern Med 1994;236:619-32.; 32.- Am J Gastroenterol 1987;82:1153-8.; 33.- Ann Intern Med 1991; 114: 735-740.; 34.- Br Med J 1996; 312: 1563-1566.; 35.- Br Med J 2001;323:655-8.; 36.- Br Med J 1999; 319:1106-9.; 37.- N Engl J Med 2001;345:825-7.; 38.- Circulation 2001;104:1577-9.; 39.- Ann Intern Med 2001;135:616-632



Rogamos a nuestros lectores que disculpen la presentación en forma abreviada de las referencias bibliográficas. Un boletín tiene imperativos de espacio y esto nos impide presentar, como nos gustaría, la bibliografía siguiendo las Normas de Vancouver.