

Antiinflamatorios no esteroides y complicaciones gastrointestinales

Todos los antiinflamatorios no esteroides (AINE) tienen eficacia similar, sin embargo su potencial de producir efectos adversos varía según la droga. El ibuprofeno es la droga que tiene menos toxicidad gastrointestinal y el piroxicam junto con el ketorolac las que con mayor frecuencia la presentan. El mecanismo es la inhibición de la ciclooxigenasa que a su vez inhibe la prostaglandina E, una hormona local responsable de la citoprotección de la mucosa gástrica. Los AINE pueden producir ulceración y sangrado. La tasa global de sangrado con los AINE es baja (1/6000 usuarios o menos) pero aumenta con el uso crónico, el uso concomitante de corticoides o anticoagulantes, la presencia de artritis reumatoidea, antecedentes de úlcera péptica o alcoholismo y la edad mayor de 75 años. Aproximadamente el 25% de las muertes u hospitalizaciones por hemorragia digestiva alta (HDA) están relacionadas al uso de AINE. De 100 pacientes que consumen AINE⁴ van a tener una úlcera gástrica y 3 úlceras duodenales en 2 semanas.

¿Son algunos AINE más seguros que otros?

Los datos a continuación surgen de un meta-análisis de estudios caso control y de un estudio de cohortes de 130.000 personas durante más de 50 años en Escocia¹.

Riesgo relativo de complicaciones gastrointestinales con AINE (relativo a ibuprofeno)

Ibuprofeno	1
Aspirina	1,6 (1,3 a 2,0)
Diclofenac	1,8 (1,4 a 2,3)
Sulindac	2,1 (1,6 a 2,7)
Naproxeno	2,2 (1,7 a 2,9)
Indometacina	2,4 (1,9 a 3,1)
Ketoprofen	4,2 (2,7 to 6,4)
Azopropazone	9,2 (2,0 to 21)
Piroxicam	3,8 (2,7 a 5,2)

El estudio escocés sugiere que el riesgo de complicaciones con los AINE no cambia con el tiempo, es decir que el riesgo de admisiones hospitalarias es el mismo desde el primer día de exposición. Durante 2 años de seguimiento de 52.293 pacientes mayores de 50 años (algunos tomando medicaciones antiulcerosas) que tenían al menos una prescripción para AINE (excluyendo aspirina), 1034 (1,98%) fueron internados por HDA, comparado con 1005 de 73.792 personas (1,36%) no expuestas (RR de 1.5 [1.3 to 1.6]). Estos números sugieren un NNT (número de pacientes que deben tratarse para producir un evento adverso) de 163 (95% CI 131 a 213).

¿Cuán eficaz es el tratamiento antiulceroso en pacientes que toman AINE?

El misoprostol reduce significativamente la tasa de úlceras gástricas en el corto plazo (diferencia -13%; 95%CI, -26% to -1%) y a largo plazo (diferencia -8%; 95% CI, -18% to -1%) en pacientes tratados con AINE. Esto da un NNT de 8 para <2 semanas y 12.5 para >4 semanas de trata-

miento. Los anti H2 no mostraron efectos beneficiosos ni a corto ni a largo plazo. Con la úlcera duodenal esta protección no está demostrada.

Es interesante mencionar que hay evidencia que avala el tratamiento antihelicobacter Piloni (cuando está demostrada su presencia) en pacientes de alto riesgo con necesidad de uso crónico de AINE. Doce de 52 pacientes (27%) que no tuvieron erradicación del germen tenían evidencia de úlcera comparado con sólo 1 (2.5%) del grupo con erradicación del H. Piloni (NNT de 4.1 (2.7 to 8.8) para prevenir una úlcera endoscópica en 8 semanas).

¿Qué se puede hacer para minimizar el riesgo?

En primer lugar sugerimos probar con paracetamol, que carece de estos efectos adversos y tiene eficacia analgésica probada; si no hay respuesta prescribir ibuprofeno, que es el que tiene menor poder ulcerogénico, a la dosis más baja efectiva. Se puede asociar a misoprostol en pacientes con alto riesgo.

¿Qué sucede con los inhibidores de la COX 2?

Varios trabajos en prensa (aun no publicados) avalan su eficacia como antiinflamatorios y analgésicos en la osteoartritis y la artritis reumatoidea. Su eficacia analgésica resultó similar a los AINE conocidos. Su mecanismo de acción y evidencia proveniente de ensayos clínicos muestran una menor tasa de efectos adversos gastrointestinales, como úlceras y erosiones.

Las únicas drogas del grupo aprobadas por la FDA hasta el momento son el celecoxib y el rofecoxib. Como todo nuevo fármaco que se incorpora al mercado, aún no existe evidencia de seguridad a largo plazo. Los estudios de seguimiento farmacoepidemiológicos nos darán información sobre efectos adversos poco frecuentes en el curso de los próximos años. Para poder estimar con un grado razonable de certidumbre la ocurrencia de determinados eventos, se calcula que es necesario triplicar la cantidad de pacientes que deben tomar un medicamento. Si un efecto adverso inesperado ocurre en 1 de cada 20.000 personas, deberían tomarlo aproximadamente 60.000 para que se observe y sea reportado. Esto limita nuestro conocimiento de seguridad en el momento del lanzamiento de drogas nuevas.

Queda el interrogante acerca del efecto de este nuevo grupo de AINE sobre los eventos vasculares.

Con estas consideraciones podemos decir que:

* Se puede considerar su uso en pacientes con requerimiento crónico de antiinflamatorios (artritis reumatoidea y osteoartritis) y alto riesgo de efectos adversos gastrointestinales serios (edad avanzada, uso concomitante de esteroides o anticoagulantes, alcoholismo y antecedentes de enfermedad úlcero-péptica como alternativa al misoprostol).

* Aún no están indicados como tratamiento de primera línea para dolores agudos músculo esqueléticos en población general.

* Recordar que están contraindicados en alérgicos a las sulfamidas y aun no hay estudios en menores de 18 años y embarazadas.

Dra. Marcela Botargues

Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Referencias

- Koch M, Dezi A, Ferrario F, Capurso L. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury. *Archives of Internal Medicine* 1996 156: 2321-32.
- FE Silverstein, DY Graham, JR Senior et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Annals of Internal Medicine* 1995 123:241-9.
- McQuay H, Moore A Systematic review of outpatient services for chronic pain control: a report to the NHS Health Technology Assessment Programme for project number 93/31/4.
- The clinical use of drugs. Lloyd Yee Young; Mary Anne Koda-Kimble. Sexta edición. 1995.
- David L Dewitt. Cox-2-Selective inhibitors: The New Super Aspirins. *Molecular Pharmacology*, 4:625-31, January 1999.
- Celecoxib approved as NAID with some concessions on class warning. *Am J Health-Syst Pharm* 1999, vol56: 403.
- KIM Antonov, DGL Isacson. Prescription and nonprescription analgesic use in Sweden. *Annals of Pharmacotherapy* 1998 32: 485-94.
- R Tamblin, L Berkson, WD Dauphinee et al. Unnecessary prescribing of NSAIDs and the management of NSAID-related gastropathy in medical practice. *Annals of Internal Medicine* 1997 127: 429-38.
- D Henry, A Dobson, C Turner. Variability in the risk of major gastrointestinal complications from nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 1993 105: 1078-88.
- D Henry, L Lim, L Garcia Rodriguez et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *British Medical Journal* 1996 312: 1563-6.
- TM MacDonald, SV Morant, GC Robinson et al. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. *British Medical Journal* 1997 315: 1333-7.
- CJ Hawkey, JA Karrasch, L Szczepanski et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *New England Journal of Medicine* 1998 338: 727-34.
- ND Yeomans, Z Tulassay, L Juhasz et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *New England Journal of Medicine* 1998 338: 791-26.
- FK Chan, JJ Sung, SC Chung 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.
- JMM Evans, A McMahon, M McGilchrist et al. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and admission to hospital for upper gastrointestinal bleeding and perforation: a record linkage case-control study. *British Medical Journal* 1995 311: 22-6.
- RA Moore, D Carroll, PJ Wiffen, M Tramèr, HJ McQuay. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. *British Medical Journal* 1998 316: 333-8.