

Prevención de la úlcera gastroduodenal inducida por antiinflamatorios no esteroideos

Antonio Vallano y Montse Bosch

Institut Català de Farmacologia. Servei de Farmacologia Clínica. Hospitals Vall'Hebron. Barcelona.

Pregunta

¿En qué pacientes está indicada la prevención de las úlceras gastroduodenales inducidas por antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y qué tratamiento es eficaz?

Respuesta

Los AINE lesionan la mucosa gastroduodenal por un mecanismo complejo. Localmente, al ser ácidos débiles, penetran en las células de la mucosa, donde se ionizan y lesionan la célula parietal. No obstante, el principal mecanismo parece ser la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) y la consiguiente reducción de la síntesis de prostaglandinas en la mucosa gastroduodenal, que a su vez provoca una disminución de la secreción de moco y bicarbonato. Hasta un 40% de los pacientes tratados con AINE pueden presentar erosiones y úlceras superficiales, a menudo múltiples y sobre todo en el antro. Actualmente, se considera que las lesiones superficiales de la mucosa observadas en estudios endoscópicos no se correlacionan con los síntomas y no permiten predecir la tasa de verdaderas complicaciones de la úlcera péptica (hemorragia digestiva, perforación u obstrucción). Diversos estudios han analizado los factores de riesgo de presentar úlceras gastroduodenales o sus complicaciones con el uso de los AINE. La edad superior a 60 años, los antecedentes de úlcera péptica y el uso concomitante de glucocorticoides o de anticoagulantes se asocian a un riesgo superior de complicaciones digestivas¹. En un ensayo clínico realizado en cerca de 9.000 pacientes tratados con AINE para una artritis reumatoide, la edad superior a 75 años, la historia de úlcera o de hemorragia digestiva y la enfermedad cardiovascular se asociaron a un incremento del riesgo de complicaciones². Los pacientes de más de 60 años tienen 3,5 veces más riesgo de sufrir una complicación ulcerosa que los más jóvenes, y en los de más de 75 años el riesgo es 9 veces más elevado.

La mayoría de los datos disponibles sobre la eficacia de diferentes fármacos en la prevención de las úlceras por AINE se basan en su efecto sobre los síntomas o las lesiones endoscópicas. El misoprostol, un análogo de la prostaglandina PGE₁, es el único fármaco cuyo efecto sobre la tasa de complicaciones de una úlcera gástrica o duodenal ha sido evaluado. En un ensayo clínico en 8.843 pacientes con artritis reumatoide y tratados con AINE, el grupo tratado con miso-

prostol (200 µg cada 6 h) durante seis meses presentó un 40% menos de perforaciones y obstrucciones que el grupo placebo, aunque el número de complicaciones fue bajo y la incidencia de hemorragias y la mortalidad fueron similares en ambos grupos². Además, los datos del estudio indicaban que había que reservar el misoprostol para los grupos de alto riesgo: en los usuarios de AINE, había que tratar a 493 pacientes para prevenir una complicación, pero si se administra sólo a los que tienen antecedentes de enfermedad ulcerosa, habría que tratar a 53 pacientes para evitar una complicación. Sin embargo, un problema que limita el uso de misoprostol es la elevada incidencia de efectos adversos, en particular diarrea (hasta en un 40% de los pacientes tratados con 200 µg cada 6 h), aunque se ha señalado que una dosis de 200 µg cada 8 h tiene la misma eficacia y una mejor tolerabilidad.

Los antihistamínicos H₂ también se han mostrado eficaces para reducir la incidencia de úlceras endoscópicas en pacientes con artritis reumatoide o artrosis tratados con AINE. Un metanálisis de los ensayos clínicos realizados con ranitidina (150 mg cada 12 h) demostró sólo una reducción estadísticamente significativa de la incidencia de úlcera duodenal³. En un ensayo clínico, la famotidina a dosis elevadas (40 mg cada 12 h, cuando la dosis recomendada para el tratamiento de la úlcera es de 20-40 mg al día), se ha mostrado eficaz para prevenir ambos tipos de úlcera⁴. En estudios preliminares, se había indicado que el omeprazol podría ser eficaz en la prevención de las lesiones gastroduodenales inducidas por AINE. Los resultados de dos ensayos clínicos recientes confirman su eficacia en esta indicación. En el ensayo OMNIUM, se evaluaron 732 pacientes que precisaban tratamiento con AINE y presentaban lesiones ulcerosas gastroduodenales. Se observó que una vez curadas, y continuando el tratamiento con AINE, omeprazol (20 mg al día) durante 6 meses fue más eficaz que misoprostol (200 µg 4 veces al día) en la prevención de las recidivas de las lesiones, sobre todo las duodenales, y mejor tolerado⁵. En el ensayo ASTRONAUT, se incluyeron 432 pacientes que requerían tratamiento con AINE y presentaban lesiones ulcerosas. Una vez curadas y al continuar el tratamiento con AINE, omeprazol (20 mg al día) durante 6 meses fue más eficaz que ranitidina (150 mg 2 veces al día), en las recidivas de las úlceras gástricas y duodenales⁶. No obstante, todavía no se ha evaluado su eficacia en la prevención de las complicaciones gastrointestinales graves inducidas por los AINE. Aunque en algún estudio el acezamatol de cinc se ha mostrado más eficaz que el placebo para prevenir las úlceras por AINE, se necesitan más estudios que confirmen este posible efecto protector, así como datos de eficacia comparada con otros fármacos, como los antihistamínicos H₂, el misoprostol o el omeprazol para poder recomendar su uso.

Correspondencia: Dr. A. Vallano.
Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron.
Passeig Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.

Manuscrito aceptado el 14-1-1999

Med Clin (Barc) 1999; 112:755-756

Conclusión

La medida más eficaz para evitar la toxicidad digestiva por AINE es restringir su uso y prescribirlos sólo cuando haya una indicación clara. En el tratamiento del dolor sin componente inflamatorio, es suficiente un analgésico como el paracetamol. Si es preciso usar un AINE, se deben elegir los de menor riesgo de hemorragia digestiva, como el ibuprofeno, a la dosis mínima eficaz. Dada la incidencia (relativamente baja en términos absolutos) de hemorragia o de perforación de las úlceras pépticas entre los usuarios de AINE, no se considera que la profilaxis esté indicada en todos los pacientes tratados. Los pacientes con algún factor de riesgo, como edad avanzada (sobre todo más de 75 años), antecedente de enfermedad ulcerosa o de hemorragia digestiva, uso concomitante de glucocorticoides o de anticoagulantes orales, pueden beneficiarse de un tratamiento preventivo. Existen diversas alternativas terapéuticas que presentan ventajas e inconvenientes. El misoprostol disminuye la incidencia de úlceras gástricas y duodenales, pero se asocia a una elevada incidencia de efectos adversos. La ranitidina reduce la incidencia de úlceras duodenales y la famotidina a dosis altas también de las gástricas, pero no tienen de momento autorizada la indicación. El omeprazol reduce la incidencia de úlceras gástricas y duodenales en pacientes con antecedentes de lesiones previas por AINE, con una eficacia superior a ranitidina y misoprostol, y mejor

tolerado que misoprostol, pero no tiene autorizada por el momento la indicación. Los datos disponibles sobre aceexamato de cinc son menos consistentes que para las demás alternativas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 787-796.
2. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 241-249.
3. French PC, Darekar BS, Mills JG, Wood JR. Ranitidine in the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-associated gastric and duodenal ulceration in arthritic patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 1.141-1.147.
4. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, Swannell AJ, Trye PN, Cottrell J et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996; 334: 1.435-1.439.
5. Hawkey CJ, Karrassch JA, Szcepański L, Walker D, Burkun A, Swannell AJ et al, for the Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-Induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. Omeprazol compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 727-734.
6. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L, Rác I, Howard JM, van Rensburg J et al, for the Acid Supression Trial: Ranitidine vesus Omeprazole for NSAID-Associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 719-726.