

---

# Prevención y tratamiento de las lesiones por AINE

---

PID\_00254932

Pilar García Iglesias

---

Tiempo mínimo de dedicación recomendado: 2 horas

---





# Índice

<b>Introducción.....</b>	<b>5</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>6</b>
<b>1. Tipos de AINE. Mecanismo de acción. Riesgo cardiovascular y digestivo.....</b>	<b>7</b>
1.1. Mecanismo de acción .....	7
1.2. Fisiopatología de las lesiones GI producidas por los AINE .....	8
1.3. Lesiones gastroduodenales producidas por los AINE .....	8
1.4. Riesgo gastrointestinal de los AINE .....	9
1.5. Riesgo CV de los AINE .....	10
1.6. Enteropatía y colopatía por AINE .....	11
<b>2. Factores de riesgo para complicaciones GI y CV de los AINE..</b>	<b>13</b>
2.1. Factores de riesgo para las complicaciones GI .....	13
2.2. Factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en pacientes que requieren AINE .....	14
<b>3. Prevención del riesgo GI y CV.....</b>	<b>16</b>
3.1. Gastroprotección .....	16
3.2. Prevención del riesgo cardiovascular .....	18
<b>Abreviaturas.....</b>	<b>21</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>22</b>



## Introducción

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son uno de los grupos de medicamentos más recetados a nivel mundial. Representan un grupo de fármacos heterogéneos que comparten efectos terapéuticos (analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos) pero también efectos adversos, de los que los gastrointestinales (GI) y los cardiovasculares (CV) son los más importantes.

Hasta el 25 % de los consumidores crónicos de AINE desarrollará enfermedad ulcerosa gastroduodenal, y entre un 2-4 %, complicaciones como hemorragia y perforación. Los efectos adversos GI secundarios al uso de AINE solo se presentan en una pequeña proporción de pacientes, pero debido al amplio uso de estos fármacos el número de personas afectadas anualmente es elevado. Esto se traduce en aumento del número de hospitalizaciones y una importante mortalidad no solo por hemorragia o perforación, sino también por los eventos CV que causan estos fármacos.

Por tanto, los médicos que prescribimos AINE nos encontraremos con tres problemas principales que resolver:

- 1) Seleccionar el AINE con menores riesgos GI y CV.
- 2) Identificar a los pacientes que se pueden beneficiar de tratamiento antisecretor.
- 3) Seleccionar las estrategias apropiadas para prevenir la úlcera péptica y sus complicaciones.

## Objetivos

Los objetivos que el estudiante debe conseguir con el estudio de este material son los siguientes:

- 1.** Conocer el riesgo GI y CV de los distintos AINE y ser capaces de seleccionar el más adecuado en cada caso.
- 2.** Conocer e identificar los factores de riesgo para complicaciones CV y GI.
- 3.** Conocer y seleccionar las estrategias de prevención de complicaciones digestivas de los AINE para cada paciente.

## 1. Tipos de AINE. Mecanismo de acción. Riesgo cardiovascular y digestivo

### 1.1. Mecanismo de acción

Las indicaciones aprobadas para los AINE son variadas respecto al tipo de dolor y van desde el dolor de origen músculo-esquelético o neurológico hasta la dismenorrea. Las pautas y guías clínicas actuales para la prevención del daño GI de los AINE se basan en datos de pacientes que usan AINE para enfermedades reumatológicas a largo plazo. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con hemorragia digestiva alta relacionada con AINE los usan a corto plazo y para el dolor músculo-esquelético agudo, y no tenemos recomendaciones tan claras en este caso.

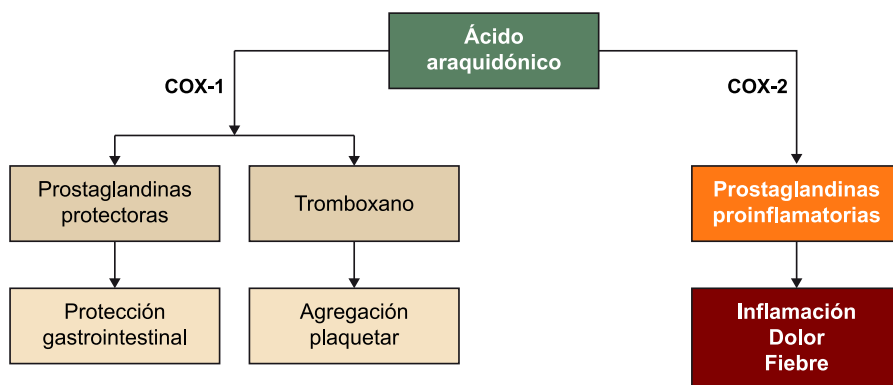
Desde el punto de vista de su eficacia antiinflamatoria/analgésica todos los AINE son similares y no se puede recomendar el uso de un AINE sobre otro.

Todos los AINE actúan a través de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX), que sintetiza prostaglandinas y tromboxano. Existen dos isoformas: la ciclooxigenasa 1 (COX-1) y la ciclooxigenasa 2 (COX-2), y cada una es responsable de diferentes acciones. La COX-1 es la forma constitutiva de la enzima y se encuentra en casi todos los tejidos; tiene efecto en la síntesis de las prostaglandinas involucradas en la protección GI e interviene en la agregación de las plaquetas, en la regulación de la contracción/relajación vascular y en la hemodinámica renal. La inhibición de esta isoforma es responsable de la mayoría de los efectos adversos de los AINE. La COX-2 es la enzima inducible y se expresa en los tejidos en respuesta a citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral, factor de crecimiento epidérmico, lipopolisacáridos, etc.), produciendo mediadores del dolor, de la inflamación y la fiebre (figura 1). La inhibición de la COX es competitiva y reversible, aunque el grado de reversibilidad es variable.

Clasificamos los AINE básicamente en dos familias: AINE no selectivos (AINEns) e inhibidores selectivos de la COX-2 (COXIBS). Los AINE no selectivos inhiben a ambas isoenzimas (COX-1 y COX-2). Los COXIBS anulan casi de manera selectiva o en mayor proporción a la COX-2 y carecen de efecto inhibitorio significativo sobre la COX-1.

El riesgo de complicación CV o GI difiere notablemente entre los diferentes AINE en función de la isoforma de COX que inhiban de manera predominante.

Figura 1. Isoenzimas de la COX y sus efectos



## 1.2. Fisiopatología de las lesiones GI producidas por los AINE

El **principal mecanismo** por el cual los AINE causan daño GI es la **inhibición de COX-1**. Reducen la secreción de bicarbonato y moco y lesionan la barrera mucosa gástrica (se disminuye la formación de fosfolípidos y la proliferación celular, y causan alteraciones de la microcirculación). El **segundo mecanismo** en importancia de daño GI por AINE es el **efecto directo** sobre el epitelio GI, ya que la mayor parte de los AINE están integrados con ácidos liposolubles que pueden atravesar la membrana de las células de la mucosa gástrica, acumularse en su interior y causar daño celular a través de la acumulación de iones de hidrógeno e inhibición de la fosforilación oxidativa mitocondrial.

Se han descrito otros mecanismos de lesión que parecen menos importantes, como la inhibición de la proliferación del epitelio gástrico, el reclutamiento de neutrófilos y monocitos.

## 1.3. Lesiones gastroduodenales producidas por los AINE

Desde un punto de vista clínico, los efectos secundarios en tracto GI superior de los AINE son:

1) **Dispepsia**. Es el efecto secundario más frecuente. Puede estar presente en hasta el 40 % de los usuarios de AINE. La presencia de dispepsia tiene una pobre correlación con la aparición de complicaciones GI: aproximadamente el 50-60 % de los pacientes con complicaciones no tendrán signos o síntomas y, a la inversa, hasta el 50 % de los pacientes con dispepsia tienen una mucosa normal.

2) **Lesión gastroduodenal relacionada con AINES con significación clínica incierta**. Incluye una combinación de hemorragias subepiteliales, erosiones y ulceraciones halladas en la endoscopia. Este daño ocurre en un 30-50 % de los



pacientes que toman AINE, pero la mayoría de las lesiones son asintomáticas y desaparecen o disminuyen en número con el uso continuado, probablemente por un proceso de adaptación de la mucosa.

**3) Úlceras sintomáticas y complicaciones GI (hemorragia, perforación y obstrucción).** Las complicaciones GI ocurren en aproximadamente un 1-1,5 % de los pacientes en el primer año de tratamiento con AINE no selectivos; cuando se incluyen úlceras sintomáticas, esta cifra aumenta hasta un 4-5 %. El riesgo de desarrollar complicaciones GI graves es de 3 a 5 veces mayor entre los consumidores de AINE que entre los no consumidores. Algunos estudios sugieren que los primeros 2 meses de tratamiento son el periodo de mayor riesgo de complicaciones (riesgo del 4,5 %). Sin embargo, el riesgo –aunque ligeramente menor– permanece constante después del tiempo inicial y durante todo el periodo de tratamiento con los AINE. El factor de riesgo más importante entre los pacientes con hemorragia por enfermedad ulcerosa fue el uso de AINE o AAS, que se encuentra hasta en el 53 % de los pacientes, superando a la infección por *Helicobacter pylori* (*Hp*).

#### 1.4. Riesgo gastrointestinal de los AINE

Es importante que tengamos en cuenta el tipo de AINE, ya que el riesgo de complicaciones GI difiere de manera marcada, no solamente entre COXIBS y AINE convencionales sino también entre las distintas familias de AINEs (tabla 1). Así, celecoxib tiene un riesgo bajo de complicaciones GI, mientras que los AINEs se asocian con un riesgo mayor. Incluso dentro de este último grupo se observan diferencias muy importantes en el riesgo de complicaciones GI. El ketorolaco (RR = 14,54) y el piroxicam (RR = 9,94) tienen un riesgo mayor que el naproxeno (RR = 5,63), ketoprofeno (RR = 5,4), indometacina (R = 4,14) y diclofenaco (RR = 3,34). El ibuprofeno (RR = 1,84) tiene el riesgo más bajo dentro de los AINEs.

Tabla 1. Riesgo de complicación GI de los distintos AINE

AINE	RR (IC 95 %)
Naproxeno	4,10 (3,22-5,23)
Ibuprofeno	1,84 (1,54-2,00)
Diclofenaco	3,34 (2,79-3,99)
Indometacina	4,14 (2,91-5,90)
Celecoxib	1,45 (1,17-1,81)
Etoricoxib	2,32 (1,89-2,86)

## 1.5. Riesgo CV de los AINE

Todos los AINE (no selectivos y COXIBS) incrementan el riesgo de eventos CV (síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular o vasculopatía periférica), aunque en grado variable según el tipo de AINE.

Además, cuanto mayor sea la dosis y la duración del tratamiento, mayor riesgo; especialmente en pacientes con factores de riesgo CV. Los AINE no selectivos para los que se dispone de más información son diclofenaco, ibuprofeno y naproxeno, y para los COXIBS son etoricoxib (Arcoxia®) y celecoxib (Celebrex®). Así, el riesgo CV más bajo lo presentan naproxeno, celecoxib e ibuprofeno; el riesgo es más elevado para etoricoxib y diclofenaco (tabla 2).

Por tanto, deberíamos seleccionar los AINE con menor toxicidad CV. Naproxeno, celecoxib e ibuprofeno a dosis bajas ( $\leq 1200$  mg/24 horas), por este orden, presentan el riesgo más bajo. Además, ibuprofeno presenta una interacción farmacodinámica con el ácido acetil salicílico (AAS), del que atenúa el efecto antiagregante. Con la evidencia actual se debería recomendar el uso de naproxeno en pacientes con bajo riesgo de complicaciones GI y, como tratamiento alternativo, celecoxib.

El riesgo CV asociado al uso de los AINE se conoce desde la publicación de los resultados de dos ensayos clínicos con rofecoxib. Se observó que aumentaba el riesgo de infarto agudo de miocardio comparado con naproxeno (estudio VIGOR) y con placebo (estudio APPROVe); esto supuso su retirada del mercado en el año 2004. Se ha sugerido que la inhibición selectiva de COX2 puede limitar la síntesis de células endoteliales de prostaciclina (PGI2), una prostaglandina que se opone a los efectos trombogénicos y aterogénicos del tromboxano (TXA2), lo que hace aumentar el riesgo de complicaciones CV.

Tabla 2. Riesgo de complicación CV de los distintos AINE

AINE	McGtigan 2011 RR (IC 95 %)	Varas Lorenzo 2013 RR (IC 95 %)
Naproxeno	1,09 (1,02-1,16)	1,06 (0,94-1,20)
Ibuprofeno	1,18 (1,11-1,25) Dosis altas 1,78 (1,35-2,34) Dosis bajas 1,05 (0,96-1,15)	1,14 (0,98-1,31)
Diclofenaco	1,40 (1,27 - 1,55) Dosis altas 1,98 (1,40 - 2,82) Dosis bajas 1,22 (1,12 - 1,33)	1,38 (1,26-1,52)
Celecoxib	1,17 (1,08 - 1,27)	1,12 (1,00-1,24)
Etoricoxib	2,05 (1,45 - 2,88)	1,97 (1,35-2,89)

## 1.6. Enteropatía y colopatía por AINE

Los efectos secundarios gastroduodenales son los eventos adversos más conocidos de los AINE. Sin embargo, desde hace años se sabe que los AINE pueden dañar también el intestino delgado y el colon.

La incidencia de complicaciones GI bajas (hemorragia, obstrucción o perforación) aumenta, mientras que la incidencia de las complicaciones GI superiores está disminuyendo. En 1996 la proporción de complicaciones superiores/inferiores fue de 4,1, pero disminuyó a solo 1,4 en 2005.

Diferentes estudios sugieren que los AINE aumentan el riesgo de hemorragia y perforación en un grado similar a los producidos en el tracto GI alto. Se considera que la enteropatía y colopatía por AINE es frecuente y puede estar presente en más del 60 % de los pacientes que consumen AINE a largo plazo.

Las lesiones asociadas al consumo de AINE son un aumento de la permeabilidad de la mucosa, enteropatía pierde proteínas, inflamación, erosiones y ulceraciones. En la mayoría de los casos, el daño es subclínico. La manifestación clínica más frecuente es la anemia ferropénica por pérdidas hemáticas ocultas, frecuente en consumidores crónicos de AINE; de manera menos frecuente causan complicaciones graves, como hemorragia GI aguda, obstrucción o perforación. Una lesión rara pero característica de los AINE en intestino delgado y colon es la formación estenosis por anillos diafragmáticos (protusiones luminales de mucosa y submucosa fibrótica); producen clínica oclusiva y se consideran patognomónicos del uso de AINE.

Los AINE pueden exacerbar lesiones preexistentes, incluyendo 1) hemorragia y perforación de divertículos (el riesgo de hemorragia diverticular fue 2,6 veces mayor entre los individuos que tomaban AINE en comparación con los que no), 2) reactivación de enfermedad inflamatoria intestinal y 3) hemorragia intestinal por angiodisplasia. Por el contrario, los AINE no se asocian a un riesgo incrementado de desarrollar colitis isquémica.

Las pautas para reducir los efectos secundarios a lo largo de todo el tracto GI de los AINE aún no están bien definidas. Sí sabemos, sin embargo, que los inhibidores de la bomba de protones (IBP) no previenen el daño producido por los AINE en el tracto GI bajo e incluso podrían aumentar el riesgo de complicaciones bajas.

Celecoxib se asocia a un riesgo más bajo para todos los eventos GI clínicamente significativos a lo largo de todo el tracto GI en comparación con los AINE clásicos. Celecoxib tiene, específicamente, un riesgo inferior de lesiones GI bajas (perforaciones, oclusiones, hemorragia aguda o crónica con disminución en la hemoglobina de  $\geq 2$  g/dl y/o disminución del hematocrito  $\geq 10$  %).

## 2. Factores de riesgo para complicaciones GI y CV de los AINE

### 2.1. Factores de riesgo para las complicaciones GI

Los factores que aumentan el riesgo de complicación GI por los AINE, por orden de importancia, son los siguientes:

1) Historia previa de **enfermedad ulcerosa complicada** (hemorragia, perforación o estenosis) o no complicada: es el factor de riesgo más importante.

2) **Edad  $\geq 65$  años**: es el segundo factor de riesgo más importante. A mayor edad, más riesgo. Se considera que la edad  $\geq 70$  años confiere el mismo riesgo que la historia previa de enfermedad ulcerosa.

3) Uso de AINE concomitante con: AAS, clopidogrel, anticoagulantes, corticoides orales o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

- AAS/clopidogrel: aproximadamente el 20 % de los pacientes tratados con AINE toman antiagregantes. La combinación de medicamentos antiplaquetarios y AINE induce un aumento adicional de 2 a 3 veces en el riesgo de hemorragia digestiva alta (HDA) en comparación con solo AAS. No está claro si el clopidogrel tiene un efecto directo sobre la mucosa GI o si aumenta el sangrado por sus efectos antiplaquetarios.
- Anticoagulantes orales: los antivitamina K y la heparina no tienen un efecto directo sobre la mucosa GI, pero los pacientes en tratamiento anticoagulante tienen un mayor riesgo de HDA. El uso conjunto de AINEs y anticoagulantes aumenta el riesgo de 2 a 4. Además, los AINE pueden afectar a los niveles séricos de los antagonistas de la vitamina K y aumentar el INR. Estudios recientes muestran que la combinación de warfarina con celecoxib tiene un menor riesgo de hemorragia GI que la combinación con AINEs. Por tanto, los COXIBS pueden ser la elección en pacientes en tratamiento anticoagulante. Tenemos pocos datos sobre la asociación entre los anticoagulantes orales de acción directa y AINE y el riesgo de complicaciones GI. Estudios recientes sugieren que la incidencia de hemorragia es significativamente más alta para los pacientes que realizan tratamiento conjunto.
- Glucocorticoides: los datos sobre la seguridad GI de los esteroides orales son escasos y controvertidos, pero parece evidente que aumentan el riesgo de HDA cuando se combinan con AINE.

- ISRS: se asocian a un aumento del riesgo de HDA. Un metaanálisis de estudios observacionales mostró un riesgo de 2,36 con el uso de ISRS. Este riesgo aumenta a 6,33 con el uso conjunto de AINE e ISRS

#### 4) Dosis altas de AINE o uso de **dos AINE**.

5) **Comorbilidad grave:** la comorbilidad se considera tradicionalmente como un factor de riesgo importante, pero la evidencia es pobre. La proporción de pacientes con HDA con comorbilidad ha aumentado en los últimos años. Estudios recientes hallan asociación entre comorbilidad y hemorragia GI; la OR ajustada para una única comorbilidad es de 1,43 y para la comorbilidad múltiple o severa es de 2,26.

6) **Infección por *Hp*:** El consumo de AINE y la infección por *Hp* tienen un efecto sinérgico en el aumento del riesgo GI. Sin embargo, la erradicación de *Hp* en estos pacientes es controvertida. La evidencia actual sugiere que erradicar a los pacientes que van a recibir AINE reduce el riesgo de úlcera péptica tanto en los que tienen antecedentes de enfermedad ulcerosa como en los que no. En cambio, en pacientes que ya son consumidores crónicos y no han presentado complicaciones, la erradicación no tiene un beneficio claro. Es importante que recordemos que en pacientes con antecedentes de úlcera péptica, la erradicación de *Hp* es insuficiente para prevenir la recidiva ulcerosa si toman AINE, y será por tanto necesario administrar un fármaco gastroprotector independientemente de que realicemos o no tratamiento erradicador. No hay estudios sobre la adecuación de erradicar a pacientes en tratamiento anticoagulante u otros antiagregantes diferentes a AAS.

## 2.2. Factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en pacientes que requieren AINE

En este caso utilizaremos una clasificación muy sencilla y práctica: **alto riesgo** son aquellos pacientes que requieren AAS para prevención y tratamiento de eventos CV y **bajo riesgo** son los que no requieren AAS.

En la tabla 3 se muestra la estratificación de riesgo CV y GI que utilizaremos para decidir la estrategia terapéutica.

Tabla 3. Estratificación del riesgo CV y GI de los AINE

1) El riesgo gastrointestinal (GI) se estratifica en:	a) <b>Bajo</b> (tasa de eventos <1,5/100 pacientes-año): sin factores de riesgo.
	b) <b>Intermedio</b> (tasa de eventos de 1,5-10/100 pacientes-año): presencia de 1 o 2 factores de riesgo: edad >65, úlcera no complicada, comorbilidad grave, terapia concomitante: corticosteroides orales, ISRS, clopidogrel.
	c) <b>Alto</b> (tasa de eventos de >10/100 pacientes-año): (>2 factores de riesgo o complicaciones previas de la úlcera o uso concomitante de anticoagulantes)

---

2) El riesgo cardiovascular (CV) se estratifica en:

a) **Bajo:** (sin factores de riesgo)

b) **Alto:** (incluye consumidores de AAS para la prevención de eventos CV).

---

3) Se debe investigar la presencia de *Hp*, y si la infección está presente, la terapia de erradicación debe administrarse antes de iniciar el tratamiento con AINE.

---

### 3. Prevención del riesgo GI y CV

#### 3.1. Gastroprotección

Numerosos estudios han evaluado diferentes estrategias para prevenir la aparición de enfermedad ulcerosa en pacientes que toman AINE. Se resumen en los siguientes apartados:

##### 1) Cotratamiento con antisecretores: antagonistas de los receptores de histamina (anti-H2) o inhibidores de la bomba de protones (IBP)

- **Cotratamiento con anti-H2:** las dosis estándares no son efectivas para la prevención de úlceras gástricas, aunque sí para prevención de las duodenales. Se ha demostrado que la famotidina a dosis dobles (40 mg dos veces al día) reduce el riesgo de úlceras gástricas y duodenales en consumidores de AINE, pero con menor efectividad que el misoprostol o los IBP.
- **Cotratamiento con IBP:** se consideran los fármacos de elección. Comparados con placebo son más efectivos para prevenir el desarrollo de enfermedad ulcerosa y de sus complicaciones. También son superiores a los anti-H2 para la prevención de úlceras gástricas; y además son tan efectivos como misoprostol pero con mejor tolerancia.

Los IBP reducen la enfermedad ulcerosa y sus complicaciones en pacientes que toman AINE. Misoprostol es también útil pero con mayores efectos secundarios. Los anti-H2 no deben usarse.

Si utilizamos IBP con AINE hemos de tener en cuenta tres aspectos:

##### a) ¿Qué dosis de IBP?

No hay evidencia en la literatura que muestre diferencias de resultado con dosis altas de IBP para el tratamiento o la disminución del riesgo de desarrollo de lesiones gastroduodenales por AINE. No se han hallado diferencias con dosis de 20 mg/día vs. 40 mg/día de omeprazol, de 15 mg/día vs. 30 mg/día de lansoprazol o de 20 mg/día vs. 40 mg/día de esomeprazol. Por tanto, se recomienda utilizar dosis estándares.

##### b) ¿Qué IBP usar?



Se han descrito diferencias entre los IBP, pero el impacto clínico en la prevención de la enfermedad ulcerosa relacionada con AINE no está claro. Lansoprazol y pantoprazol tienen una mejor biodisponibilidad y alcanzan los niveles plasmáticos más altos. Rabeprazol tiene un comienzo de acción un poco más rápido. La supresión ácida es más fuerte con esomeprazol o rabeprazol. Sin embargo, no se han encontrado diferencias entre pantoprazol 20 mg/día, pantoprazol 40 mg/día y omeprazol 20 mg/día en la prevención de úlceras por AINE. Por tanto, todos ellos proporcionan una profilaxis equivalente y efectiva contra las úlceras pépticas relacionadas con los AINE.

Se debe tener presente que rabeprazol es el único IBP que no tiene autorizada en ficha técnica la indicación de prevención de la gastropatía por AINE. Omeprazol es el IBP de menor coste; por ello, a igualdad de eficacia y seguridad, omeprazol es el fármaco más eficiente y, por tanto, el IBP de elección. Los IBP pueden considerarse equivalentes terapéuticos, de modo que todos ellos son intercambiables por omeprazol a dosis equipotentes (tabla 4). El pantoprazol ofrece un mejor perfil de seguridad en pacientes polimedicados/ancianos por su menor interacción con citocromo P450.

Tabla 4. Dosis recomendada de IBP para prevención de úlcera por AINE

IBP	Dosis equivalente	Dosis en tratamiento y prevención de enfermedad ulcerosa por AINE
Omeprazol	20 mg	20 mg
Pantoprazol	40 mg	20 mg
Lansoprazol	30 mg	15 mg
Rabeprazol	20 mg	---
Esomeprazol	20 mg	20 mg

### c) Perfil de seguridad de los IBP

El tratamiento con IBP se considera muy seguro. Hay múltiples estudios que muestran una asociación débil entre el tratamiento con IBP a largo plazo y fracturas óseas, infección por *Clostridium difficile*, neumonía, anemia, demencia o cáncer gástrico, entre otros. Entonces, ¿qué debemos hacer como clínicos?

La respuesta es que hay que tener en cuenta que estas asociaciones, aunque estadísticamente significativas, son modestas (OR o RR < 2); además, si se consideran los números absolutos en términos de número necesario de pacientes a dañar, estos son extremadamente altos, y por último, la presencia de factores de confusión podría explicar muchos de los resultados en estudios observacionales. Por tanto, los beneficios del tratamiento con IBP –cuando están bien

indicados, como es el caso de la gastroprotección en pacientes con factores de riesgo— superan ampliamente los riesgos potenciales. Los pacientes con una indicación correcta de un IBP deben continuar recibéndolo en la dosis efectiva más baja.

**2) Cotratamiento con protectores de la mucosa (misoprostol):** el misoprostol disminuye la incidencia de úlcera gástrica, duodenal y de las complicaciones relacionadas con el tratamiento con AINE comparado con placebo. El misoprostol es significativamente más efectivo que los anti-H2 y al menos tan eficaz como los IBP a dosis estándar. Todas las dosis de misoprostol disminuyen significativamente el riesgo de úlcera. La limitación para su uso es la alta frecuencia de efectos secundarios mal tolerados (generalmente diarrea, náuseas y dolor abdominal). Dosis de 400 mcg/día tienen un efecto protector menor, aunque también significativo en la disminución del riesgo de úlcera pero con menos efectos secundarios. Sin embargo, no tienen en la actualidad un papel clínico relevante.

El recubrimiento entérico de los AINE o el cotratamiento con sucralfato no han demostrado ninguna eficacia en la prevención de la enfermedad ulcerosa por AINE.

### **3) Sustitución del AINE no selectivo por un COXIB**

Varios ensayos clínicos y metaanálisis han demostrado que los COXIBS están menos asociados con complicaciones pépticas que los AINE no selectivos y con un riesgo de complicaciones similar al de la asociación de un AINE + IBP. Pero además actualmente hemos de tener en cuenta los efectos GI bajos de los AINE. Se ha demostrado que los COXIBS reducen significativamente el riesgo de eventos adversos GI severos cuando se compararon con un AINE no selectivo más un IBP en pacientes con alto riesgo de complicaciones GI relacionadas con AINE y en usuarios a largo plazo.

Sin embargo, los beneficios de los inhibidores selectivos de COX-2 se reducen—de hecho, prácticamente desaparecen— con la coadministración de dosis bajas de aspirina. En estos casos sería necesario, además, asociar un IBP para prevenir las lesiones GI altas.

La asociación de AINE y anticoagulantes aumenta el riesgo de hemorragia, pero parece que el riesgo es menor con el COXIB que con los AINE no selectivos.

## **3.2. Prevención del riesgo cardiovascular**

La presencia de riesgo CV modifica básicamente la selección del AINE.

Así, antes de decidir prescribir un AINE debemos valorar:

- Que su administración sea estrictamente necesaria.
- Dar la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible.
- Evaluar el riesgo CV y el riesgo GI para elegir el AINE con el mejor perfil de seguridad y adecuado a cada paciente.

Dependiendo del resultado de esta evaluación, el paciente se clasificará en un grupo de riesgo (tabla 5).

El tratamiento del grupo **con alto riesgo GI y alto riesgo CV** con indicación de AAS es el más controvertido. El uso de AINEs debe evitarse, y el uso combinado de celecoxib en dosis bajas (200 mg diarios) y un IBP parece ser la opción menos perjudicial. Para pacientes con **bajo riesgo GI y bajo riesgo CV**, se puede usar cualquier AINEs. En pacientes con un **bajo riesgo GI y alto riesgo CV**, el tratamiento de elección es naproxeno más un IBP porque el naproxeno es el AINE con menor riesgo CV. En estos pacientes, la dosis baja de celecoxib también está indicada debido a su bajo riesgo CV. Finalmente, en pacientes con **bajo riesgo CV y alto riesgo GI**, la opción más adecuada es celecoxib más un IBP.

Tabla 5. Recomendaciones para el uso de AINE y gastroprotección en función del riesgo CV y GI

	<b>Riesgo alto GI</b>	<b>Riesgo intermedio GI</b>	<b>Riesgo bajo GI</b>
<b>Riesgo alto CV</b>	Dosis bajas celecoxib* + IBP o naproxeno + IBP	Naproxeno + IBP o dosis bajas celecoxib + IBP	Naproxeno o dosis bajas celecoxib
	AAS: dosis bajas celecoxib + IBP	AAS: dosis bajas celecoxib + IBP	
<b>Riesgo bajo CV</b>	celecoxib + IBP	AINE + IBP	AINE

(\*) 100 mg cada 12 horas



## Abreviaturas

**AAS** Ácido acetil salicílico

**AINE** Antiinflamatorios no esteroideos

**AINEns** Antiinflamatorios no esteroideos no selectivos

**Anti H2** Antagonista de los receptores de histamina

**COX** Ciclooxigenasa

**COXIB** Inhibidores selectivos de COX-2

**CV** Cardiovascular

**GI** Gastrointestinal

**HDA** Hemorragia digestiva alta

**Hp** *Helicobacter pylori*

**IBP** Inhibidor de la bomba de protones

**ISRS** Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

## Bibliografía

Castellsague, J., Riera-Guardia, N., Calingaert, B. et al. (2012). Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Safety*, 35 (12), 1127-1146.

Lanas, A., Benito, P., Alonso, J. et al. (2014). Safe prescription recommendations for non steroidal anti-inflammatory drugs: Consensus document elaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG). *Gastroenterology & Hepatology*, 37 (3), 107-127.

Lanas, A., García-Rodríguez, L. A., Polo-Tomás, M. et al. (2009). Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *American Journal of Gastroenterology*, 104 (7), 1633-1641.

McGettigan, P. y Henry, D. (2011). Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Medicine*, 8 (9), e1001098.

Scarpignato, C., Lanas, A., Blandizzi, C. et al. (2015). Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Medicine*, 13 (1), 55.