
Prevenció i tractament de les lesions per AINE

PID_00253152

Pilar García Iglesias

Temps mínim de dedicació recomanat: 2 hores



Índex

Introducció	5
Objectius	6
1. Tipus d'AINE. Mecanisme d'acció. Risc cardiovascular i digestiu	7
1.1. Mecanisme d'acció	7
1.2. Fisiopatologia de les lesions GI produïdes pels AINE	8
1.3. Lesions gastroduodenals produïdes pels AINE	8
1.4. Risc gastrointestinal dels AINE	9
1.5. Risc CV dels AINE	9
1.6. Enteropatia i colopatia per AINE	10
2. Factors de risc per a complicacions GI i CV dels AINE	12
2.1. Factors de risc per a les complicacions GI	12
2.2. Factors de risc per a la malaltia cardiovascular en pacients que requereixen AINE	13
3. Prevençió del risc GI i CV	15
3.1. Gastroprotecció	15
3.2. Prevençió del risc cardiovascular	17
Abreviatures	19
Bibliografia	20

Introducció

Els antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) són un dels grups de medicaments més receptats a nivell mundial. Representen un grup de fàrmacs heterogenis que comparteixen efectes terapèutics (analgèsics, antiinflamatoris i antipirètics) però també efectes adversos sent els gastrointestinals (GI) i els cardiovasculars (CV) els més importants.

Fins al 25 % dels consumidors crònics d'AINE desenvoluparà una malaltia ulcerosa gastroduodenal i entre un 2-4 % complicacions com ara una hemorràgia o perforació. Els efectes adversos GI secundaris a l'ús d'AINE solament es presenten en una proporció petita de pacients, però a causa de l'ampli ús d'aquests fàrmacs, el nombre de persones afectades anualment és elevat. Això es tradueix en un augment del nombre d'hospitalitzacions i una mortalitat important no solament per hemorràgia o perforació, sinó també pels esdeveniments CV que causen aquests fàrmacs.

Per tant, els metges que prescrivim AINE ens trobarem amb 3 problemes principals a resoldre:

- 1) Seleccionar l'AINE amb menors riscos GI i CV.
- 2) Identificar els pacients que es poden beneficiar d'un tractament antisecretor.
- 3) Seleccionar les estratègies apropiades per a prevenir l'úlcerà pèptica i les seves complicacions.

Objectius

Els objectius que l'estudiant ha d'aconseguir amb l'estudi d'aquest material són els següents:

- 1.** Conèixer el risc GI i CV dels diferents AINE i ser capaços de seleccionar el més adequat en cada cas.
- 2.** Conèixer i identificar els factors de risc per a complicacions CV i GI.
- 3.** Conèixer i seleccionar les estratègies de prevenció de les complicacions digestives dels AINE per a cada pacient.

1. Tipus d'AINE. Mecanisme d'acció. Risc cardiovascular i digestiu

1.1. Mecanisme d'acció

Les indicacions aprovades pels AINE són variades respecte del tipus de dolor i van des del dolor d'origen múscul-esquelètic o neurològic fins a la dismenorrea. Les pautes i guies clíniques actuals per a la prevençió del dany GI dels AINE es basen en dades de pacients que usen els AINE per a malalties reumatològiques a llarg termini. No obstant això, la majoria dels pacients amb hemorràgia digestiva alta relacionada amb l'AINE els usen a curt termini i per al dolor múscul-esquelètic agut no tenim recomanacions tan clares en aquest cas.

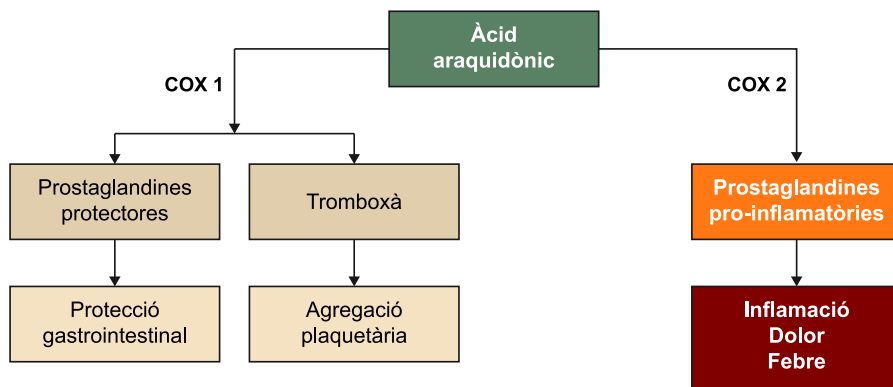
Des del punt de vista de la seva eficàcia antiinflamatòria / analgèsica tots els AINE són similars i no es pot recomanar l'ús d'un AINE sobre un altre.

Tots els AINE actuen a través de la inhibició de l'enzim ciclooxigenasa (COX) que sintetitza les prostaglandines i el tromboxà. Hi ha dues isoformes: la ciclooxigenasa 1 (COX-1) i la ciclooxigenasa 2 (COX-2), cadascuna de les quals és responsable de diferents accions. La COX-1 és la forma constitutiva de l'enzim, es troba en gairebé tots els teixits i té un efecte en la síntesi de les prostaglandines involucrades en la protecció GI, intervé en l'agregació de les plaquetes, en la regulació de la contracció/relaxació vascular i en l'hemodinàmica renal. La inhibició d'aquesta isoforma és responsable de la majoria dels efectes adversos dels AINE. La COX-2 és l'enzim induïble i s'expressa en els teixits en resposta a les citoquines proinflamatòries (factor de necrosi tumoral, factor de creixement epidèrmic, lipopolisacàrids, etc.) produint mediadors del dolor, de la inflamació i de la febre (figura 1). La inhibició de la COX és competitiva i reversible, encara que el grau de reversibilitat és variable.

Classifiquem els AINE bàsicament en dues famílies: AINE no selectius (AINEns) i inhibidors selectius de la COX-2 (els COXIB). Els AINE no selectius inhibeixen ambdós isoenzims (COX-1 i COX-2). Els COXIB anul·len gairebé de manera selectiva o en una major proporció la COX-2 i manquen l'efecte inhibidor significatiu sobre la COX-1.

El risc de complicació CV o GI difereix notablement entre els diferents AINE en funció de la isoforma de COX que inhibeixin de forma predominant.

Figura 1. Isoenzims de la COX i els seus efectes



1.2. Fisiopatologia de les lesions GI produïdes pels AINE

El **mecanisme principal** pel qual els AINE causen un dany GI és la **inhibició de la COX-1**. Redueixen la secreció de bicarbonat i muc i lesionen la barreira mucosa gàstrica (es disminueix la formació de fosfolípids i la proliferació cel·lular i causen alteracions de la microcirculació). El **segon mecanisme** en importància de dany GI per AINE és l'efecte **directe** sobre l'epiteli GI, ja que la major part dels AINE estan integrats amb àcids liposolubles que poden travessar la membrana de les cèl·lules de la mucosa gàstrica, acumular-se en el seu interior i causar un dany cel·lular a través de l'acumulació d'ions d'hidrogen i la inhibició de la fosforilació oxidativa mitocondrial.

S'han descrit altres mecanismes de lesió que semblen menys importants com ara la inhibició de la proliferació de l'epiteli gàstric, el reclutament de neutròfils i monòcits.

1.3. Lesions gastroduodenals produïdes pels AINE

Des d'un punt de vista clínic, els efectes secundaris en tracte GI superior dels AINE són:

1) **Dispèpsia**. És l'efecte secundari més freqüent. Pot estar present en fins al 40 % dels usuaris d'AINE. La presència de la dispèpsia té una correlació pobra amb l'aparició de complicacions GI: aproximadament un 50-60 % dels pacients amb complicacions no tindran signes o símptomes i, al revés, fins al 50 % dels pacients amb dispèpsia tenen una mucosa normal.

2) **Lesió gastroduodenal relacionada amb els AINE amb significació clínica incerta**. Inclou una combinació d'hemorràgies subepitelials, erosions i ulceracions trobades en l'endoscòpia. Aquest dany ocorre en un 30-50 % dels pacients que prenen AINE, però la majoria de les lesions són asimptomàtiques i desapareixen o disminueixen en nombre amb l'ús continuat, probablement per un procés d'adaptació de la mucosa.

3) Úlceres simptomàtiques i complicacions GI (hemorràgia, perforació i obstrucció). Les complicacions GI ocorren en aproximadament un 1-1,5 % dels pacients en el primer any del tractament amb AINE no selectius i quan s'inclouen úlceres simptomàtiques, aquesta xifra augmenta fins al 4-5 %. El risc de desenvolupar complicacions GI greus és de 3 a 5 vegades major entre els consumidors d'AINE que entre els no consumidors. Alguns estudis suggereixen que els primers 2 mesos de tractament són el període de major risc de complicacions (risc del 4,5 %). No obstant això, el risc –encara que lleugerament menor– roman constant després del temps inicial i durant tot el període de tractament amb els AINE. El factor de risc més important entre els pacients amb hemorràgia per malaltia ulcerosa és l'ús d'AINE o AAS, que es troba fins al 53 % dels pacients, superant la infecció per *Helicobacter pylori* (*Hp*).

1.4. Risc gastrointestinal dels AINE

És important que tinguem en compte el tipus d'AINE, ja que el risc de complicacions GI difereix de manera marcada, no solament entre els COXIB i els AINE convencionals sinó també entre les diferents famílies d'AINEns (taula 1). Així, el celecoxib té un risc baix de complicacions GI mentre que els AINEns s'associen amb un risc major. Fins i tot dins d'aquest últim grup s'observen diferències molt importants en el risc de complicacions GI. El ketorolac (RR, 14,54) i el piroxicam (RR= 9,94) tenen un risc major que el naproxèn (RR= 5,63), el ketoprofèn (RR,=5,4), la indometacina (R =4,14) i el diclofenac (RR= 3,34). L'ibuprofè (RR= 1,84) té el risc més baix dins dels AINEns.

Taula 1. Risc de complicació GI dels diferents AINE

AINE	RR (IC 95%)
Naproxèn	4,10 (3,22 - 5,23)
Ibuprofè	1,84 (1,54 - 2,00)
Diclofenac	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. Risc CV dels AINE

Tots els AINE (no selectius i els COXIB) incrementen el risc d'esdeveniments CV (síndrome coronària aguda, accident cerebrovascular o vasculopatia perifèrica) encara que en un grau variable segons el tipus d'AINE.

A més, a major dosi i durada del tractament major risc; especialment en pacients amb factors de risc CV. Els AINE no selectius dels quals es disposa de més informació són el diclofenac, l'ibuprofè i el naproxèn i pels COXIB són l'etoricoxib (Arcoxia®) i el celecoxib (Celebrex®). Així, el risc CV més baix el presenten el naproxèn, el celecoxib i l'ibuprofè; el risc és més elevat per l'etoricoxib i el diclofenac (taula 2).

Per tant, hauríem de seleccionar els AINE amb menor toxicitat CV. El naproxèn, el celecoxib i l'ibuprofè amb dosis baixes (≤ 1200 mg/24 hores), per aquest ordre, presenten el risc més baix. A més, l'ibuprofè presenta una interacció farmacodinàmica amb l'àcid acetilsalicílic (AAS) que atenua l'efecte antiagregant. Amb l'evidència actual, s'hauria de recomanar l'ús del naproxèn en pacients amb risc baix de complicacions GI i, com a tractament alternatiu, el celecoxib.

El risc CV associat a l'ús dels AINE es coneix des de la publicació dels resultats de dos assajos clínics amb rofecoxib. Es va observar que augmentava el risc d'infart agut de miocardi en comparació del naproxèn (estudi VIGOR) i amb placebo (estudi APPROVe); això va suposar la seva retirada del mercat l'any 2004. S'ha suggerit que la inhibició selectiva de COX-2 pot limitar la síntesi de cèl·lules endotelials de prostaciclina (PGI₂), una prostaglandina que s'oposa als efectes trombogènics i aterogènics del tromboxà (TXA₂), augmentant així el risc de complicacions CV.

Taula 2. Risc de complicació CV dels diferents AINE

AINE	McGettigan 2011 RR IC95 %	Varas Lorenzo 2013 RR IC95 %
Naproxèn	1,09 (1,02 - 1,16)	1,06 (0,94 - 1,20)
Ibuprofè	1,18 (1,11 - 1,25) Dosis altes 1,78 (1,35 - 2,34) Dosis baixes 1,05 (0,96 - 1,15)	1,14 (0,98 - 1,31)
Diclofenac	1,40 (1,27 - 1,55) Dosis altes 1,98 (1,40 - 2,82) Dosis baixes 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. Enteropatia i colopatia per AINE

Els efectes secundaris gastroduodenals són els esdeveniments adversos més coneguts dels AINE. No obstant això, des de fa anys se sap que els AINE també poden danyar l'intestí prim i el còlon.

La incidència de complicacions baixes de GI (hemorràgia, obstrucció o perforació) augmenta, mentre que la incidència de les complicacions GI superiors està disminuint. El 1996, la proporció de complicacions superiors / inferiors va ser de 4,1 però va disminuir a solament 1,4 el 2005.

Diferents estudis suggereixen que els AINE augmenten el risc d'hemorràgia i perforació en un grau similar als produïts en el tracte GI alt. Es considera que l'enteropatia i la colopatia per AINE és freqüent i pot estar present en més del 60 % dels pacients que consumeixen AINE a llarg termini.

Les lesions associades al consum d'AINE són un augment de la permeabilitat de la mucosa, erosions i ulceracions. En la majoria dels casos, el dany és subclínic. La manifestació clínica més freqüent és l'anèmia ferropènica per pèrdues hemàtiques ocultes, freqüent en consumidors crònics d'AINE; de manera menys freqüent causen complicacions greus com ara l'hemorràgia GI aguda, obstrucció o perforació. Una lesió rara però característica dels AINE a l'intestí prim i còlon és la formació d'estenosis per anells diafragmàtics (protrusions luminals de mucosa i submucosa fibròtica); produeixen clínica oclusiva i es consideren patognomònics de l'ús d'AINE.

Els AINE poden exacerbar lesions preexistents, incloent 1) hemorràgia i perforació de diverticles (el risc hemorràgia diverticular va ser 2,6 vegades major entre els individus que prenen AINE en comparació dels que no), 2) reactivació de la malaltia inflamatòria intestinal, i 3) hemorràgia intestinal per angioplàsia. Per contra, els AINE no s'associen a un risc incrementat de desenvolupar colitis isquèmica.

Les pautes per a reduir els efectes secundaris al llarg de tot el tracte GI dels AINE encara no estan ben definides. Sí que sabem, no obstant això, que els inhibidors de la bomba de protons (IBP) no prevenen el dany produït pels AINE en el tracte GI baix i, fins i tot, podrien augmentar el risc de complicacions baixes.

El celecoxib s'associa a un risc més baix per a tots els esdeveniments GI clínicament significatius al llarg de tot el tracte GI en comparació dels AINE clàssics. El celecoxib té, específicament, un risc inferior de lesions GI baixes (perforacions, oclusions, hemorràgia aguda o crònica amb disminució en l'hemoglobina de ≥ 2 g/dl o disminució de l'hematòcrit $\geq 10\%$).

2. Factors de risc per a complicacions GI i CV dels AINE

2.1. Factors de risc per a les complicacions GI

Els factors que augmenten el risc de complicació GI pels AINE per ordre d'importància són els següents:

1) Història prèvia d'una **malaltia ulcerosa complicada** (hemorràgia, perforació o estenosis) o no complicada: és el factor de risc més important.

2) **Edat \geq 65 anys**: és el segon factor de risc més important. A major edat més risc. Es considera que l'edat \geq 70 anys confereix el mateix risc que la història prèvia d'una malaltia ulcerosa.

3) Ús d'AINE concomitant amb: AAS, clopidogrel, anticoagulants, corticoides orals o inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS).

- AAS / clopidogrel: aproximadament el 20 % dels pacients tractats amb AINE prenen antiagregants. La combinació de medicaments antiplaquetaris i AINE indueix un augment addicional de 2 a 3 vegades en el risc d'una hemorràgia digestiva alta (HDA) en comparació de només AAS. No és clar si el clopidogrel té un efecte directe sobre la mucosa GI o si augmenta el sagnat pels seus efectes antiplaquetaris.
- Anticoagulants orals: Els antivitamina K i l'heparina no tenen un efecte directe sobre la mucosa GI, però els pacients amb un tractament anticoagulant tenen un risc major d'HDA. L'ús conjunt d'AINEs i anticoagulants augmenta el risc de 2 a 4 vegades. A més, els AINE poden afectar els nivells sèrics dels antagonistes de la vitamina K i augmentar l'INR. Estudis recents mostren que la combinació de la warfarina amb el celecoxib té un risc menor d'hemorràgia GI que la combinació amb AINEs. Per tant, els COXIB poden ser una elecció en pacients amb tractament anticoagulant. Tenim poques dades sobre l'associació entre els anticoagulants orals d'acció directa, els AINE i el risc de complicacions GI. Estudis recents suggereixen que la incidència d'hemorràgia és significativament més alta per als pacients que realitzen un tractament conjunt.
- Glucocorticoides: Les dades sobre la seguretat GI dels esteroides orals són escassos i controvertits, però sembla clar que augmenten el risc d'HDA quan es combinen amb AINE.

- ISRS: S'associen a un augment del risc d'HDA. Una metanàlisi d'estudis observacionals va mostrar un risc de 2,36 amb l'ús d'ISRS. Aquest risc augmenta a 6,33 amb l'ús conjunt d'AINE i ISRS

4) Dosis altes d'AINE o ús 2 AINE.

5) **Comorbiditat greu:** La comorbiditat es considera tradicionalment com un factor de risc important, però l'evidència és pobre. La proporció de pacients amb HDA i amb comorbiditat ha augmentat en els últims anys. Estudis recents troben una associació entre la comorbiditat i l'hemorràgia GI; l'OR ajustada per a una única comorbiditat és d'1,43 i per a la comorbiditat múltiple o severa és de 2,26.

6) **Infecció per *Hp*:** El consum d'AINE i la infecció per *Hp* tenen un efecte sinèrgic en l'augment del risc GI. No obstant això, l'erradicació de l'*Hp* en aquests pacients és controvertida. L'evidència actual suggereix que eliminar-la als pacients que rebran AINE redueix el risc d'úlceres pèptiques tant en els que tenen antecedents de malaltia ulcerosa com els que no. En canvi, en pacients que ja són consumidors crònics i no han presentat complicacions, l'erradicació no té un benefici clar. És important que recordem que en pacients amb antecedents d'úlceres pèptiques, l'erradicació d'*Hp* és insuficient per a prevenir la recidiva ulcerosa si prenen AINE i serà, per tant, necessari administrar un fàrmac gastroprotector independentment que realitzem o no un tractament erradicador. No hi ha estudis sobre l'adequació d'eliminar-la en pacients amb tractament anticoagulant o altres antiagregants diferents a AAS.

2.2. Factors de risc per a la malaltia cardiovascular en pacients que requereixen AINE

En aquest cas utilitzarem una classificació molt senzilla i pràctica: **risc alt** són aquells pacients que requereixen AAS per a prevenció i tractament d'esdeveniments CV i **risc baix** els que no requereixen AAS.

En la taula 3, es mostra l'estratificació del risc CV i GI que utilitzarem per a decidir l'estratègia terapèutica.

Taula 3. Estratificació del risc CV i GI dels AINE

1) El risc gastrointestinal (GI) s'estratifica en:	a) Baix (taxa d'esdeveniments <1,5/100 pacients-any): sense factors de risc.
	b) Intermedi (taxa d'esdeveniments d'1,5-10/100 pacients-any): presència d'1 o 2 factors de risc: edat >65, úlcera no complicada, comorbiditat greu, teràpia concomitant: corticosteroides orals, ISRS, clopidogrel.
	c) Alt (taxa d'esdeveniments de >10/100 pacients-any): (>2 factors de risc o complicacions prèvies de l'úlceres o ús concomitant d'anticoagulants)

-
- 2) El risc cardiovascular (CV) s'estratifica en:
- | |
|---|
| a) Baix: (sense factors de risc) |
| b) Alt: (inclou consumidors d'AAS per a la prevenció d'esdeveniments CV). |
-
- 3) S'ha d'investigar la presència d'*Hp* i, si la infecció està present, la teràpia d'eradicació s'ha d'administrar abans d'iniciar el tractament amb els AINE.
-

3. Prevenió del risc GI i CV

3.1. Gastroprotecció

Nombrosos estudis han avaluat diferents estratègies per a prevenir l'aparició de la malaltia ulcerosa en pacients que prenen AINE. Es resumeixen en els apartats següents:

1) Cotractament amb antisecretors: antagonistes dels receptors d'histamina (Anti-H2) o inhibidors de la bomba de protons (IBP)

- **Cottractament amb Anti-H2:** Les dosis estàndard no són efectives per a la prevenció d'úlceres gàstriques, encara que sí que ho són per a la prevenció de les duodenals. S'ha demostrat que la famotidina amb dosis dobles (40 mg dues vegades al dia) redueix el risc d'úlceres gàstriques i duodenals en consumidors d'AINE, però amb una efectivitat menor que el misoprostol o els IBP.
- **Cottractament amb IBP:** Són els fàrmacs recomanats. Si els comparem amb placebo són més efectius per a prevenir el desenvolupament de la malaltia ulcerosa i les seves complicacions. També són superiors als anti-H2 per a la prevenció d'úlceres gàstriques; i a més són tan efectius com el misoprostol però amb una tolerància millor.

Els IBP redueixen la malaltia ulcerosa i les seves complicacions en pacients que prenen AINE. El misoprostol també és útil però amb efectes secundaris majors. Els anti-H2 no s'han d'usar.

Si utilitzem IBP amb AINE hem de tenir en compte 3 aspectes:

a) Quina dosi d'IBP?

No hi ha una evidència en la literatura que mostri les diferències dels resultats amb dosis altes d'IBP per al tractament o la disminució del risc de desenvolupament de lesions gastroduodenals per AINE. No s'han trobat diferències amb dosis de 20 mg/dia contra 40 mg/dia d'omeprazole, de 15 mg /dia contra 30 mg/dia de lansoprazole o de 20mg/dia contra 40 mg dia d'esomeprazole. Per tant, es recomana utilitzar una dosi estàndard.

b) Quin IBP usar?

S'ha descrit diferències entre els IBP, però l'impacte clínic en la prevenció de la malaltia ulcerosa relacionada amb els AINE no és clar. El lansoprazole i el pantoprazole tenen una biodisponibilitat millor i aconsegueixen els nivells plasmàtics més alts. El rabeprazole té un inici d'acció una mica més ràpid. La supressió àcida és més forta amb l'esomeprazole o el rabeprazole. No obstant això, no s'han trobat diferències entre el pantoprazole 20 mg/dia, el pantoprazole 40 mg/dia i l'omeprazole 20 mg/dia en la prevenció d'úlceres per AINE. Per tant, tots aquests proporcionen una profilaxi equivalent i efectiva contra les úlceres pèptiques relacionades amb els AINE.

S'ha de tenir present que el rabeprazole és l'únic IBP que no té autoritzada en la seva fitxa tècnica la indicació de prevenció de la gastropatia per AINE. L'omeprazole és l'IBP de menor cost; per això, a igualtat d'eficàcia i seguretat, l'omeprazole és el fàrmac més eficient i, per tant, l'IBP a escollir. Els IBP es poden considerar com a equivalents terapèutics, de manera que tots aquests són intercanviables per l'omeprazole amb dosis equipotents (taula 4). El pantoprazole ofereix un millor perfil de seguretat en pacients polimedocats/ancians per la seva menor interacció amb el citocrom P450.

Taula 4. Dosi recomanada d'IBP per a la prevenció d'úlceres per AINE

IBP	Dosi equivalent	Dosi en tractament i prevenció de malaltia ulcerosa per AINE
Omeprazole	20 mg	20 mg
Pantoprazole	40 mg	20 mg
Lansoprazole	30 mg	15 mg
Rabeprazole	20 mg	---
Esomeprazole	20 mg	20 mg

c) Perfil de seguretat dels IBP

El tractament amb IBP es considera molt segur. Hi ha múltiples estudis que mostren una associació feble entre el tractament amb IBP a llarg termini i fractures òssies, infecció per *Clostridium difficile*, pneumònia, anèmia, demència, o càncer gàstric, entre d'altres. Llavors, què hem de fer com a clínics?

La resposta és que cal tenir en compte que aquestes associacions, encara que estadísticament significatives, són modestes (OR o RR < 2), a més si es consideren els nombres absoluts en termes de nombre necessari de pacients a danyar, aquests són extremadament alts i, finalment, la presència de factors de confusió podria explicar molts dels resultats en estudis observacionals. Per tant, els beneficis del tractament amb IBP –quan estan ben indicats, com és el cas

de la gastroprotecció en pacients amb factors de risc– superen àmpliament els riscos potencials. Els pacients amb una indicació correcta d'un IBP han de continuar rebent-lo en la dosi efectiva més baixa.

2) Cotractament amb protectors de la mucosa (misoprostol): El misoprostol disminueix la incidència d'úlceres gàstrica, duodenal i les complicacions relacionades amb el tractament amb AINE si es compara amb el placebo. El misoprostol és significativament més efectiu que els anti-H2 i almenys tan eficaç com els IBP amb una dosi estàndard. Totes les dosis de misoprostol disminueixen significativament el risc d'úlceres. La limitació per al seu ús és l'alta freqüència dels efectes secundaris mal tolerats (generalment diarrea, nàusees i dolor abdominal). Una dosi de 400 mcg/dia té un efecte protector menor encara que també significatiu en la disminució del risc d'úlceres però amb menys efectes secundaris. No obstant això, no tenen en l'actualitat un paper clínic rellevant.

El recobriment entèric dels AINE o el cotractament amb sucralfat no han demostrat cap eficàcia en la prevenció de la malaltia ulcerosa per AINE.

3) Substitució de l'AINE no selectiu per un COXIB

Diversos assajos clínics i metanàlisis han demostrat que els COXIB estan menys associats amb complicacions pèptiques que els AINE no selectius i amb un risc de complicacions similar al de l'associació d'un AINE + IBP. Però, a més, actualment hem de tenir en compte els efectes GI baixos dels AINE. S'ha demostrat que els COXIB redueixen significativament el risc d'esdeveniments adversos GI severos quan es comparen amb un AINE no selectiu més un IBP en pacients amb un alt risc de complicacions GI relacionades amb AINE i en usuaris a llarg termini.

No obstant això, els beneficis dels inhibidors selectius de COX-2 es redueixen –de fet, pràcticament desapareixen– amb la coadministració de dosis baixes d'aspirina. En aquests casos seria necessari, a més, associar un IBP per a prevenir les lesions GI altes.

L'associació d'AINE i anticoagulants augmenta el risc d'hemorràgia, però sembla que el risc és menor amb el COXIB que amb els AINE no selectius.

3.2. Prevençió del risc cardiovascular

La presència del risc CV modifica bàsicament la selecció de l'AINE.

Així, abans de decidir prescriure un AINE hem de valorar:

- que la seva administració sigui estrictament necessària,

- donar la menor dosi eficaç i durant el menor temps possible, i finalment
- avaluar el risc CV i el risc GI per a escollir l'AINE amb el millor perfil de seguretat i adequat a cada pacient.

Depenent del resultat d'aquesta avaluació, el pacient es classificarà en un grup de risc (taula 5).

El tractament del grup **amb un risc GI alt i un risc CV alt** amb indicació d'AAS és el més controvertit. L'ús d'AINens s'ha d'evitar i l'ús combinat de celecoxib amb dosis baixes (200 mg diaris) i un IBP sembla ser l'opció menys perjudicial. Per a pacients amb un **risc GI baix i un risc CV baix**, es pot usar qualsevol AINens. En pacients amb un **risc GI baix i un risc CV alt**, el tractament d'elecció és el naproxèn més un IBP perquè el naproxèn és l'AINE amb menor risc CV. En aquests pacients, la dosi baixa de celecoxib també està indicada a causa del seu baix risc CV. Finalment, en pacients amb **baix risc CV i alt risc GI**, l'opció més adequada és el celecoxib més un IBP.

Taula 5. Recomanacions per a l'ús d'AINE i gastroprotecció en funció del risc CV i GI

	Risc alt GI	Risc intermedi GI	Risc baix GI
Risc alt CV	Dosis baixes celecoxib* + IBP o Naproxèn + IBP	Naproxèn + IBP o dosis baixes celecoxib + IBP	Naproxèn o dosis baixes celecoxib
	AAS: dosis baixes celecoxib + IBP	AAS: dosis baixes celecoxib + IBP	
Risc baix CV	celecoxib + IBP	AINE + IBP	AINE

(*) 100 mg cada 12 hores

Abreviatures

AAS Àcid acetilsalicílic

AINE Antiinflamatoris no esteroïdals

AINEns Antiinflamatoris no esteroïdals no selectius

Anti-H2 Antagonista dels receptors d'histamina

COIX Ciclooxygenasa

COXIB Inhibidors selectius de COX-2

CV Cardiovascular

GI Gastrointestinal

HDA Hemorràgia digestiva alta

Hp *Helicobacter pylori*

IBP Inhibidor de la bomba de protons

ISRS inhibidors selectius de la recaptació de serotonina

Bibliografia

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), 107-27.

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), 1633-41.

McGettigan, P., i 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.