

PROTOCOLO PARA LA PREVENCIÓN DE GASTROPATÍA POR AINE

**Comisión de Uso Racional del Medicamento
Sector Zaragoza III y Sector Calatayud**

Autores: Asensio L⁽¹⁾, Aza M⁽²⁾, Carcas C⁽²⁾, Casañal G⁽³⁾, Codes J⁽⁴⁾, Flordelis F⁽⁵⁾, Goldaracena M⁽⁶⁾, Gonzalez A⁽⁷⁾, Lalana P⁽⁸⁾, Lallana MJ⁽²⁾, Mozota J⁽⁹⁾, Navarro J⁽¹⁰⁾, Pina B⁽¹¹⁾, Sagredo A⁽¹²⁾, Torrente JI⁽¹³⁾, Lanas A⁽¹⁴⁾.

¹Médico, EAP Delicias Sur, ²Farmacéutica, Dirección AP Zaragoza III, ³Médico, EAP Morata, ⁴Médico, EAP Calatayud Norte ⁵Médico, Dirección AP Zaragoza III, ⁶Farmacéutica, Inspección Farmacéutica ⁷Médico, EAP Sadaba, ⁸Pediatra, EAP Borja, ⁹Médico, Servicio de Urgencias HCU, ¹⁰Médico, EAP Illueca ¹¹Farmacéutica, Dirección AP Calatayud, ¹²Farmacéutica, Servicio de Farmacia HCU, ¹³Médico, EAP Delicias Norte ¹⁴Médico, Servicio de Gastroenterología HCU.

Tipo de protocolo: Recomendaciones para la prevención de la gastropatía por AINE

Fecha de elaboración: Octubre de 2008

Fecha de la próxima revisión: Octubre de 2010

INDICE

- 1. Justificación**
- 2. Objetivos**
- 3. Factores de riesgo**
- 4. Gastrolesividad de AINE**
- 5. Toxicidad cardiovascular de AINE**
- 6. Estrategias de prevención de la gastrotoxicidad por AINE**
 - 6.1 Medidas Generales**
 - 6.2 Fármacos gastroprotectores**
 - 6.3 Situaciones especiales**
 - 6.4 Gastroprotección inadecuada.**
 - 6.5 Algoritmo. Prevención de la gastropatía por AINE**
- 7. Bibliografía**

1. JUSTIFICACIÓN

Los AINE son fármacos con actividad analgésica y antiinflamatoria que deben su efecto farmacológico a la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX). Esta tiene dos isoenzimas COX-1 y COX-2 que son inhibidas globalmente por los AINE no selectivos o tradicionales, mientras que los inhibidores selectivos de la COX-2 (coxib) tienen poco o ningún efecto sobre la COX-1 (1).

Los AINE se sitúan entre los grupos terapéuticos de mayor consumo. Su utilización se ha incrementado sustancialmente en el ámbito extrahospitalario en España en los últimos 15 años pasando de 26,30 Dosis por 1000 habitantes día (DHD) en 1992 a 45,81 en 2006 (2). En Aragón, se ha pasado de 53 DHD en 2.003 a 66 DHD en 2007. En torno al 20% de los adultos toman AINE de forma habitual (3).

Hasta un 50-60% de los pacientes tratados con AINE pueden desarrollar algún tipo de efecto secundario gastrointestinal. Los síntomas como dispepsia, náuseas, y dolor abdominal aparecen frecuentemente con el uso de los AINE y pueden reducir la efectividad de estos agentes a través de la interrupción temprana del fármaco y la falta de cumplimiento. Sin embargo, estos síntomas tienen escasa relación con la aparición de complicaciones de las úlceras inducidas por AINE como el sangrado (4). De hecho, el 50-60% de los pacientes que desarrollan una úlcera o una complicación grave no presentan ningún síntoma previo.

La incidencia de hospitalizaciones debidas a eventos gastrointestinales graves es de 121,9/100.000 personas/año en nuestro país. Aproximadamente un 5% de estos pacientes fallecerán por esta causa, lo que en España se traduce en 15,3 casos por cada 100.000 pacientes que utilizan AINE durante al menos un mes (3).

Actualmente los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son los fármacos de elección en la prevención de la gastropatía por AINE, y su consumo está experimentando un crecimiento progresivo. En Aragón, la prescripción a través de receta médica a pacientes ambulatorios, ha pasado de 51 DHD en 2003 a 92 DHD en 2007. Sin embargo, dicha prescripción no esta exenta de riesgos y no siempre es adecuada. En un estudio realizado en nuestro medio (5), en un 27,8 % de las altas hospitalarias en las que se había prescrito un IBP, no existía una indicación establecida. Por otro lado, en estudios donde se revisaron pacientes que precisaban gastroprotección, se observó que ésta no siempre se realizaba cuando estaba indicada (6).

2. OBJETIVOS

Disminuir la aparición de complicaciones gastrointestinales graves por el empleo de AINE.

Utilizar fármacos gastroprotectores junto con AINE en los casos en los que realmente están indicados.

3. FACTORES DE RIESGO

El desarrollo de complicaciones gastrointestinales asociadas al tratamiento con los AINE varía en función de la presencia de diversos factores de riesgo.

Diversas publicaciones establecen qué pacientes presentan alto riesgo para desarrollar complicaciones gastrointestinales cuando necesitan la prescripción de un AINE(4, 7, 8, 9):

1. Antecedentes de úlcera y hemorragia digestiva
2. Edad mayor de 60 años
3. Terapia concomitante con aspirina, incluso a dosis baja, o con otros antiagregantes (clopidogrel, ticlopidina, triflusal)
4. Tratamiento asociado con anticoagulantes
5. Tratamiento asociado con corticoides
6. Necesidad de tratamiento con AINE a altas dosis.
7. Enfermedad grave concomitante. Situaciones que por su importancia clínica, en el caso de que apareciese una hemorragia digestiva alta, podría empeorar sustancialmente la clínica del paciente.

Los antecedentes de úlcera, hemorragia digestiva o perforación, constituyen el factor absoluto más significativo a la hora de predecir la aparición de futuros efectos adversos gastrointestinales asociados al tratamiento con AINE (3, 9, 10).

4. GASTROLESIVIDAD DE AINE

Dosis y duración del tratamiento

Todos los AINE se asocian con toxicidad gastrointestinal que puede ser grave e incluso mortal. En varios estudios se ha observado que este riesgo es dosis dependiente, también depende de las características farmacocinéticas del fármaco, presentando mayor toxicidad aquellos con una mayor vida media. La toxicidad se mantiene a lo largo de todo el tratamiento (7,11).

Tipo de AINE utilizado

Los datos sobre riesgo gastrointestinal de los diferentes AINE provienen de estudios epidemiológicos (7, 11- 13). Entre los AINE tradicionales menos gastrolesivos se encontrarían ibuprofeno (dosis hasta 1.200 mg/día), diclofenaco y aceclofenaco. Naproxeno e indometacina se asociarían a un riesgo intermedio. Ketoprofeno, piroxicam y ketorolaco han demostrado poseer mayor riesgo gastrointestinal que otros AINE (1,7,12).

Aunque los coxib se presentan con un perfil de toxicidad gastrointestinal inferior a los AINE tradicionales, son fármacos que no están exentos de este problema (11,14).

En una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane (14) se concluye que, comparados con los AINE tradicionales, los coxib producen menos úlceras gastroduodenales endoscópicas y menor incidencia de complicaciones clínicamente importantes (perforación, obstrucción y sangrado) lo que supone una reducción del riesgo del 61% (RR 0,39 IC 0,31-0,50).

De los dos coxibs disponibles en nuestro país (celecoxib y etoricoxib), celecoxib es el que dispone de más información (1, 15). En un reciente informe (15) en el que se realiza una revisión sistemática para conocer la efectividad de los diferentes coxibs en el tratamiento de la artrosis y la artritis reumatoide, se encuentra una eficacia similar a los AINE tradicionales, pero una mejor tolerabilidad gastrointestinal. Se observa una gran variabilidad dependiendo del fármaco elegido, su dosis y cuando se comparan con un AINE, si este se asocia o no a un inhibidor de la bomba de protones.

5. TOXICIDAD CARDIOVASCULAR DE AINE

La Agencia europea del medicamento (EMA) hizo público un informe sobre los riesgos cardiovasculares de AINE tradicionales y de coxibs (1).

Los datos indican que los coxibs presentan un mayor riesgo aterotrombótico, principalmente de infarto de miocardio, así como de ictus y problemas vasculares arteriales periféricos, en comparación con pacientes no tratados (16). Este riesgo puede suponer unos 3 casos extra de episodios aterotrombóticos por cada 1000 pacientes-año en tratamiento. El riesgo se relaciona con la dosis así como con el riesgo cardiovascular basal de los pacientes (1).

En el informe se recogen los datos de un meta-análisis (20) que encontró un aumento del riesgo relativo de eventos vasculares graves del 42% (RR 1,42 IC 1,13-1,78) para los coxibs comparados con placebo. También se observó un aumento en la incidencia de eventos vasculares graves cuando se compararon con naproxeno (RR 1,57 IC 1,21 - 2,03) pero no al compararlos con otros AINE tradicionales (RR 0,88 IC 0,69 - 1,12).

La EMA advierte (1) basándose en ensayos clínicos y epidemiológicos que los AINE tradicionales también podrían asociarse a un incremento moderado del riesgo de problemas aterotrombóticos (principalmente infarto de miocardio), en especial cuando se utilizan a dosis altas y de forma continuada (1, 16).

Los estudios epidemiológicos señalan que no todos los AINE parecen presentar el mismo riesgo cardiovascular. En un ensayo clínico, diclofenaco, a

dosis de 150 mg/día se asocia a un riesgo de episodios aterotrombóticos comparable a etoricoxib 60/90 mg según los resultados del estudio MEDAL. Ibuprofeno, a dosis de 2.400 mg/día puede asociarse con un aumento del riesgo de episodios aterotrombóticos y para dosis de 1.200 mg, los estudios epidemiológicos no han demostrado un incremento del riesgo. Para celecoxib se encontró una tendencia a una mayor incidencia de eventos cardiovasculares con dosis altas (20), mientras que dos metaanálisis no encontraron un incremento de riesgo con celecoxib que podría explicarse por el uso predominante de una dosis de 200 mg/día (1). En el caso de naproxeno, 1.000mg/día presenta menor riesgo de episodios aterotrombóticos en comparación con los coxibs. De otros AINE, no hay suficiente información, pero no puede excluirse un incremento del riesgo aterotrombótico. (1, 15)

6. ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN DE LA GASTROTOXICIDAD POR AINE.

6.1. Medidas Generales (1, 15-18)

- Si se precisa un tratamiento analgésico, antes de pensar en un AINE debemos considerar la utilización de otros analgésicos como paracetamol u opioides. El uso de opioides se asocia con frecuencia a estreñimiento, sobre todo en ancianos.
- En aquellas situaciones donde es necesario la utilización de un AINE, se debe utilizar a las dosis eficaces más bajas y durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.
- La toxicidad gastrointestinal, cardíaca y renal varía entre los diferentes AINE. Los factores de riesgo gastrointestinal, cardiovascular y renal de cada paciente deben ser valorados previamente a la elección del AINE.

6.2. Fármacos gastroprotectores

Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Son fármacos que han demostrado ser eficaces en la prevención de la hemorragia por AINE en pacientes de alto riesgo.

A dosis habituales disminuyen el riesgo de úlcera gástrica y duodenal en pacientes en tratamiento con AINE (4, 19).

Actualmente la gastroprotección con IBP es de elección no sólo por su eficacia sino por su mejor tolerancia comparada con misoprostol.

Desde el punto de vista de la eficiencia, que relaciona la eficacia con el coste, y experiencia clínica el omeprazol (20 mg/día), es el fármaco de elección en la mayoría de los pacientes (8).

Misoprostol

Es un fármaco que ha demostrado disminuir la incidencia de úlcera gástrica y duodenal (4) y reducción de la frecuencia de complicaciones altas del tracto gastrointestinal, en pacientes con patología reumática. La dosis efectiva es 200 mcg tres a cuatro veces al día (600-800 mcg al día) dosis a la que aparecen con frecuencia (20%) efectos secundarios (sobre todo diarrea) que obligan a suspender el tratamiento en muchos casos.

6.3. Situaciones especiales

Pacientes con alto riesgo de toxicidad cardiovascular

En pacientes con un alto riesgo cardiovascular, la primera recomendación sería no utilizar un AINE si es posible (18).

Además, estos pacientes suelen estar tratados con AAS o con otros antiagregantes y la adición de un AINE tradicional o un coxib aumenta el riesgo gastrointestinal, lo que hace necesario que siempre se asocie un gastroprotector (7, 14).

Pacientes con riesgo muy elevado de toxicidad gastrointestinal

En un ensayo clínico (21) en pacientes con hemorragia gastrointestinal previa debido a AINE, celecoxib 200 mg/12 horas asociado a esomeprazol 20 mg/12 horas redujo el riesgo de sangrado frente a celecoxib solo. Se trata de un único estudio, por lo que la evidencia se considera insuficiente para recomendar esta combinación de rutina, si bien, puede ser una opción en pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal(22).

No hay estudios adecuados que determinen si la combinación coxib+IBP disminuye más el riesgo gastrointestinal que un AINE+IBP (15, 18, 22, 23). Aunque sí se ha demostrado que los coxib tienen similares complicaciones gastrointestinales que la asociación AINE+IBP (24, 25). De ello se infiere, y así lo recomendamos, que en los pacientes con elevado riesgo de complicaciones gastrointestinales la opción más adecuada es coxib+IBP.

6.4. Gastroprotección inadecuada

Prevención innecesaria

Se acepta de manera generalizada que únicamente debería ofrecerse prevención a los pacientes con factores de riesgo (ya descritos anteriormente) de acontecimientos digestivos que reciben tratamiento con AINE.

No deberían recibir tratamiento gastroprotector los pacientes que:

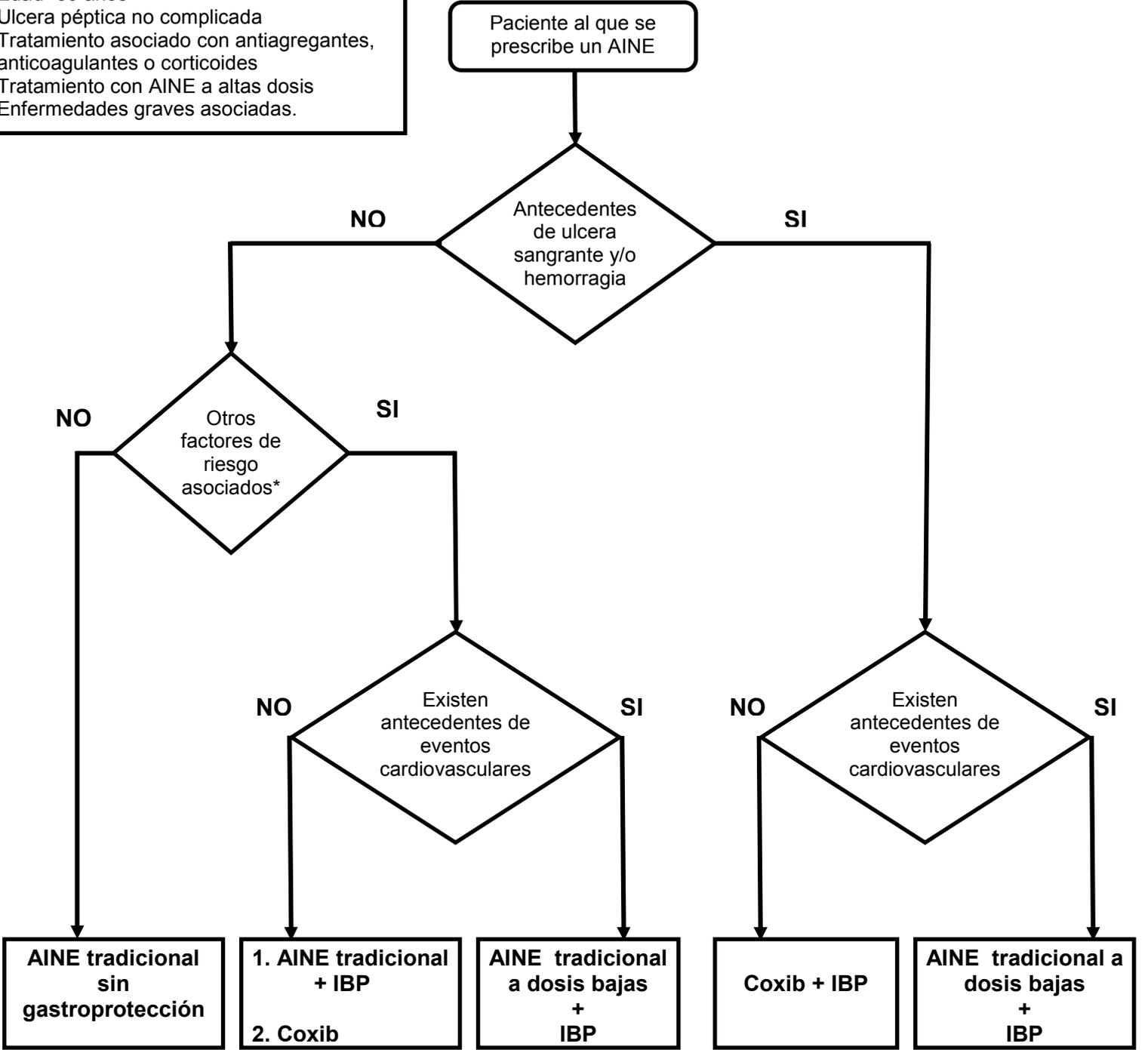
- a) Toman AINE pero no tienen ningún factor de riesgo.
- b) Toman esteroides sin consumir AINE.
- c) Toman analgésicos no incluidos como AINE : paracetamol, tramadol u opiodes.
- d) Toman múltiples fármacos (pacientes polimedicados), pero sin consumir AINE.

Prevención ineficaz

En apartados previos se ha expuesto qué fármacos son los que han demostrado ser útiles en la prevención de la gastropatía por AINE, cualquier otro fármaco que no ha demostrado su eficacia en esta indicación no debería emplearse.

Prevención de la gastropatía por AINE

*Factores Riesgo
Edad > 60 años
Úlcera péptica no complicada
Tratamiento asociado con antiagregantes, anticoagulantes o corticoides
Tratamiento con AINE a altas dosis
Enfermedades graves asociadas.



7. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ European Medicines Agency. Public CHMP assessment report for medicinal products containing non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). EMEA/CHMP/ 442130/2006. November 2006. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opiniongen/44213006en.pdf> [Accedido el 4/9/2008].
- ² Utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en España. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS).[Accedido el 1/6/2008].
- ³ Lanas A, Pérez-Aisa MA, Feu F, Ponce J, Saperas E, Santolaria S et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admisión due to severe gastrointestinal events and tose associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(8):1685-93.
- ⁴ Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, Mc Gowan J. Prevención de las úlceras gastroduodenales inducidas por AINE (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Numero 1. Oxford: Uptdate Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
- ⁵ Bielsa AM, Arenere M, Abad MR, Figueras MP, Huarte R, Gómez JL. Adecuación de la prescripción de los inhibidores de la bomba de protones al alta en pacientes hospitalizados en medicina interna. Poster presentado en el Congreso de la Sociedad Española de Calidad. Toledo 2006.
- ⁶ Gastroprotection with NSAID: do we follow guidelines? Bandolier. December 2006. Disponible en <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier>. [Accedido el 1/6/2008].
- ⁷ Lanas A, García Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez E et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut.* 2006;55:1731-8.
- ⁸ Canadian Agency for Drugs and Technology in Health. COMPUS: Economic models and conclusions for the treatment of Dyspepsia, Gastroesophageal reflux disease related heartburn and the Prevention of non steroidal anti-inflammatory drugs induce gastrointestinal complications: Scientific Report. Volume I, issue 3. April 2007. Disponible en <http://www.cadth.ca/>. [Accedido el 8/9/2008].
- ⁹ LAINE L, Bombardier C, Hawkey CJ, Davis B, Shapiro D, Brett C, Reicin A. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology.* 2002;123(4):1006-12.
- ¹⁰ Prevención de la gastropatía por AINE. *INFAC.* 2003; 11 (7):1-6.
- ¹¹ García-Rodríguez LA, Barreales L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and coxibs in the general population. *Gastroenterology.* 2007;132:498-506.
- ¹² Laporte JR, Ibáñez L, Vidal S, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. Newer versus older agents. *Drug Saf.* 2004; 27(6):411-20.
- ¹³ Hippisley-Cox, Coupland C, Logan R. Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population nested case-control analysis. *BMJ.* 2005;331:1310-7.
- ¹⁴ Rostom A, Muir K, Dubé C, et al. Gastrointestinal Safety of Cyclooxygenase-2-Inhibitors : A Cochrane Collaboration Systematic Review 2007; (5):818-28. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:818-28.

¹⁵Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G et al. Cyclooxygenase-2 selective non steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2008;12(11).

¹⁶ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios: Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los coxibS y AINE tradicionales. 26 octubre 2006. Disponible: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/coxibs-oct06.htm>

¹⁷ The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults. NICE full clinical guideline 59. www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=39720 [Accedido el 1/6/2008].

¹⁸ Cardiovascular and gastrointestinal safety of NSAIDs. *MeReC Extra Issue nº 30.* November 2007. Disponible en <http://cks.library.nhs.uk/> [Accedido el 1/6/2008].

¹⁹ Hooper L, Brown TJ, Elliott RA, Payne K, Roberts C, Symmons D. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38232.680567.EB (published 8 october 2004).

²⁰ Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trial. *BMJ.* 2006; 332: 1302-05.

²¹ Chan FK, Wong VW, Suen BY, et al. Combination of a ciclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double blind, randomised trial. *Lancet.* 2007; 369:1621-6.

²² Selección de AINE: entre el riesgo cardiovascular y el gastrointestinal. *INFAC.*2008; 16 (4):1-6.

²³ Abraham NS, Hartman C, Castillo D et al. Effectiveness of nacional provider prescription of PPI gastroprotection among elderly NSAID users. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 323-32.

²⁴ Chan FKL, Hung LCT, Suen BY, Wu JCY, Lee KC, Leung VKS et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazol in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med.* 2002; 347: 2104-10.

²⁵ Lai K, Chu K, Hui W, Wong B, Hu W, Wong W et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med.* 2005; 118(11):1271-8.

Fecha de revisión bibliográfica: septiembre 2008.