



## EDITORIAL

### AINE y riesgo digestivo

### NSAID and gastrointestinal risk

Beatriz Marcén<sup>a</sup>, Carlos Sostres<sup>a,b</sup> y Angel Lanas<sup>a,b,c,d,\*</sup>



<sup>a</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

<sup>b</sup> Sustituir por Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) de Aragón, Zaragoza, España

<sup>c</sup> CIBERehd, Zaragoza, España

<sup>d</sup> Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

Recibido el 16 de abril de 2015; aceptado el 20 de abril de 2015

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen uno de los grupos de fármacos más consumidos en el mundo y su prescripción está aumentando con el paso de los años<sup>1</sup> debido al aumento en la esperanza de vida y en la prevalencia de enfermedades reumáticas.

Hoy en día, sus propiedades antiinflamatorias, antiapiréticas y analgésicas están ampliamente aceptadas. Sin embargo, su uso no es inocuo y está asociado a un amplio espectro de efectos adversos, siendo las complicaciones gastrointestinales (GI) y cardiovasculares (CV) las más importantes.

A pesar de tener una eficacia similar para controlar el dolor, individualmente los AINE son variables en su perfil de seguridad. Los AINE clásicos conllevan un aumento significativo del riesgo GI y CV. Dentro de los AINE clásicos el riesgo de complicaciones GI varía de manera individual según el fármaco que utilizamos<sup>2</sup>, la dosis administrada y la presencia de otra serie de factores de riesgo no relacionados con el fármaco. La aparición en el mercado de AINE inhibidores selectivos de la COX-2 (coxibs) introdujo altas expectativas al presentar una eficacia similar a la de los AINE clásicos pero con un perfil de toxicidad GI más seguro<sup>3</sup>. Con posterioridad, la observación de un aumento en la frecuencia de eventos CV<sup>4</sup> enfrió estas expectativas. Por último, la demos-

tración de la capacidad de los AINE para producir lesiones significativas en el tracto digestivo inferior, acompañado de la ausencia de una terapéutica efectiva para su prevención, complica aún más el proceso de toma de decisiones. Por todo lo anteriormente descrito, el correcto manejo del paciente que requiere la toma de AINE se ha convertido en un reto para la práctica clínica habitual, ya que deben tenerse en cuenta muchos factores para una correcta prescripción, y el médico ha de enfrentarse a este escenario clínico cada vez con más frecuencia. Por lo tanto, las sociedades científicas deben dotar a los médicos de herramientas en forma de guías de práctica clínica y algoritmos de actuación claros y basados en la evidencia actual para facilitar así el adecuado manejo de estos pacientes<sup>5</sup>.

Hoy en día está demostrado que los AINE (tradicionales y coxibs) pueden lesionar todo el tracto GI, si bien hay diferencias claras entre AINE tradicionales y coxibs en este aspecto. El espectro de la gastroenteropatía inducida por AINE es amplio<sup>1,6</sup>, tanto en el tipo de lesiones como en su distribución dentro de tracto GI, pudiendo variar desde petequias, pasando por úlceras, hasta complicaciones graves como la hemorragia, la perforación e incluso la muerte.

Más del 40% de los consumidores de AINE presentarán *síntomas referidos al tracto GI alto* durante el tratamiento, siendo los más frecuentes<sup>7</sup>. Un metaanálisis de la Cochrane concluyó que el celecoxib producía menos úlceras y menos abandono del tratamiento por efectos secundarios GI que los AINE

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [alanas@unizar.es](mailto:alanas@unizar.es) (A. Lanas).

tradicionales<sup>8</sup>. Desgraciadamente, la aparición de síntomas no es predictiva de existencia de lesión mucosa, ya que se ha demostrado que en un 50% de los casos los pacientes con síntomas no tienen lesiones endoscópicas y que el 50% de los pacientes con una complicación de úlcera péptica no habían tenido síntomas previos<sup>7,9</sup>. Aproximadamente del 1 al 4% de los pacientes sufrirán *úlceras sintomáticas o complicaciones GI* derivadas de la toma de AINE durante los primeros 6-12 meses de tratamiento<sup>10</sup>.

El manejo de los pacientes que van a recibir tratamiento con AINE debe ir precedido siempre y de manera obligatoria de una correcta *valoración del riesgo GI individual*. Los factores que aumentan el riesgo de padecer una complicación GI han sido identificados y establecidos e incluyen, por orden de importancia<sup>11,12</sup>:

1. Historia previa de úlcera péptica (complicada o no).
2. Edad  $\geq 65$  años, siendo especialmente relevante con edad  $> 70$  años.
3. Uso de 2 o más AINE simultáneamente.
4. Uso concomitante de antiagregantes, anticoagulantes, corticoides o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.
5. Infección por *Helicobacter pylori*.
6. Comorbilidad grave.

En función de la presencia o ausencia de estos factores se establecen 3 grupos de riesgo distintos, y de la inclusión de cada paciente en uno de ellos dependerá la estrategia de prevención GI que debemos adoptar:

- **Bajo riesgo:** sin factores de riesgo y que no toma aspirina (ácido acetilsalicílico [AAS]) a dosis bajas, con una tasa de  $< 1,5$  eventos por cada 100 pacientes-año.
- **Riesgo moderado:** pacientes sin historia ulcerosa y no anticoagulados que presentan 1-2 factores de riesgo y una tasa de 1,5-10 eventos por cada 100 pacientes-año.
- **Riesgo alto:** historia de úlcera complicada, anticoagulados o  $> 2$  factores de riesgo y una tasa de  $> 10$  eventos por cada 100 pacientes-año.

Por lo tanto, no todos los pacientes que toman AINE (de manera crónica y/o aguda) tienen indicación de tomar gastroprotección. Es necesaria una evaluación individualizada de cada caso antes de sentar dicha indicación. Las claves para determinar el perfil de riesgo de cada paciente se establecerán según la estratificación propuesta en el párrafo anterior, y este perfil será el que guíe la estrategia de prevención. Los pacientes con un riesgo GI medio o alto previo a la toma de AINE serán subsidiarios de estrategias de prevención.

La evidencia disponible para el daño en el *tracto GI bajo* secundaria a la toma de AINE es menor que la anteriormente descrita para el tracto GI alto, pero en los últimos años el interés por esta patología está creciendo de forma paralela al número de publicaciones al respecto. Recientemente se ha demostrado que el ingreso hospitalario por complicaciones GI bajas están aumentando, mientras que las complicaciones del tracto GI alto se están reduciendo. La razón de complicaciones altas/bajas era de 4,1 en 1996, descendiendo a 1,4 en el 2005<sup>13,14</sup>. Actualmente se cree

que el riesgo de hemorragia y perforación GI bajas secundarias a la toma de AINE es similar al observado para el tracto GI alto<sup>15-17</sup>. En cualquier caso, en términos absolutos, en un reciente estudio de campo en práctica clínica de pacientes que toman AINE de manera crónica por sufrir diferentes patologías reumáticas, fundamentalmente artrosis, se señala que los efectos secundarios del tracto GI son todavía mucho más frecuentes en el tracto GI alto que en el bajo<sup>18</sup>.

Hoy en día el correcto manejo del paciente que toma AINE no se concibe sin una valoración global de los riesgos, especialmente GI y CV, antes de prescribir una pauta terapéutica. Las claves para determinar el perfil de riesgo de cada paciente se establecerán para el caso del riesgo GI según la estratificación anteriormente propuesta, y para el riesgo CV siguiendo el modelo SCORE, que es el más apropiado para nuestro país. Este perfil completo será el que guíe el tipo, la dosis y la pauta del AINE a administrar en cada caso. Por lo tanto, se etiquetará a los pacientes con riesgo alto, medio o bajo, GI y CV, y según las características conjuntas del paciente se tomará una decisión terapéutica.

Si nos centramos en el riesgo GI, conocemos que el perfil de seguridad GI de los coxibs es superior al de los AINE clásicos. El ensayo CONDOR demostró que celecoxib presentaba una mayor seguridad en todo el tracto GI en comparación con diclofenaco más omeprazol<sup>19</sup>, un hallazgo confirmado recientemente por el estudio GI-REASONS<sup>20</sup>. Un reciente metaanálisis que incluía 52 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) demostró que, en comparación con los AINE clásicos, celecoxib se asocia a un riesgo significativamente más bajo de todos los eventos GI clínicamente significativos a lo largo de todo el tracto GI<sup>21</sup>.

Las recomendaciones actuales se recogen en el documento de elaboración por 3 sociedades AINE es aceptable en nuestro país<sup>5</sup>. En base a ellas, cualquier AINE es aceptable en pacientes con riesgo CV y GI bajos. En los pacientes con alto riesgo GI (antecedentes de úlcera péptica complicada o anticoagulados) se debe evitar el tratamiento con AINE; en caso de ser necesario, hay que erradicar *H. pylori* en pacientes con historia ulcerosa e infectados y prescribir celecoxib + inhibidor de la bomba de protones (IBP). El mejor perfil de seguridad GI tanto alto como bajo del celecoxib unido a la disminución de riesgo que aporta el IBP hacen de esta combinación la mejor opción hasta contar con otras estrategias de prevención para disminuir el riesgo GI. En los pacientes con riesgo CV alto, naproxeno es el AINE ideal, más IBP si existe riesgo GI asociado. Estas recomendaciones se resumen en la [tabla 1](#).

Un caso particular es el de los pacientes que toman AAS, pues hay que tener en cuenta que los AINE como el naproxeno y sobre todo el ibuprofeno interfieren con la actividad antiagregante del AAS<sup>22</sup>. Dado el buen perfil de seguridad CV que presenta el naproxeno, su administración 2 h tras la ingesta del AAS debería minimizar este riesgo y lo coloca como una buena opción en este tipo de pacientes<sup>5</sup>. No está claro que la toma previa de AAS al ibuprofeno prevenga esta interacción en tratamientos prolongados.

Otro aspecto importante que merece recalcar es si se realiza una correcta prescripción de los AINE, del tratamiento gastroprotector, y si la adherencia del paciente al tratamiento es la adecuada, factores de los cuales se derivan

**Tabla 1** Resumen de las recomendaciones para la prevención de la gastroenteropatía inducida por AINE

		Riesgo gastrointestinal		
		Bajo	Moderado	Alto
Riesgo cardiovascular	Bajo	AINE-ns	AINE-ns + IBP Inh-COX2	Inh-COX2 + IBP Terapia alternativa si es posible Erradicar <i>H. pylori</i>
	Alto	Naproxeno + IBP	Naproxeno + IBP <sup>a</sup>	Evitar AINE/Inh-COX2 Utilizar terapia alternativa Erradicar <i>H. pylori</i>

AINE-ns: antiinflamatorio no selectivo; IBP: inhibidor de la bomba de protones; Inh-COX2: inhibidor de la ciclooxigenasa 2.

<sup>a</sup> Celecoxib + IBP si el paciente toma ácido acetilsalicílico y no ha tenido evento cardiovascular previo es otra alternativa reconocida.

complicaciones importantes para el paciente. A pesar de que hemos mejorado mucho en todos estos aspectos en las últimas décadas, los datos de que disponemos evidencian que hay que trabajar mucho en esta línea para alcanzar cifras de correcta indicación y adherencia adecuada al tratamiento en los pacientes consumidores de AINE.

En resumen, la valoración individualizada del perfil de riesgo GI y CV de cada paciente subsidiario de tratamiento con AINE es obligada para cualquier médico prescriptor y debe ser reevaluada anualmente. Una vez determinado el perfil de riesgo hay que buscar la opción terapéutica más indicada para cada caso. Se precisan a su vez estrategias para mejorar los niveles de educación y formación de los médicos, así como aportar herramientas que faciliten la toma de decisiones en la práctica (algoritmos simplificados, calculadoras de riesgo, guías de práctica clínica, etc.). Al mismo tiempo se debe aumentar la adherencia de los pacientes al tratamiento adecuado. La aparición en el mercado de píldoras que combinan fármacos es un paso en la dirección adecuada. En definitiva, la innovación terapéutica en sus múltiples facetas y la innovación en disponer de herramientas apropiadas que faciliten la toma de decisiones clínicas son elementos indispensables sobre los que construir un futuro más seguro en el tratamiento del dolor.

## Bibliografía

- Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Practice parameters. Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:728–38.
- Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, et al. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project: Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: A systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012;35:1127–46.
- Rostom A, Muir K, Dubé C, Jolicoeur E, Boucher M, Joyce J, et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: A Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:818–28.
- Trelle S, Vailtiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Network meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:c7086.
- Lanas A, Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón-Esquivias G, Perez-Aisa A, et al. Safe prescription recommendations for non steroidal anti-inflammatory drugs: Consensus document elaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG). *Gastroenterol Hepatol.* 2014;37:107–27.
- Sostres C, Gargallo C, Lanás A. Drug-related damage of the ageing gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009;23:849–60.
- Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD, Graham DY. Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic steroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol.* 1987;82:1153–8.
- Moore RA, Derry S, Makinson GT, McQuay HJ. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R644–65.
- Armstrong CP, Blower AL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut.* 1987;28:527–32.
- Tannenbaum H, Bombardier C, Davis P, Russell AS, Third Canadian Consensus Conference. An evidence based approach to prescribing nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Third Canadian Consensus Conference. *J Rheumatol.* 2006;33:140–57. *Erratum en: J Rheumatol.* 2006;33:829 y *J Rheumatol.* 2006;33:440.
- Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanás A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24:121–32.
- Laine L. GI risk and risk factors of NSAIDs. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006;47 Suppl 1:S60–6.
- Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, Ponce M, Alonso-Abreu I, Perez-Aisa MA, et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1633–41.
- Lanas A, Sopeña F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol Clin North Am.* 2009;38:333–52.
- Lanas A, Perez-Aisa MA, Feu F, Ponce J, Saperas E, Santolaria S, et al., Investigators of the Asociación Española de Gastroenterología (AEG). A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1685–93.
- Lanas A, Serrano P, Bajador E, Esteva F, Benito R, Sáinz R. Evidence of aspirin use in both upper and lower gastrointestinal perforation. *Gastroenterology.* 1997;112:683–9.

17. Laine L, Connors LG, Reicin A, Hawkey CJ, Burgos-Vargas R, Schnitzer TJ, et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology*. 2003;124:288–92.
18. Lanas A, Boers M, Nuevo J. Gastrointestinal events in at-risk patients starting non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for rheumatic diseases: The EVIDENCE study of European routine practice. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:675–81.
19. Chan FK, Lanas A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): A randomised trial. *Lancet*. 2010;376:173–9. Erratum en: *Lancet*. 2011;378:228.
20. Cryer B, Li C, Simon LS, Singh G, Stillman MJ, Berger MF. GI-REASONS: A novel 6-month, prospective, randomized, open-label, blinded endpoint (PROBE) trial. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:392–400.
21. Moore A, Makinson G, Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: Meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R6.
22. Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, Grana M, Ricciotti E, Renda G, et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1295–301.