

Antiinflamatorios no esteroideos y efectos adversos gastrointestinales. Un problema sin resolver

Non-steroid anti-inflammatory drugs and adverse gastrointestinal effects. An unresolved problem

A. López

RESUMEN

Los antiinflamatorios no esteroideos son una clase de fármacos ampliamente utilizados en todo el mundo. Son un grupo farmacológico en continuo crecimiento al cual se han incorporado en los últimos años algunas moléculas nuevas. El gran inconveniente de los AINE son los efectos adversos, de los que destacan por su frecuencia e importancia los que se producen en el tracto gastrointestinal. Mediante una búsqueda en Medline y otras bases de datos, se revisan en este trabajo los últimos datos publicados acerca de la incidencia de dispepsia, lesiones gastroduodenales, complicaciones gastrointestinales y mortalidad asociadas al consumo de AINE. Asimismo se hace una breve descripción del mecanismo de gastrolesividad de los AINE y de los diferentes factores de riesgo que condicionan la aparición de los efectos adversos a nivel gastrointestinal.

Por último se analiza la estrategia preventiva y los diferentes fármacos que se pueden utilizar para tal fin y se contrasta la evidencia extraída de los diferentes estudios publicados y la realidad en el uso de los diferentes "gastroprotectores". Esta revisión se concluye con una serie de interrogantes que todavía permanecen sin resolverse acerca del tratamiento con AINE y de su gastrolesividad.

Palabras clave: Antiinflamatorios no esteroideos. Reacciones adversas. Gastroprotección. Factores de riesgo.

ABSTRACT

Non-steroid anti-inflammatory drugs are a class of medicine widely used throughout the world. This is a pharmacological group in continuous growth, to which some new molecules have been added in recent years. The great drawback of non-steroid anti-inflammatory drugs are their adverse effects, outstanding of which due to their frequency and importance being those that occur in the gastrointestinal tract. By means of a search in Medline and other databases, this work reviews the latest data published on the incidence of dyspepsia, gastroduodenal lesions, gastrointestinal complications and mortality associated with consumption of non-steroid anti-inflammatory drugs. Similarly, a brief description is made of the mechanism of lesions to the stomach of the non-steroid anti-inflammatory drugs and the different risk factors that condition the appearance of adverse effects at the gastrointestinal level.

Finally, an analysis is made of the preventive strategy and the different medicines that can be used to this end and a contrast is made of the evidence extracted from the different published studies and the reality of the use of the different "gastroprotectors". This review concludes with a series of questions that still remain unresolved concerning treatment with non-steroid anti-inflammatory drugs and their lesions to the stomach.

Key words: Non-steroid anti-inflammatory drugs. Adverse reactions. Gastroprotection. Risk factors.

ANALES Sis San Navarra 1999; 22 (2): 203-218.

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas.
Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea.

Aceptado para su publicación el 29 de marzo de 1999.

Correspondencia

Antonio López Andrés
Servicio de Prestaciones Farmacéuticas
Plaza de la Paz s/n 4ª Planta
31002 Pamplona
Tfno. 948 429006
Fax: 948 429010
E-mail: alopezan@cfnavarra.es

INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son un grupo de fármacos químicamente heterogéneo que suelen tener en común una actividad antipirética, analgésica y antiinflamatoria y un perfil cualitativamente similar de efectos adversos. Son ampliamente utilizados en diferentes situaciones clínicas, de tal forma que, en dosis únicas o pautas cortas, son analgésicos efectivos en el tratamiento del dolor leve-moderado de origen somático (músculo-esquelético), dolor postoperatorio, dolor visceral (dismenorrea, cólico renal) y dolor óseo metastásico. A dosis antiinflamatorias mantenidas se usan para el tratamiento sintomático del dolor e inflamación en enfermedades reumáticas (artritis reumatoide, espondiloartropatías inflamatorias, artrosis, reumatismos de partes blandas y otros procesos).

El rápido desarrollo farmacológico de este grupo y su crecimiento constante nos ha hecho pasar, en pocos años, de un número reducido de fármacos a más de

100 moléculas en todo el mundo¹. En España disponemos de 31 moléculas diferentes con sus respectivas presentaciones y denominaciones comerciales. Según cálculos aproximados unos 30 millones de personas consumen diariamente algún AINE² y en Estados Unidos se realizan al año más de 100 millones de prescripciones. En España en el año 1997 se prescribieron más de 27 millones de envases de AINE con un importe de más de 33.000 millones de pesetas y si se contabilizaran los salicilatos y los envases dispensados sin receta médica posiblemente la cifra aumentaría hasta los 40 millones de envases (datos de la memoria del Insalud de 1997). En Navarra se prescribieron más de 336.000 envases de AINE durante 1998 con cargo al Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea con un importe de más de 418 millones de pesetas. Por decirlo de otra manera, 13.000 usuarios del Servicio Navarro de Salud toman cada día algún AINE (sin tener en cuenta los salicilatos), siendo además un grupo en continuo crecimiento (Tabla 1, Fig. 1).

Tabla 1. Consumo en Navarra de los diferentes AINE. Diciembre de 1998.

Principio activo	DHD*	Principio activo	DHD
Naproxeno	5,47	Indometacina	0,91
Diclofenaco	5,24	Nabumetona	0,85
Piroxicam	3,60	Tenoxicam	0,75
Aceclofenaco	3,39	Nimesulida	0,57
Ibuprofeno	2,03	Ketorolaco	0,45
Meloxicam	1,45	Dexketoprofeno	0,36
Otros	0,95		

Datos del Servicio de Prestaciones Farmacéuticas. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea.

* DHD: Dosis diarias definidas por cada 1000 habitantes.

Los efectos adversos de estos medicamentos incluyen fallo renal, hepatitis, anemia, síndrome de Stevens-Johnson y otras reacciones anafilácticas, aunque los más conocidos por su frecuencia, y que son objeto de revisión en el presente trabajo, son los gastrointestinales. Destacan por su

importancia las úlceras y erosiones gastro-duodenales, hemorragias digestivas y perforación. Estos efectos también pueden aparecer en tramos distales del tubo digestivo, así como inflamación y cambios en la permeabilidad del mismo (colitis, enfermedad inflamatoria intestinal).

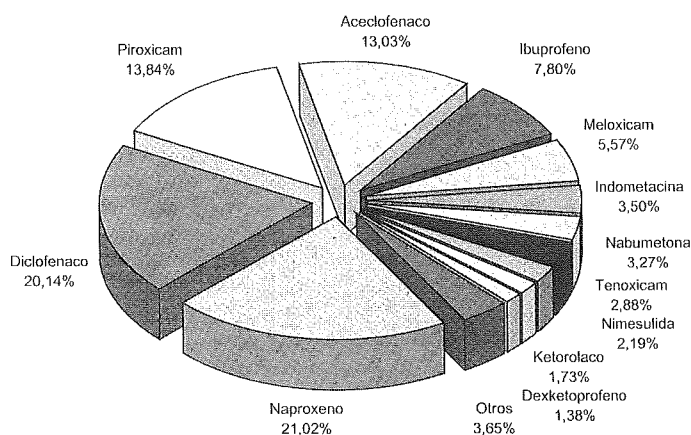


Figura 1. Consumo de DHD de los diferentes AINE en Navarra. Diciembre 1998.

En los últimos años han aparecido nuevas moléculas sobre las que se argumentan mejoras en términos de gastrolesividad (por una mayor selectividad en la inhibición de la COX-2, por estereoisomería, profármacos no ácidos, etc.). Sin embargo, los resultados presentados hasta ahora son poco concluyentes a nivel clínico y corresponden a series pequeñas de pacientes, con seguimientos de corta duración³. En realidad las múltiples consideraciones teóricas para reducir la gastrolesividad de los AINE no han aportado en la práctica, hasta el momento, cambios dignos de mención.

Por tanto a la hora de revisar el tema de los AINE y sus efectos adversos a nivel gastrointestinal hay que plantearse:

- ¿Cuál es la magnitud del problema? es decir, ¿cual es la incidencia de efectos adversos gastrointestinales?

- ¿Cuál es el mecanismo de gastrolesividad de los AINE y de qué forma actúan sobre él los nuevos medicamentos?

- ¿Cuáles son los factores de riesgo que pueden condicionar la aparición de estos efectos adversos?

- ¿Cuál es la mejor forma de gastroproteger al paciente que tiene que tomar un AINE?

MATERIAL Y MÉTODOS

Para tratar de resolver estas cuestiones se hizo una búsqueda bibliográfica en Medline y en la base de datos IDIS de la Universidad de Iowa, de todos aquellos trabajos que revisaran el tema de los AINE y sus efectos adversos a nivel gastrointestinal en los últimos cinco años. Asimismo, se utilizó bibliografía no recogida en estas fuentes pero disponible en el Servicio de Prestaciones Farmacéuticas, como boletines independientes y publicaciones no indexadas.

MAGNITUD DEL PROBLEMA

La FDA estadounidense y el Consejo de Salud inglés han documentado que los AINE son responsables, respectivamente, del 21% y el 25% de las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) que se comunican espontáneamente^{4,5}. Más de una cuarta parte de estas reacciones son de tipo gastrointestinal.

Uno de los problemas que conlleva la toma de AINE en relación con las RAMs es

la falta de correlación entre las manifestaciones clínicas principales, síntomas dispépticos, lesiones superficiales agudas de la mucosa gastroduodenal, lesiones profundas agudas y crónicas (úlceras) y sus complicaciones (hemorragia, perforación o muerte). La aparición de lesiones superficiales (gastroduodenitis erosiva) y lesiones ulcerosas, tanto a nivel del estómago como del duodeno, e incluso sus complicaciones, son asintomáticas en una gran parte de los pacientes^{6,7}. Por contra, el paciente puede presentar síntomas dispépticos sin daño objetivable en la mucosa. Sirva como ejemplo un estudio de cohortes de 1.921 pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con AINE, en el que el 15% tuvo algún síntoma digestivo y el 2,2% precisó hospitalización. Aunque la presencia de sintomatología suponía un riesgo algo mayor de sufrir una complicación (2,7% frente al 2% entre los asintomáticos), la mayoría de las complicaciones (81%) se vieron en pacientes asintomáticos, y la gran mayoría de los pacientes sintomáticos no se complicaron⁸.

Dispepsia

La prevalencia de la dispepsia ocasionada por los AINE varía ampliamente en los estudios publicados en función del diseño del mismo, de la definición de síntoma dispéptico, del tipo de medicamento y del tiempo de exposición. Se puede considerar que aproximadamente el 10-12% de los pacientes que toman AINE experimentará dispepsia⁹. El uso de medicamentos antisecretores para el alivio de los síntomas dispépticos ocasionados por los AINE permanece controvertido, en parte debido a los altos índices de resolución de la dispepsia en pacientes tratados con placebo⁹.

Lesiones gastroduodenales

Son múltiples los ensayos que han tratado de caracterizar tanto la incidencia como la prevalencia de lesiones gastroduodenales. Estas cifras varían según los estudios que se consulten. Uno de los pocos estudios existentes de un año de duración, señala una incidencia de úlcera

del 31%, sin distinguir localización¹⁰. Gabriel y cols. encontraron que la prevalencia de ulceración gástrica en pacientes en tratamiento con AINE era del 15-22%^{11,12}. En otro estudio realizado en pacientes con artritis, el 27% presentaba lesiones superficiales y el 13% úlceras (65% gástricas y 25% duodenales). La mitad de las úlceras eran asintomáticas, mientras que el 18% de los pacientes sin lesiones presentaba síntomas dispépticos¹³. Por otra parte, se ha descrito como término medio que más de un 20% de los pacientes en tratamiento habitual con AINE presentará alguna úlcera y que del 20% al 40% puede tener algún tipo de erosión aunque no haya clara ulceración⁵.

Complicaciones gastrointestinales

Se entiende por complicaciones gastrointestinales las úlceras gastroduodenales complicadas, hemorragia, perforación u obstrucción al vaciado gástrico. Silverstein y cols. encontraron que el porcentaje de estas complicaciones era del 0,95% en pacientes en tratamiento con AINE durante 6 meses¹⁴. La FDA estima que las úlceras gastrointestinales sintomáticas, la hemorragia gastrointestinal o la perforación aparecen en el 1-2% de los pacientes que toman AINE durante 3 meses y en el 2-5% de los que utilizan estos medicamentos durante un año¹⁵. En general, parece que la incidencia de complicaciones gastrointestinales en pacientes en tratamiento con AINE es 1-2% anual⁸. El riesgo acumulado para estas complicaciones graves parece incrementarse con la duración del tratamiento¹⁵ aunque, como se discute más adelante, hay controversia al respecto.

Mortalidad asociada a la gastropatía por AINE

Alrededor del 10% de los pacientes hospitalizados por hemorragia gastrointestinal alta debida a AINE mueren⁸. En el estudio ARAMIS⁵ apareció un riesgo de muerte del 0,22% por año y un riesgo relativo de 4,21. Aunque la cifra puede parecer baja, debe tenerse en cuenta el gran número de personas que toman AINE y la larga duración de estos tratamientos.

En Estados Unidos el número de hospitalizaciones por complicaciones gastrointestinales debidas a AINE, según los datos obtenidos del estudio ARAMIS, se estima en unas 107.000 al año⁵. En el mismo trabajo se afirma que se producen 16.500 muertes en ese país al año debido al consumo de AINE, es decir más muertos que los producidos por asma, cancer cervical y melanoma maligno juntos^{5,16}. Los datos de la FDA son concluyentes al estimar que el consumo de AINE genera entre 100.000-200.000 hospitalizaciones al año y entre 10.000-20.000 muertes en el mismo periodo¹⁷, lo que ha hecho que todos los AINE en Estados Unidos lleven desde hace varios años una leyenda de aviso en el cartón.

En España no hay casi datos al respecto pero podemos decir que hasta un 80% de la mortalidad por úlcera péptica se asocia al consumo de AINE¹⁸.

Desgraciadamente, como se ha comentado antes, muchos pacientes que presentan patología grave y aguda (sangrado, úlceras) no tuvieron *a priori* síntomas significativos por lo que muchas veces el primer síntoma de alarma es la propia complicación.

Tabla 2. Características de los efectos sistémicos y locales ocasionados por los AINE en la parte alta del tracto gastrointestinal.

Efectos locales	Efectos sistémicos
<ul style="list-style-type: none"> • Daño químico local • Se necesita contacto tópico • pH dependiente • Varía con el pKa del medicamento • Se puede evitar con recubrimiento entérico o con profármacos • Ocurre de una forma aguda (en horas) • El daño es superficial • Raramente ocasiona sangrado significativo o perforación 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibición sistémica de la síntesis de prostaglandinas • Ocurre con cualquier vía de administración • pH independiente • Independiente del pKa del medicamento • Ocurre independientemente de la forma de administración • Ocurre con el tratamiento crónico (semanas) • Ulceraciones profundas • Puede ocasionar sangrado grave o perforación

Tomado de Bjorkman²².

Daño local

La mayoría de los AINE son ácidos débiles con un pKa entre 3-5,2 lo que determina que en un medio ácido se encuentren

Coste de las complicaciones gastrointestinales de los AINE

Los costes anuales de hospitalización y tratamiento de las complicaciones derivadas del consumo de AINE en Estados Unidos se han estimado en más de 1.000 millones de dólares⁵. En España se ha calculado que los sobrecostes debidos a las RAMs de los AINE se traducen en que el precio real del mercado se multiplique por un factor de 1,5 a 3¹⁸, lo que supondría un coste de entre 49.000-99.000 millones de pesetas. Algunos autores han denominado las úlceras debidas a AINE como una nueva epidemia¹⁹ y hay quien, desde un punto de vista tanto ético como legal, ha sugerido el pedir el consentimiento informado a los pacientes a la hora de prescribir estos medicamentos²⁰.

MECANISMO DE GASTROLESIVIDAD DE LOS AINE

Los AINE lesionan la mucosa gastroduodenal por dos mecanismos, un efecto local que es pH-dependiente, que varía notablemente entre los diferentes AINE y sus preparaciones, y un efecto sistémico que es menos específico de cada principio activo y en el que no interviene un contacto directo con la mucosa (Tabla 2).

en forma no ionizada, que es altamente liposoluble, por lo que atraviesan las membranas celulares con gran rapidez. Una vez dentro del citoplasma celular el pH neutro hace que vuelva a su forma ionizada pro-

duciéndose un atrapamiento iónico que origina lesión celular directa^{21,22}. Mediante endoscopia se observa que este daño local aparece como una gastritis superficial y hemorragia de la submucosa. Este tipo de lesión rara vez tiene significación clínica, no es predictivo de sintomatología y puede resolverse, incluso con el uso continuado del AINE, mediante un mecanismo de adaptación de la mucosa^{22,23}.

El daño local se ha pretendido evitar utilizando formulaciones galénicas taponadas o con recubrimiento entérico, utilizando profármacos no ácidos o administrando antiseoretos tipo anti H₂ u omeprazol. En cierta medida esto se ha logrado pero, como se ha comentado, este tipo de lesión rara vez tiene significación clínica, y además estos sistemas tampoco han conseguido evitar la aparición de efectos adversos importantes o complicaciones graves²². Un trabajo de Kelly y cols.²⁴ mostró que el riesgo de hemorragia gastrointestinal con aspirina taponada o con cubierta entérica no era menor que el de la aspirina simple, ya que el daño fundamental de este tipo de fármacos se produce de una forma sistémica.

Daño sistémico

El efecto sistémico de los AINE es suficiente para ocasionar ulceraciones y complicaciones aunque no haya efectos locales. De hecho, las preparaciones rectales o parenterales producen las mismas complicaciones gastrointestinales que las presentaciones orales. Las úlceras aparecen como consecuencia de la inhibición sistémica de la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición de la enzima ciclooxigenasa. Esta ciclooxigenasa es responsable de muchos de los mecanismos normales de protección de la mucosa gastroduodenal ya que la inhibición sistémica de la síntesis de prostaglandinas reduce la producción de mucus gástrico, la secreción de bicarbonato y el flujo sanguíneo de la mucosa^{6,7,25}.

Investigaciones recientes han identificado al menos dos isoformas de ciclooxigenasa en las células de los mamíferos, la COX-1 y la COX-2. La isoforma COX-1 sería parte constitutiva de la fisiología humana,

siendo responsable entre otras funciones del mantenimiento de la integridad de la mucosa gástrica y la isoforma COX-2 sería inducida por agentes proinflamatorios. De esta forma, en teoría, un antiinflamatorio que fuera exclusivamente selectivo de la forma COX-2 no tendría ningún efecto sobre la integridad de la mucosa gástrica u otros efectos fisiológicos mediados por la COX-1^{26,27}.

La realidad dista, hasta el momento, bastante de la teoría ya que la presunta mayor selectividad de algunos AINE no se ha traducido en una disminución de los efectos adversos graves. Además, esta medida de la selectividad por la COX-2 es diferente según los diferentes ensayos e incluso el animal donde se han realizado los mismos^{28,29}. Es curioso ver como el ibuprofeno que en principio es poco selectivo de la COX-2, aparece en todas las series y trabajos como uno de los AINE más seguros. No hay que olvidar la complejidad del proceso inflamatorio y del ser vivo en general y no confundir hipótesis seductoras con demostraciones clínicas³⁰. No obstante, es una línea de investigación en la que se sigue trabajando y hay que esperar a los nuevos inhibidores selectivos de la COX-2 en desarrollo, que se anuncian como 100-300 veces más selectivos, para ver si realmente tienen menos efectos adversos¹⁷.

Otro efecto dependiente de la inhibición sistémica de prostaglandinas es la alteración de la agregación plaquetaria debido a la inhibición de tromboxano A₂. Este efecto contribuye al riesgo de sangrado de las úlceras producidas por los AINE y al incremento de riesgo de sangrado temprano de lesiones preexistentes durante la terapia con AINE^{22,25,27}.

El daño sistémico también puede ocurrir por mecanismos independientes de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. El daño del tracto gastrointestinal tanto alto como bajo se asocia también con una respuesta inflamatoria y una marginación leucocitaria en las vesículas de la mucosa que se puede inhibir por agentes inmunosupresores. Concretamente parece producirse por una adherencia de los neutrófilos a los capilares de la mucosa gástri-

ca, lo que ocasionaría una disminución del flujo sanguíneo. En estos momentos se está estudiando la naturaleza exacta y la contribución relativa de estos efectos sobre los síntomas y el daño que ocasionan los AINE²².

También ensayos preliminares parecen implicar al óxido nítrico (NO) en el aumento del flujo sanguíneo de la mucosa y, de hecho, en los ensayos preliminares con AINE ligados a moléculas liberadoras de NO los resultados obtenidos son bastante esperanzadores^{31,32}.

FACTORES DE RIESGO

Para poder reducir los riesgos es fundamental caracterizar qué pacientes tienen más riesgo de padecer este tipo de reacciones adversas. Son muchos los estudios que hay al respecto, pero no todos coinciden a la hora de identificar los pacientes de más riesgo. Aquí se hará una breve revisión de todos los factores de riesgo descritos, aunque sólo podemos cuantificar el riesgo de alguno de ellos.

Edad

Casi todos los estudios coinciden en caracterizar la edad avanzada como un claro factor de riesgo³³⁻³⁵. En los pacientes ancianos hay un aumento del umbral doloroso con lo que hay menor posibilidad de que aparezcan signos de alarma. Hay menor producción de prostaglandinas y una menor masa corporal que hace que la concentración de AINE aumente en los tejidos. Además, la mayor parte de los ancianos tiene en general un peor estado basal^{25,36}. Por otra parte, los pacientes de más de 60 años son los que más toman este tipo de medicamentos. A la hora de establecer las estrategias preventivas, hay autores que fijan la edad de riesgo en 60 años^{6,36}, otros en 65²⁵ y otros en 70 ó 75^{22,37}, dependiendo del grupo de pacientes en el que se haya hecho el estudio, etc. Lo que está claro es que a más edad más riesgo de complicaciones gastrointestinales. Así pues, parece que los pacientes de más de 60 años tienen 3,5 veces más riesgo de sufrir una complicación ulcerosa que los más jóvenes y en los de más de 75 años el riesgo es 9 veces más elevado³⁸.

Historia de enfermedad péptica

Otro de los factores de riesgo claramente identificados es la existencia de antecedentes de enfermedad péptica o historia de complicaciones gastrointestinales^{14,39,40}. La dispepsia y especialmente, la dispepsia causada por AINE también ha sido caracterizada como factor de riesgo en algún estudio³⁸.

Tipo y duración de la terapia

Uno de los aspectos hasta ahora poco aclarados es si el riesgo es mayor durante el primer mes de terapia como parecían mostrar algunos estudios⁴¹⁻⁴³, se incrementa a partir de los tres meses⁶ o se mantiene a lo largo de todo el tratamiento como parece mostrar un reciente estudio⁴⁴. La dosis de AINE que se utiliza sí parece ser un factor de riesgo importante y parece haber una relación directa entre la dosis y el riesgo de complicación gastrointestinal, así como el uso de AINE y aspirina o más de un AINE²⁵.

Otro de los temas más controvertidos, a la hora de analizar los factores de riesgo en pacientes en tratamiento con AINE, es saber si hay algunos principios activos con más riesgo que otros de producir complicaciones gastrointestinales. Son muchos los estudios epidemiológicos que muestran notables diferencias en la gastrolesividad entre unos u otros AINE^{5,35,39,41,45,46}. Salvando algunas diferencias, casi todos ellos coinciden en afirmar que los AINE menos gastrolesivos son ibuprofeno y diclofenaco; naproxeno e indometacina estarían en un nivel intermedio y piroxicam y ketoprofeno estarían entre los más gastrolesivos (los AINE con vida media larga, como el caso del piroxicam, siempre se han asociado con una mayor gastrolesividad). Concretamente en el metaanálisis de García Rodríguez y cols³⁹ en 10 de 11 estudios incluidos, ibuprofeno fue el AINE asociado con menos riesgo seguido de cerca por diclofenaco, mientras que indometacina, naproxeno, sulindaco y aspirina se encontraban en un grado intermedio y tolmetin, ketoprofeno y piroxicam presentaban el riesgo más alto. De entre los nuevos AINE, nabumetona aparece como uno de los menos gastro-

lesivos^{47,48}, aunque también hay autores que afirman que esta menor incidencia de efectos adversos no responde tanto a su relativa selectividad por la COX-2 sino a que las dosis utilizadas habitualmente pueden ser subterapéuticas³.

Mención aparte quizás merece el tema del ketorolaco. Este medicamento ha sido objeto de polémica desde su comercialización, dando lugar a restricciones de su uso después de casos fatales por sangrado gastrointestinal en número más elevado que con otros AINE^{49,50}. En un reciente estudio, se vió que ketorolaco era 5 veces más gastrotóxico que otros AINE (RR del 24,7 aunque con un IC para el 95% de 9,6-63,5)⁵¹. Este medicamento fue objeto de varios dictámenes por parte de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia, concluyendo que su perfil de efectos adversos era superponible al de otros AINE aunque con un margen terapéutico bastante más estrecho, por lo que su uso debe limitarse a dos días por vía parenteral y a siete por vía oral⁵².

De todas formas, la cuestión de la seguridad relativa de los diferentes AINE no está resuelta, ya que hay muchos autores que afirman que estas diferencias observadas se deben a diferencias en la metodología de los estudios observacionales o diferencias en las dosis utilizadas, en muchas ocasiones no homologadas entre sí,⁵³ y que cuando se comparan dosis equipotenciales en cuanto a la actividad antiinflamatoria los riesgos parecen igualarse^{54,55}.

Uso concomitante de corticoides y/o anticoagulantes

Aunque no en todos los trabajos se demuestra una correlación entre la toma de corticoides y/o anticoagulantes y un mayor riesgo en aquellos pacientes tomadores de AINE, probablemente la prescripción simultánea de éstos aumente el riesgo de úlcera en el caso de los corticoides y de hemorragia en el caso de los anticoagulantes^{34,35,41}.

Sexo

Algunos estudios preliminares han elevado el riesgo entre las mujeres, pero puede que lo único que reflejen es un mayor consumo por su parte^{56,57}.

Otros

VARIABLES como el alcohol, tabaco o cafeína siguen sin caracterizarse como factores de riesgo²⁵. El papel del *H. pylori* permanece controvertido. La probada relación entre la presencia de *H. pylori* y la enfermedad ulcerosa péptica ha hecho pensar que pudiera ser un factor de riesgo añadido en pacientes tomadores de AINE. Cuando se compara pacientes con *H. pylori* o sin *H. pylori* no hay evidencia de que las úlceras gastroduodenales se desarrollen más en unos pacientes que en otros²⁵. Recientes estudios prospectivos parecen mostrar que la presencia de *H. pylori* no aumenta el riesgo de úlcera gástrica o duodenal en pacientes que toman AINE^{58,59}. De hecho en el estudio OMNIUM⁶⁰ los pacientes *H. pylori* positivos que tomaban omeprazol y AINE tenían menos probabilidad de desarrollar una úlcera. Los autores parecen explicar este hecho por algunos datos que permiten suponer que *H. pylori* incrementa la producción de prostaglandinas⁶¹. Lo que sí parece razonable es usar antibióticos para erradicar *H. pylori* en aquellos pacientes tomadores de AINE que desarrollen úlceras y que se les documente presencia del mismo⁶².

Los pacientes con enfermedad cardiovascular parece que tienen más riesgo de complicaciones en la enfermedad péptica en general⁶³ y si son tomadores de AINE en particular⁶⁴. Podemos considerar pacientes de riesgo también a aquellos que tienen enfermedades graves que podrían comprometer la tolerancia a las complicaciones ulcerosas⁶⁵.

GASTROPROTECCIÓN

Una de las formas de disminuir el riesgo de complicaciones gastrointestinales en pacientes tomadores de AINE es administrando fármacos gastroprotectores. Son muchos los diferentes fármacos ensayados e ininidad los estudios al respecto, aunque con muy diferente resultado e interpretación. La mayoría de datos disponibles acerca de la eficacia de los diferentes fármacos en la prevención de las úlceras por AINE se centran en su efecto sobre variables de relevancia clínica discutible (síntomas, ulceraciones superficiales de la

mucosa) que como se ha visto, tienen muy poca trascendencia a la hora de la aparición de complicaciones graves. Las recomendaciones deben estar basadas en la prevención de las complicaciones más que en la presencia de úlceras endoscópicas, muchas de las cuales son clínicamente silentes¹⁴.

Antiácidos

Todo parece indicar que los antiácidos no son eficaces en la prevención de úlceras asociadas al consumo de AINE ni lógicamente de las complicaciones graves inducidas por ellos²⁵. Aunque se han utilizado y se siguen utilizando ampliamente, su utilidad se limita a aliviar el síntoma sin prevenir o limitar el desarrollo de lesiones mucosas. Su asociación al tratamiento con AINE sólo puede contribuir, en el peor de los casos, a ocultar la clínica y crear una falsa sensación de prevención^{66,8}.

Sucralfato

Sólo hay unos pocos estudios con sucralfato, la mayoría en voluntarios sanos y que han dado resultados contradictorios³⁷. A pesar de lo mucho que se utiliza, el sucralfato no ha demostrado ningún papel en la profilaxis del daño gastrointestinal producido por los AINE,^{67,68} ni tan siquiera en la prevención de úlcera duodenal³³.

Acexamato de Zn

Es un medicamento utilizado sólo en España, lo que limita el número de estudios sobre su eficacia en la prevención de efectos adversos gastrointestinales con AINE. Aunque existe un ensayo que muestra una disminución en la incidencia de úlceras gástricas y duodenales del 92% frente a placebo en pacientes tomadores de AINE,⁶⁹ la falta de experiencia con él y la ausencia de más estudios que avalen su utilización, hace que sea difícil pronunciar al respecto.

Antihistamínicos H2

Los antihistamínicos H2 también se utilizan con mucha frecuencia y en varios estudios han mostrado disminuir la inci-

dencia de ulceraciones duodenales pero no gástricas^{70,71}, como lo establece un metaanálisis hecho con ensayos clínicos realizados con ranitidina⁷². Recientemente se ha publicado un estudio con famotidina a dosis altas (80 mg) que prevenía tanto la aparición de úlceras duodenales como gástricas⁷³. Hay que tener en cuenta que una cosa es la prevención de úlceras o erosiones, incluso de síntomas y otra la prevención de complicaciones gastrointestinales. Hasta la fecha los antihistamínicos H2 se han mostrado ineficaces para prevenir las complicaciones gastrointestinales. Incluso hay estudios en los que los pacientes tratados con estos medicamentos tenían más riesgo de desarrollar una complicación gastrointestinal, por ocultar la clínica en aquellos casos en que hubiera correlación entre la sintomatología y la lesión del paciente, o por crear una falsa sensación de seguridad tanto en el médico como en el paciente, lo que pudiera llevar a aumentar la dosis o dilatar el tratamiento en el tiempo⁸.

Omeprazol

Aunque pueda parecer una contradicción, ya que el omeprazol es el tratamiento de elección para la cura de úlceras producidas por AINE, no está demostrada claramente su eficacia como gastroprotector en pacientes que toman AINE. Los ensayos publicados con omeprazol hasta el momento son poco concluyentes y no evalúan la capacidad del omeprazol de prevenir complicaciones graves. Muchos autores opinan, en función de los estudios realizados, que al igual que los antihistamínicos H2, el omeprazol pudiera ser capaz de prevenir la aparición de úlceras duodenales. En cuanto a las úlceras gástricas los resultados son contradictorios^{22,74}, a pesar de que los últimos trabajos parecen mostrar que omeprazol puede prevenir la presencia de lesiones endoscópicas a nivel gástrico^{75,76}.

Los estudios más recientes y notorios con omeprazol son uno de Ekstrom y cols⁷⁵ que muestra la capacidad de omeprazol para prevenir la aparición de úlcera péptica y síntomas dispépticos, el estudio OMNIUM⁶⁹ que compara el omeprazol con el misoprostol en las úlceras relacionadas

con los AINE y otro trabajo de Yeomans y cols⁷⁷ que compara con ranitidina la capacidad para prevenir úlceras en pacientes en tratamiento con AINE. Los tres trabajos incluyen la presencia o no de síntomas dispépticos en las conclusiones de valoración, cuando la mayoría de las lesiones graves son asintomáticas y la correlación entre los síntomas y el daño en la mucosa es muy pobre⁷⁸.

El estudio OMNIUM en concreto se realizó en pacientes con antecedentes de úlcera, midiéndose después de una fase de curación, la capacidad de omeprazol y misoprostol de prevenir lesiones gastro-duodenales y síntomas dispépticos. A pesar de los posibles sesgos a favor del omeprazol que en ese estudio se pueden establecer, los autores sólo pueden concluir que el omeprazol y el misoprostol a bajas dosis tienen una eficacia similar en la prevención de la úlcera gástrica en pacientes con antecedentes de úlcera que estén tomando AINE y reconoce que sólo misoprostol ha demostrado la prevención de complicaciones graves.

Por otra parte, hay otro tipo de argumentos a tener en cuenta, como puede ser el hecho de mantener a pacientes *H. pylori* positivos con omeprazol a largo plazo, ya que puede aumentar la incidencia de gastritis atrófica que es una condición premaligna⁷⁹.

La FDA no reconoce al omeprazol la indicación de la prevención de la gastropatía por AINE, aunque en algunos países de la UE (incluido España desde febrero del presente año) éste tiene la indicación de prevención de la gastropatía por AINE en pacientes de riesgo (antecedentes de erosiones gastroduodenales y/o ancianos).

La controversia con omeprazol seguirá durante mucho tiempo, aunque parece que la supresión ácida bien sea con antihistamínicos H₂ o con omeprazol no es el mejor método para prevenir las complicaciones graves ya que los AINE han demostrado ser capaces de producir úlceras incluso en ausencia de ácido gástrico⁸⁰.

Misoprostol

El misoprostol es un análogo de la prostaglandina E. Es el fármaco que mejor

se ha estudiado en la prevención de las lesiones gastroduodenales inducidas por AINE. Al incrementar los niveles de prostaglandina restaura la función protectora de la mucosa gástrica aumentando su perfusión sanguínea, la secreción de mucus y bicarbonato. A altas dosis es capaz de inhibir la secreción gástrica. En ensayos clínicos controlados frente a placebo ha demostrado sobradamente la disminución en la aparición de úlceras duodenales (un 87%) y de úlceras gástricas (un 75%) en pacientes con AINE y en periodos de más de 1 año⁸¹⁻⁸³. Asimismo el misoprostol ha demostrado una disminución de la incidencia de efectos adversos graves gastrointestinales del 40% frente a placebo⁸⁴, aspecto que hasta ahora ninguna otra medicación utilizada en esta indicación lo ha conseguido. El mayor inconveniente del misoprostol es la frecuencia de efectos adversos, especialmente diarreas y calambres abdominales que puede llegar al 39% en pacientes que toman 800 mg al día⁸⁴. Esta incidencia de efectos adversos es mucho menor con dosis de 400-600 mg/día, sin que se afecte de una manera significativa su eficacia⁸⁵.

Desafortunadamente el riesgo de desarrollar una complicación grave disminuye, como hemos visto con misoprostol, pero no se elimina, y el tratamiento preventivo es caro. Ante esta situación aparece la pregunta de a quién dar tratamiento profiláctico y a quién no en base a los beneficios esperados con tal acción y al coste que genera la misma. Según los resultados del estudio MUCOSA, necesitaríamos tratar 263 pacientes para prevenir un caso de complicación, pero si tratamos sólo a los que han tenido un antecedente de complicación gastrointestinal, sólo haría falta tratar a 53. Para hacernos una idea de qué supone esta prevención, hace falta tratar 786 pacientes con hipertensión moderada durante un año para evitar una muerte, un ACV o un infarto de miocardio, o 441 pacientes con colesterol elevado para evitar un infarto de miocardio o una muerte⁸⁶.

Por tanto, se hacen necesarios los estudios farmacoeconómicos que nos puedan guiar a la hora de decidir a quién gastroproteger. Son bastantes los estudios reali-

zados al respecto en los últimos años con misoprostol^{11,12} pero éstos utilizaban los resultados endoscópicos como medida de la efectividad. En algunos de estos estudios se asumía una eficacia del misoprostol del 90% (disminución de úlceras endoscópicas) con lo cual los resultados desde el punto de vista farmacoeconómico eran bastante favorables hacia misoprostol. El año pasado se publicó el primer estudio económico con misoprostol en el que como medida de la eficacia se medía la prevención de complicaciones graves gastrointestinales (40% de eficacia) por lo que sus conclusiones tienen una mayor aplicación práctica. En este estudio se concluye que desde el punto de vista de un sistema público éste debe marcar el límite de lo que considera asumible desde el punto de vista económico. Según este estudio tratar a todos los pacientes de más de 52 años con misoprostol tiene un coste por episodio evitado de unos 94.000 dólares canadienses (unos 9 millones de pesetas), tratar a aquellos con antecedentes de enfermedad péptica ulcerosa el coste por episodio evitado es de 14.900 dólares canadienses y si tratamos a los que tienen más de 75 años y con antecedentes el

coste por episodio evitado sería de 4.000 dólares canadienses (unas 380.000 pesetas).

¿Cómo estamos gastroprotegiendo?

A pesar de que existe evidencia en cuanto a la utilización de misoprostol, este medicamento prácticamente no se utiliza en España. Entonces ¿qué se está utilizando?. En un reciente estudio elaborado por Erviti⁸⁶, sobre 173 historias analizadas en pacientes que estaban tomando AINE y un gastroprotector, en 6 zonas básicas de Navarra, al 35,3% de los pacientes se les prescribía un antiácido, al 26% un antihistamínico H2, al 20,2% sucralfato, al 11,6% acexamato de Zn y al 6,9% omeprazol. Pero si la prescripción estaba hecha por un especialista el perfil cambiaba notablemente: el 32,7% utilizaba omeprazol, el 25,4% antihistamínicos H2, el 29,1% antiácidos y el 12,7% sucralfato (Tabla 3). El 40% de los pacientes que los tomaban no tenían ningún factor de riesgo. Ni en los tratamientos instaurados por los médicos de atención primaria ni por los especialistas apareció ninguno con misoprostol.

Tabla 3. Utilización de fármacos en la gastroprotección por AINE en Navarra.

	Médico Atención Primaria	Especialista
Antihistamínicos H2	26,0%	25,4%
Inhibidores bomba de protones (IBP)	6,9%	32,7%
Sucralfato	20,2%	12,7%
Antiácidos	35,3%	29,1%
Acexamato de Zn	11,6%	0%

Tomada de Erviti⁸⁶.

A mi juicio una "exageración" de los efectos adversos que causa misoprostol, (a dosis de 400 mg/día es tan bien tolerado como el omeprazol) la mala prensa debido entre otras razones a su uso como abortivo y una falta de interés comercial por parte del laboratorio en España, ha hecho que la mejor alternativa para los pacientes en situación de riesgo por toma de AINE sea prácticamente desconocida o rechazada de antemano.

ESTRATEGIA PREVENTIVA Y CONCLUSIONES

La primera medida a tomar para evitar los riesgos y complicaciones de la úlcera gastroduodenal por AINE u otros efectos adversos es promover un uso más racional de estos fármacos. Para ello es necesario:

1. Considerar si un analgésico tipo paracetamol o metamizol es más apropiado, especialmente en afecciones no inflamato-

rias como trastornos musculoesqueléticos agudos, dolor de espalda, dolor de muelas o patologías degenerativas (osteoartritis).

2. Utilizar los AINE más experimentados cuya eficacia y seguridad están bien establecidas. Los nuevos AINE no han aportado hasta el momento ventajas en este apartado dignas de mención (habrá que esperar a los nuevos inhibidores de la COX-2 que son 300-400 veces más selectivos sobre esta enzima que sobre la COX-1). Ibuprofeno, diclofenaco y naproxeno son de los AINE más experimentados y en los que más se ha constatado su seguridad y eficacia.

3. La prescripción de AINE en pacientes ancianos debe vigilarse en extremo, así el American College of Rheumatology (ACR) ha recomendado recientemente como primera línea de tratamiento el paracetamol a dosis de hasta 4 g/día (para el manejo de la osteoartritis de cadera y rodilla^{87,88} siempre que la función hepática no esté comprometida).

4. Si hay que prescribir un AINE trataremos de utilizar la mínima dosis eficaz, cambiando el mismo si no hay respuesta clínica, pero nunca asociar dos AINE.

5. Identificar a los pacientes de riesgo. En general se pueden caracterizar como factores de riesgo a considerar siempre:

- la edad superior a 65-70 años
- historia previa de enfermedad péptica o complicaciones

- terapia concomitante con corticoides o anticoagulantes

- enfermedades severas asociadas que pueden agravar las complicaciones

A la luz de los estudios farmacoeconómicos revisados y teniendo en cuenta la eficacia de la terapia preventiva se recomienda la gastroprotección en aquellos pacientes con más de 65-70 años con otro factor de riesgo asociado. En general se puede caracterizar como paciente de alto riesgo aquel que presenta 2 ó más factores de riesgo y éstos, en base a la evidencia, deben ser tratados inicialmente con misoprostol 200 mg c/12 h ó c/8 h, aunque lo ideal sería c/6 h si el paciente lo tolera. Como alternativa en aquellos pacientes que no toleren misoprostol, algunos autores se inclinan por utilizar terapia antisecretora a pesar de que no han demostrado evitar complicaciones graves^{6,54}. Esta recomendación se basa en la capacidad mostrada en algunos estudios para disminuir la incidencia de lesiones gastroduodenales (fundamentalmente duodenales) por parte de los antihistamínicos H2 y del omeprazol. La FDA no ha aprobado ningún régimen para los pacientes que no toleran misoprostol.

Todavía quedan muchos puntos por aclarar definitivamente acerca de los AINE y de sus efectos adversos gastrointestinales, así como de la estrategia preventiva (Tabla 4). Se necesitarán todavía muchos estudios y debates para aclararlos. Lo que sí podemos, mientras tanto, es darle un uso más

Tabla 4. Principales puntos de controversia y debate en relación a los AINE y la estrategia preventiva de sus efectos adversos gastrointestinales.

<ul style="list-style-type: none">- Aparte de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, ¿qué otros procesos intervienen definitivamente en la lesión gastroduodenal?- ¿Por qué con los mismos factores de riesgo unos pacientes desarrollan complicaciones graves gastrointestinales y otros no?- Los nuevos inhibidores de la COX-2 y los AINE ligados a moléculas donadoras de NO ¿serán menos gastrolesivos?- ¿Se puede afirmar categóricamente que hay AINE más gastrolesivos que otros?- ¿El riesgo es mayor durante el primer mes de tratamiento o como parece se mantiene constante durante todo el tratamiento?- ¿Juega algún papel el omeprazol en la prevención de complicaciones graves?- ¿El tratamiento de la dispepsia por AINE o la profilaxis con antiácidos o antihistamínicos H2 presentan un riesgo añadido de complicaciones?
--

racional al manejo de los AINE, considerándolos como fármacos eficaces, pero potencialmente peligrosos en muchos pacientes.

Agradecimientos

Al resto del equipo del Servicio de Prestaciones Farmacéuticas por sus comentarios y aportaciones en la realización del presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. BROOKS PM, DAG RO. Nonsteroidal-antiinflammatory drugs: differences and similarities. *N Engl J Med* 1991; 324:1716-1725.
2. GIBSON T. Nonsteroidal-antiinflammatory drugs. Another look. *J Rheumatol* 1990; 27: 87-90.
3. Anónimo. Lesiones Gastroduodenales por AINES. Boletín de información terapéutica de Baleares 1996; 1: 85-88.
4. BARRIER CH, HIRSCHOWITZ BS. Controversies in the detection and management of nonsteroidal-antiinflammatory drugs induced side effects of the upper gastrointestinal tract. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 926-932.
5. SINGH G, RAMEY DR. NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective-1997. *J Rheumatol* 1998; 25 (Suppl 51): 8-16.
6. POLISSON R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: practical and theoretical considerations in their selection. *Am J Med* 1996; 100(Suppl 2A): 31S-36S.
7. LICHTENSTEIN DR, SYNGAL S, WOLFE MM. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the gastrointestinal tract. The double-edged sword. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 5-18.
8. SINGH G, RAMEY DR, MORFELD D, SHI H, HATOUM HT, FRIES JF. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1530-1536.
9. AGRAWAL NM, AZIZ K. Prevention of gastrointestinal complications associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol* 1998; Suppl 51:17-20.
10. AGRAWAL NM. Making sense of NSAID gastropathy and considering the therapeutic options. *Scan J Rheumatol* 1992; Suppl 92:13-19.
11. GABRIEL SE, JAAKKIMAINEN RL, BOMBARDIER C. The cost-effectiveness of misoprostol for nonsteroidal antiinflammatory drug-associated adverse gastrointestinal events. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 447-59.
12. GABRIEL SE, CAMPION ME, O'FALLON WM. A cost-utility analysis of misoprostol prophylaxis for rheumatoid arthritis patients receiving nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 333-341.
13. BARRISON I. Prophylaxis against nonsteroidal-antiinflammatory induced upper gastrointestinal side effects. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 207-209.
14. SILVERSTEIN FE, GRAHAM DY, SENIOR JR, DAVIES HW, STRUTHERS BJ, BITTMAN RM et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal antiinflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo, double blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 241-249.
15. PAULUS HE. Government affairs. FDA Arthritis Advisory Committee meeting: risk of agranulocytosis/aplastic anemic, flank pain, and adverse gastrointestinal effects with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 593-595.
16. SINGH G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 1998;105(1B): 31S-38S.
17. SILVERSTEIN FE. Improving the gastrointestinal safety of NSAIDs. The development of misoprostol-from hypothesis to clinical practice. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 447-458.
18. VIDAL J, TORNERO J, PÉREZ J. Epidemiología de las lesiones gastroduodenales inducidas por AINE. En: *Protocolos de Estudio y Tratamiento de las Enfermedades Reumáticas*. Madrid: Glaxo Wellcome 1997.
19. GABRIEL SE, BOMBARDIER C. NSAID ulcers, an emerging epidemic. *J Rheumatol* 1990; 17: 1-4.
20. KATZ JN, DALTRY LH, BRENNAN TA, LIANG MH. Informed consent and the prescription of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1257-1263.
21. BRUNE K, RAINSFORD KD, SCHWEITZER A. Biodistribution of mild analgesics. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10: 279S-284S.
22. BJORKMAN DJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal injury. *Am J Med* 1996; 101(Suppl 1A): 25S-32S.
23. GRAHAM DY, SMITH JL, DOOBS SM. Gastric adaptation occurs with aspirin administration in man. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 1-6.

24. KELLY JP, KAUFMAN DW, JURGELON JM, SHEEHAN J, KOFF RS, SHAPIRO S. Risk of aspirin associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric coated or buffered product. *Lancet* 1996; 348: 1413-1416.
25. PEARSON SP, KELBERMAN Y. Gastrointestinal effects of NSAIDs. Difficulties in detection and management. *Postgrad Med* 1996; 100: 131-143.
26. VANE J. Towards a better aspirin. *Nature* 1994; 367: 215-216.
27. MCCARTHY DM. Mechanisms of mucosal injury and healing: the role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol* 1995; 208(Suppl): 24-29.
28. HAYLLAR J, BJARNASON Y. NSAIDs, Cox-2 inhibitors, and the gut. *Lancet* 1995; 346: 521-522.
29. BENNETT A, TAVARES IA. NSAIDs, Cox-2 inhibitors, and the gut. *Lancet* 1995; 346: 1105.
30. Anónimo. Meloxicam. *Rev Prescr* 1997;17: 321-324.
31. ELLIOT SN, MCKNIGHT W, CIRINO G, WALLACE JL. A nitric oxide releasing non-steroidal anti-inflammatory drug accelerates gastric ulcer healing in rats. *Gastroenterology* 1995; 109: 524-530.
32. HAWKEY CJ. Future treatments for arthritis-mew NSAIDs, NO-NSAIDs or no NSAIDs? *Gastroenterology* 1995; 109: 614-616.
33. HOLLANDER D. Gastrointestinal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prophylactic and therapeutic strategies. *Am J Med* 1994; 96: 274-281.
34. GABRIEL SE, JAAKKIMAINEN L, BOMBARDIER C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 787-796.
35. GRIFFIN MR, PIPER JM, DAUGHERTY JR, SNOWDEN M, RAY WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med* 1991; 114: 257-263.
36. AMENT PW, CHILDERS RS. Prophylaxis and treatment of NSAID-induced gastropathy. *Am Fam Physician* 1997; 55: 1323-1332.
37. CHAMPION GD, FENG PH, AZUMA T, CAUGHEY DE, CHAN KH, KASHIWAZAKI S et al. NSAID-Induced gastrointestinal damage. Epidemiology, risk and prevention, with an evaluation of the role of misoprostol. An Asia-Pacific perspective and consensus. *Drugs* 1997; 53: 6-19.
38. HANSEN JM, HALLAS J, LAURITSEN JM, BYTZER P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and ulcer complications: a risk factor analysis for clinical decision-making. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 126-130.
39. GARCÍA-RODRÍGUEZ LA, JICK H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 769-772.
40. HALLAS J, LAURITSEN J, VILLADSEN HD, GRAM LF. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal bleeding, identifying high-risk groups by excess risk estimates. *Scan J Gastroenterol* 1995; 30: 438-444.
41. LANGMAN MJS, WELL J, WAINWRIGHT P, LAWSON DH, RAWLINS MD, LOGAN RFA et al. Risk of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 1075-1078.
42. MORIDE Y, ABENHEIM L. Evidence of the depletion of susceptibles effect in non-experimental pharmacoepidemiologic research. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 731-737.
43. SMALLEY WE, RAY WA, DAUGHERTY JR, GRIFFIN MR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the incidence of hospitalizations for peptic ulcer disease in elderly persons. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 539-545.
44. MACDONALD TM, MORANT SV, ROBINSON GC, SHIELD MJ, MCGILCHRIST, MURRAY FE et al. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. *Br Med J* 1997; 315: 1333-1337.
45. LANZA FL. Endoscopic studies of gastric and duodenal injury after the use of ibuprofen, aspirin, and other nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Am J Med* 1984; 77 (Suppl 1a): 19-24.
46. HENRY D, LYNETTE LI, GARCÍA LA, PÉREZ S, CARSON JL, GRIFFIN M et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: result of a collaborative meta-analysis. *Br Med J* 1996; 312: 1563-1566.
47. LANZA FL. Gastrointestinal toxicity of newer NSAIDs. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1318-1323.
48. ROTH SH, TINDALL EA, JAIN AK, MCMAHON FG, APRIL PA, BOCKOW BI et al. A controlled study comparing the effects of nabumetone, ibuprofen, and ibuprofen plus misoprostol on the upper gastrointestinal tract mucosa. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2565-2571.
49. LEWIS S. Ketorolac in Europe. *Lancet* 1994; 343: 784.

50. TRAVERSA G, WALKER AM, IPPOLITO FM, CAFFARI B, CAPURSO L, DEZI A et al. Gastroduodenal toxicity of different nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Epidemiology* 1995; 6: 49-54.
51. GARCÍA-RODRIGUEZ LA, CATTARUZZI C, TRONCON MG, AGOSTINIS L. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1998; 158: 33-39.
52. ESTIVILL E. Ketorolaco: ¿un antiinflamatorio no esteroideal más?. *Farm Clin* 1997; 14: 549-553.
53. MARCOTEGUI F. Uso racional de antiinflamatorios no esteroideos. De la teoría a la práctica. *Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra* 1998; 6: 1-8.
54. GRAHAM DY. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and ulcers: where we stand. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2080-2086.
55. MIWA LJ, JONES JK, PATHIYAL A, HATOUM H. Value of epidemiologic studies in determining the true incidence of adverse events. The nonsteroidal anti-inflammatory drug story. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2129-2136.
56. ZEIDLER H. Epidemiology and NSAID induced gastropathy. *J Rheumatol* 1991; (Suppl 28): 2-5.
57. FRIES JF. Assessing and understanding patient risk. *Scand J Rheumatol* 1992; (Suppl 92): 21-24.
58. KIM JG, GRAHAM DY. Misoprostol Study Group. *Helicobacter pylori* infection and development of gastric or duodenal ulcer in arthritic patients receiving chronic NSAID therapy. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 203-207.
59. THILLAINAYAGAM AV, TABAQCHALI S, WARRINGTON SJ, FARTHING MJ. Interrelationships between *Helicobacter pylori* infection, nonsteroidal antiinflammatory drugs and gastroduodenal disease. A prospective study in healthy volunteers. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1085-1089.
60. HAWKEY CJ, KARRASCH JA, SZCZEPAŃSKI L, WALKER DG, BARKUN A, SWANNELL AJ et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 727-734.
61. HUDSON N, BALSITIS M, FILIPOWICZ F, HAWKEY CJ. Effect of *Helicobacter pylori* colonisation on gastric mucosal eicosanoid synthesis in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 1993; 34: 748-751.
62. SCHEIMAN JM. NSAID-induced peptic ulcer disease: a critical review of pathogenesis and management. *Dig Dis* 1994; 12: 210-222.
63. HUDSON N, FAULKNER G, SMITH SJ, LANGMAN MJS, HAWKEY CJ, LOGAN RFA. Late mortality in elderly patients surviving acute peptic ulcer bleeding. *Gut* 1995; 37: 177-181.
64. SILVERSTEIN FE, GEIS GS, STRUTHERS BJ and the MUCOSA Study Group. NSAIDs and gastrointestinal injury: clinical outcome, the mucosa trial. *Gastroenterology* 1994; 106: A180.
65. SOLL AH. Tratamiento médico de la enfermedad ulcerosa péptica. *Normas prácticas. JAMA (Ed. esp)* 1996; 5: 358-368.
66. SILVA C, PÉREZ J. Prevención de la gastropatía por AINE. En *Protocolos de Estudio y Tratamiento de las Enfermedades Reumáticas*. Madrid: Glaxo Wellcome 1997.
67. MILLER DR. Treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy. *Clin Pharm* 1992; 11: 690-704.
68. PIPKIN G, MILLS JG. Treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-associated gastric and duodenal damage. Efficacy of antisecretory drug and mucosal protective compounds. *Dig Dis* 1995; 13(Suppl 1): 75-88.
69. RODRÍGUEZ DE LA SERNA A, DÍAZ-RUBIO M y The Spanish Study Group on NSAID induced gastroenteropathy prevention. Multicenter clinical trial of zinc acexamate in the prevention of nonsteroidal antiinflammatory drug induced gastroenteropathy. *J Rheumatol* 1994; 21: 927-933.
70. ROBINSON MG, GRIFFIN JW, BOWERS J, KOGAN FJ, KOGUT DG, LANZA FL et al. Effect of ranitidine on gastroduodenal mucosal damage induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 424-428.
71. EHSANULLAH RSB, PAGE MD, TILDESLEY G, WOOD JR. Prevention of gastroduodenal damage induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs: controlled trial with ranitidine. *Br Med J* 1988; 297: 1017-1021.
72. FRENCH PC, DAREKAR BS, MILLS JG, WOOD JR. Ranitidine in the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-associated gastric and duodenal ulceration in arthritic patients. *EUR J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 1141-1147.
73. TAHA AL, HUDSON N, HAWKEY CJ, SWANNELL AJ, TRYE PN, COTTRELL J et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996; 334: 1435-1439.

74. SCHEIMAN JM, BEHLER EM, LOEFFLER KM, ELTA GH. Omeprazole ameliorates aspirin-induced gastroduodenal injury. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 97-103.
75. EKSTROM P, CARLING L, WETTERHUS S, WINGREN PE, ANKER-HANSEN O, LUNDEGARDH G et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. A Nordic Multicentric Study. *Scan J Gastroenterol* 1996; 31: 753-58.
76. CULLEN D, BARDHAN KD, EISNER M, KOGUT DG, PEACOCK RA, THOMSON JM, HAWKEY CJ. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for NSAID users (abstr). *Gastroenterology* 1996; 110: A86.
77. YEOMANS ND, TULASSAY Z, JUHÁSZ L, RÁCZ I, HOWARD JM, VAN RENSBERG CJ et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 719-726.
78. CHAN FKL, SUNG JY. Carta al director. *N Engl J Med* 1998; 339: 349-350.
79. KUIPERS EJ, LUNDELL L, KLINKENBERG-KNOL EC, HAVU N, FESTAN HP, LIEDMAN B et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996; 334: 1018-1022.
80. JANSEN M, DIJKMANS BA, VANDENBROUCKE JP, BIEMOND Y, LAMERS CB. Achlorhydria does not protect against upper gastrointestinal ulcers during NSAID use. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 362-365.
81. GRAHAM DY, WHITE RH, MORELAND LW, SCHUBERT TT, KATZ R, JASZEWSKI R et al. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. *Ann Intern Med* 1993; 119: 257-262.
82. ELLIOTT SL, YEOMANS ND, BUCHANAN RR, SMALLWOOD RA. Efficacy of 12 months misoprostol as prophylaxis against NSAID-induced gastric ulcers: a placebo-controlled trial. *Scand J Rheumatol* 1994; 23: 171-176.
83. AGRAWAL NM, VAN KERCKHOVE HE, ERHARDT LJ, GEIS GS. Misoprostol coadministered with diclofenac for prevention of gastroduodenal ulcers: a one-year study. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1125-1131.
84. GRAHAM DY, AGRAWAL NM, ROTH SH. Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol: multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 1988; 2: 1277-1280.
85. RASKIN JB, WHITE RH, JACKSON JE, WEAVER AL, TINDALL EA, LIES RB et al. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. *Ann Intern Med* 1995; 123: 344-350.
86. ERVITI J. Estudio multicéntrico prescripción-indicación de antiulcerosos y antiácidos en atención primaria. *Aten primaria* 1999; (en prensa).
87. HOCHBERG MC, ALTMAN RD, BRANDT KD, CLARK BM, DIEPPE PA, GRIFFIN MR et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis: Part I. Osteoarthritis of the hip. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1535-1540.
88. HOCHBERG MC, ALTMAN RD, BRANDT KD, CLARK BM, DIEPPE PA, GRIFFIN MR et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis: Part II. Osteoarthritis of the knee. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1541-1546.